



RÉSULTATS DE L'ÉTUDE DATIPO

Investigateur principal : Louis Bernard

- Très peu de données solides dans la littérature sur
 - Les meilleurs antibiotiques ou meilleures associations d'antibiotiques sur les IOAP
 - Les durées de traitement nécessaires à une guérison microbiologique

Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial



Louis Bernard, Aurélien Dinh, Idir Ghout, David Simo, Valerie Zeller, Bertrand Issartel, Vincent Le Moing, Nadia Belmatoug, Philippe Lesprit, Jean-Pierre Bru, Audrey Therby, Damien Bouhour, Eric Dénes, Alexa Debard, Catherine Chirouze, Karine Fèvre, Michel Dupon, Philippe Aegerter, Denis Mulleman, on behalf of the Duration of Treatment for Spondylodiscitis (DTS) study group*

Une antériorité :

- Randomisation 6 semaines versus 12 semaines dans les infections vertébrales sans matériel
- Non-inferiorité du bras 6 semaines
- Mais
 - Pas de matériel
 - Vertèbre/disque \neq os cortical

RECOMMANDATIONS/IPOA



Médecine et Maladies Infectieuses 2008

Recommandations de pratique clinique
Infections ostéo-articulaires sur matériel
(prothèse, implant, ostéosynthèse)

IDSA GUIDELINES

CID 2013:56 (1 January)

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

Douglas R. Osmon, Elie F. Berbari, Anthony R. Berendt, Daniel Lew, Werner Zimmerli, James M. Steckelberg, Nalini Rao, Arlen Hanssen, and Walter R. Wilson



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

Mars 2014

GUIDELINES

IPOA

- **USA:** Hanche 3 mois, Genou 6 mois
- **Swiss:** Hanche 3 mois, Genou 6 mois
- **France :** ≥ 6 semaines à 12 semaines



DATIPO

**DURÉE D'ANTIBIOTHÉRAPIE (6 VERSUS 12 S) POUR LE
TRAITEMENT DES INFECTIONS SUR PROTHÈSE
OSTÉOARTICULAIRES**

- **Essai clinique**
 - Contrôlé, randomisé, ouvert en 2 groupes parallèles
 - Non-infériorité
 - Multicentrique, national: 28 centres
- **Comparant 6 vs 12 semaines de traitement antibiotique**
 - Antibiotiques selon recommandations
 - IPOA
 - Avec changement prothétique
 - en 1 temps ou 2 temps
 - Lavage articulaire (DAIR)

INCLUSION

CRITÈRES D'INCLUSION

- Patient majeur
- Signes cliniques et radiologiques d'IPOA
- Identification microbiologique fiable
- Prise en charge chirurgicale
 - DAIR, 1T ou 2T

CRITÈRES DE NON INCLUSION

- IPOA à mycobact. ou fongique
- Absence d'identification microbiologique
- Récidive d'IPOA

OBJECTIFS - PRINCIPAL (1)

- *Objectif principal* = **Evaluer la fréquence de la persistance ou rechute d'infection au même germe dans les 2 ans suivant la fin de l'antibiothérapie**
- **Visites à S6, S12, S24, S52 et S104**

OBJECTIFS - SECONDAIRES (2)

- Echecs par
 - surinfection (nouvelle bactérie ou nouvelle + ancienne bactérie)
 - probable (sans preuve bactériologique, ni manifestation concluante)
- Succès microbiologique (négativité des prélèvements microbiologiques réalisés à repose du changement prothétique en 2T)
- Score fonctionnel de mobilité articulaire (inclusion, S6, S12, S24, S52 et S104)
- La tolérance de l'antibiothérapie
- L'observance du traitement antibiotique

- **Randomisation (ratio 1:1, avant J21) stratifiée en 4 groupes**
 - **Localisation, technique chirurgicale...**
- **Evaluation du critère de jugement principal par un comité d'adjudication en aveugle du bras de traitement.**

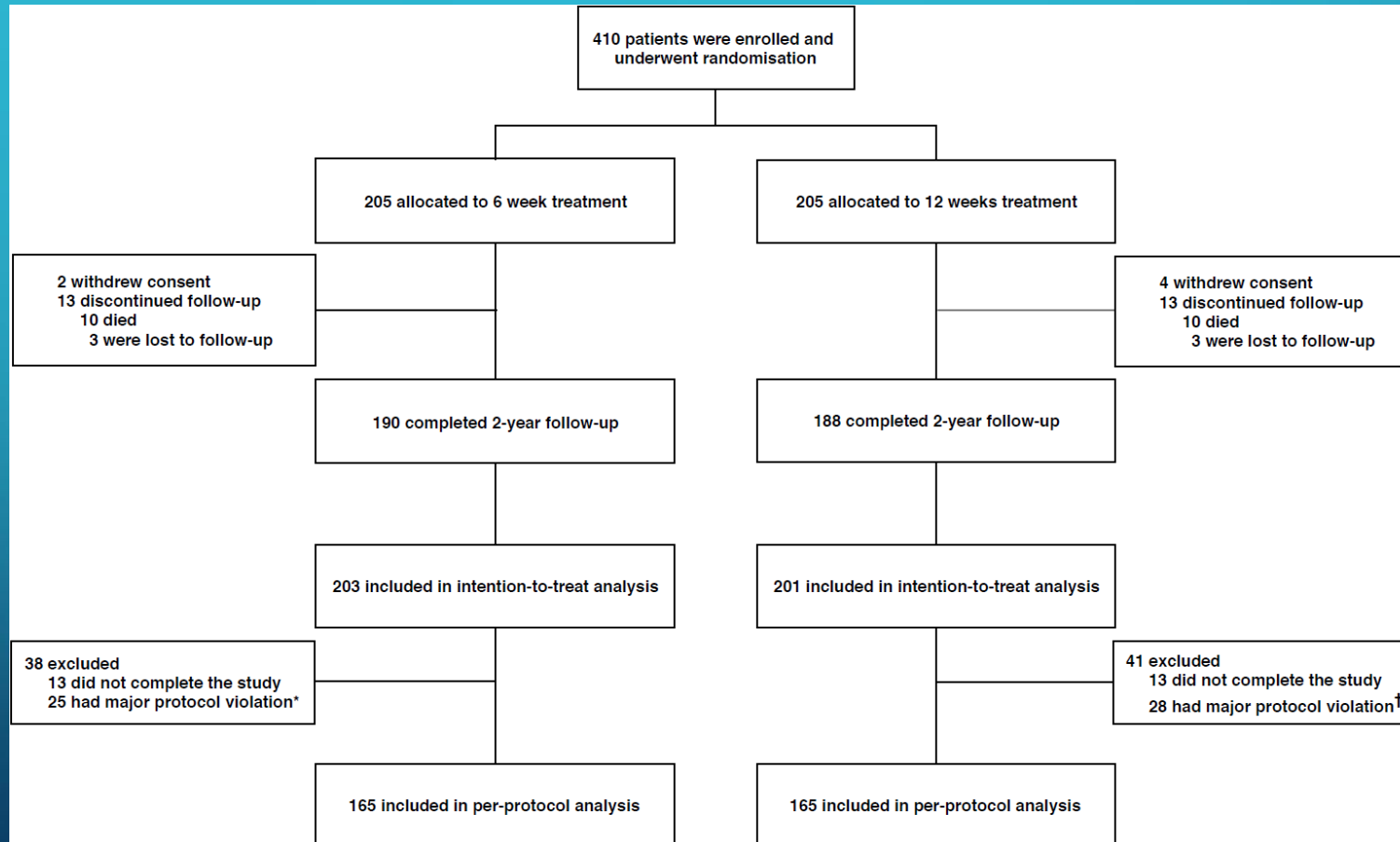
CALCUL DE L'EFFECTIF

- Alpha unilatéral à 2.5%, puissance de 80%
- Succès de 85% dans les 2 groupes (soit **15% d'échecs**)
- **Marge de non-infériorité de 10%**

→ **205 patients par groupe.**

FLOW CHART

- 29 novembre 2011 - 22 janvier 2015.
- 28 centres actifs sur 36 ouverts





CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS INCLUS

BASELINE

Caractéristiques	6 s (n=203)	12 s (n=201)
Age (range)	68 (62; 78)	70 (63; 77)
Homme no-%	143 (70.4)	130 (64.7)
Chirurgie — no. (%)		
Rang de Chirurgie ≥ 2	30 (14.8)	29 (14.4)
Lavage-Débridement	82 (40.4)	85 (42.3)
1T	77 (37.9)	73 (36.3)
2T	44 (21.7)	43 (21.4)

BASELINE

Caractéristiques	6 s (n=203)	12-s (n=201)
Localisation		
Hanche	129 (63.5)	126 (62.7)
Genou	74 (36.5)	75 (37.3)
Comorbidités		
BMI, kg/m ²	29.9 (5.8)	29.9 (6.2)
Obesity	91 (47.4)	78 (41.9)
ASA > 2 score	51 (28.7)	60 (33.5)

CLINIQUE

Présentation clinique	6 semaines (n=203)	12 semaines (n=201)
Infection post opératoire	68 (33.5)	66 (32.8)
Infection aiguë hématogène	47 (22.7)	37 (18.4)
Délais sepsis/chirurgie	17 [5 ; 85]	18 [5 ; 110]
Fièvre-oui (%)	83 (42.4)	62 (31.6)
Fistule-oui (%)	81 (40.3)	76 (39.6)
CRP à la prise en charge.	108.4 (99.0)	113.2 (100.8)

BACTÉRIOLOGIE

	6 s (n=235)	12 s (n=231)
Enterobactéries	20 (8.5)	21 (9.1)
Anaérobies	13 (5.5)	15 (6.5)
Entérocoques	7 (3.0)	9 (3.9)
Streptocoque	32 (13.6)	26 (11.3)
SCNMS	41 (17.5)	48 (20.8)
SCNMR	27 (11.5)	32 (13.8)
SAMS	83 (35.3)	62 (26.8)
SAMR	7 (3.0)	8 (3.4)

36% ———

39% ———

RESULTATS

ANTIBIOTHÉRAPIE

Durée d'antibiothérapie	6 s (n=203)	12 s (n=201)
	45.0 (11.2) 42 [42 ; 43]	83.8 (12.0) 84 [84 ; 84]
Voie		
IV No (%)*	192 (94.6)	196 (97.5)
SC No (%)†§	7 (3.5)	13 (6.5)
PO No (%)‡§	192 (94.6)	190 (94.5)
Durée IV en jours Médiane [IQR]	9 [5 ; 15]	9 [5 ; 15]

ANALYSE DU CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL

132 dossiers ont été revus par le comité d'adjudication

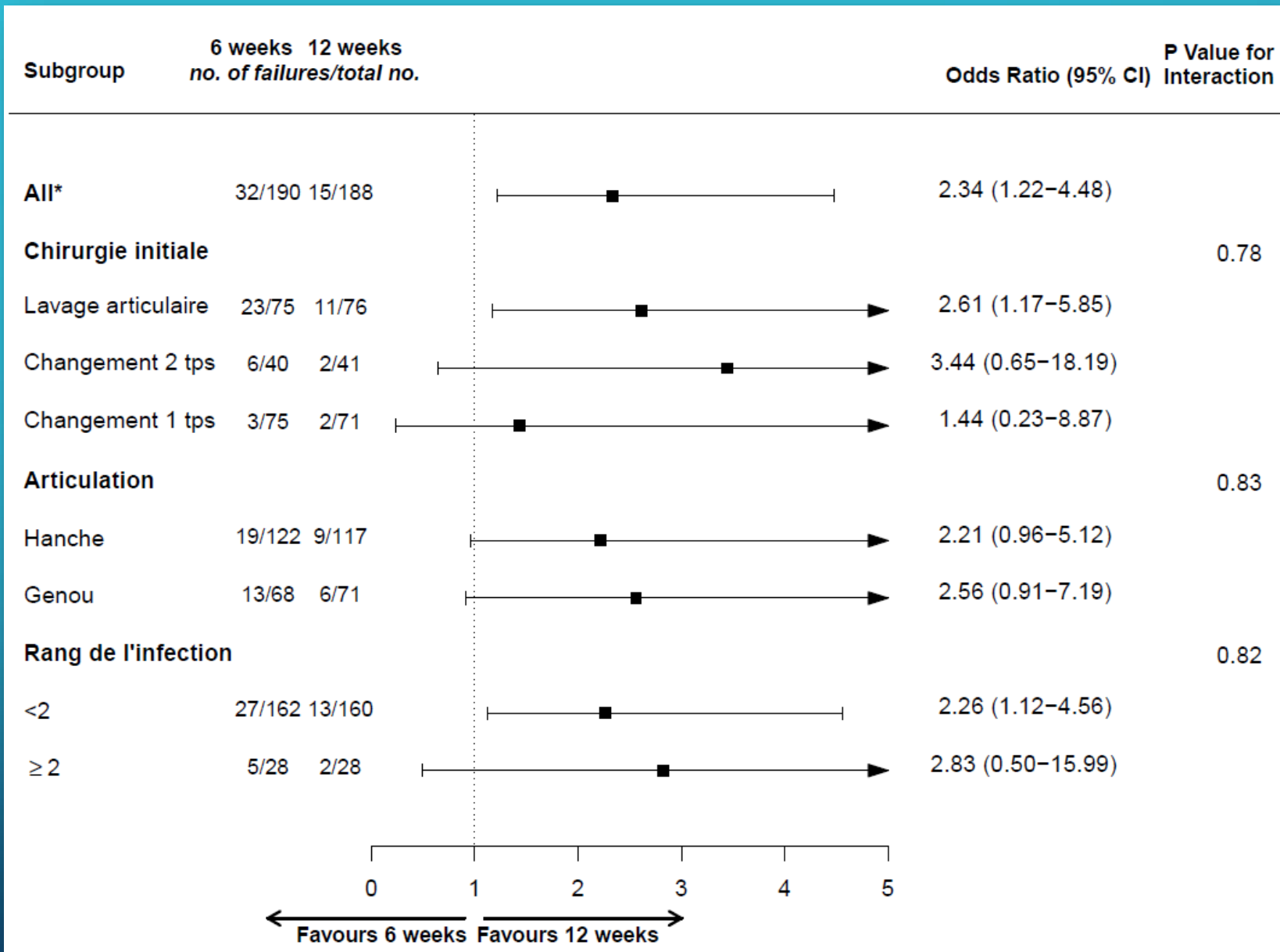
95 échecs

	6 s (n=53)	12 s (n=42)
Certain, même bactérie	32 (60.4)	15 (35.7)
Certain, nouvelle bactérie	12 (22.6)	17 (40.5)
Certain, même bactérie + nouvelle	1 (1.9)	3 (7.1)
Probable	8 (15.1)	7 (16.7)

	6-week regimen	12-week regimen	Difference
			Percentage points (95% CI)
Lavage articulaire			
Failure - no./total no. (%)	23/75 (30.7)	11/76 (14.5)	16.2 (2.8 to 29.0)
Changement en 1 temps			
Failure - no./total no. (%)	3/75 (4.0)	2/71 (2.8)	1.2 (-6.2 to 8.6)
Changement en 2 temps			
Failure - no./total no. (%)	6/40 (15.0)	2/41 (4.9)	10.1 (-3.7 to 24.6)

LOCALISATION

	6-week regimen	12-week regimen	Difference
			Percentage points (95% CI)
Hanche			
Failure - no./total no. (%)	19/122 (15.6)	9/117 (7.7)	7.9 (-0.4 to 16.2)
Genou			
Failure - no./total no. (%)	13/68 (19.1)	6/71 (8.5)	10.7 (-0.9 to 22.5)



CONCLUSION

- ✓ **Globalement, la non infériorité n'est pas démontrée !**
 - Faut-il en conclure qu'il faut faire 12 semaines dans tous les cas d'IPOA quelle que soit la prise en charge chirurgicale ?
- ✓ **Pour les « DAIR »**
 - ✓ **Pas de doute, deux fois plus d'échec**
- ✓ **Pour les reprises en deux temps, plus complexe**
 - ✓ **Echecs avec une bactérie différente**
 - ✓ **Effet 12 semaines = effet « antibiothérapie proche de la reprise du 2nd temps » ?**
- ✓ **Principale limitation : les « 1 temps »**
 - ✓ **Très faible nombre d'échec d'échec dans les deux bras (3 versus 2)**
 - ✓ **Puissance de l'étude insuffisante pour conclure...**

REMERCIEMENTS

- 28 centres actifs
 - B. Issartel / Lyon (n=73), CRIOGO (n=159)
- Comité d'adjudication: A Dinh, P Lanotte, P Asquier
- Biostaticiene : Agnès Caille +++
- Financement PHRC/DGOS
- Soutien SPILF/SOFCOT
- Patients

VIOLATION PER PROTOCOLE

6s :

- Prise en charge initiale non optimale n=1,
- Infection non documentée n=2,
- Durée d'ATB non respectée > 6 jours n=22

12s:

- Prise en charge initiale non optimale n=2
- Infection à Actinomyces n=1
- Durée d'ATB non respectée > 6 jours n=22
- Prise d'ATB au long cours -autre indication n=3