



# DATIPO

## Durée d'Antibiothérapie (6 versus 12 s) pour le Traitement des Infections sur Prothèse Ostéoarticulaires

Louis BERNARD

pour le groupe DATIPO

Jeudi 06 Juin 2019

# Conflit d'intérêt

- **Aucun**
- **Invité pour ce congrès par COREVIO (Merci)**

# Contexte

- **IPOA : pathologie assez rare**
- **Incidence 4000-5000/an en France**
- **4% des IOA**

Grammatico L. *et al. Epidemiology infect* 2008

- **Morbidité+++**

- **Antibiothérapie des IPOA: complexe**
  - Molécules
  - Modalités d'administration
  - Durée de traitement

# Peu d'essais randomisés Infections OA

Nombre d'essai entre 2000 and 2018

- « acute gastroenteritis yields » : 84
- « cellulitis » : 133
- « common cold » : 218
- « urinary tract infection »: 597
- « **osteomyelitis** »: **61**

*Open Forum Infect Dis. 2019 Apr 8;6(5):History of Osteomyelitis*

- **Antibiothérapie des IPOA: complexe**
  - Molécules
    - Staphylocoque : Quinolones + **Rifampicine**
    - Autres ?

*Zimmerli W, JAMA 1998; 279:1537–41.*

*Lora-Tmanaged with implant retention. Clin Infect Dis 2013; 56:182–94.*

- **Antibiothérapie des IPOA: complexe**
  - Modalités d'administration

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

**OVIVA** Oral versus Intravenous Antibiotics for Bone and Joint Infection

1054 participants

Randomisation J7 : poursuite IV versus relais per os

**Non infériorité démontrée**

*H.-K. Li janv 2019*

- **Antibiothérapie des IPOA: complexe**
  - Durée de traitement ????
  - Aucune étude randomisée
  - Etude rétrospective : 6 s?
  - Avis d'experts

# DATIPO

# Méthode

- **Essai clinique**
  - Contrôlé, randomisé (2 groupes parallèles)
  - Ouvert
  - Non-infériorité,
  - Multicentrique (national: 28 centres)
- **Comparant 6 vs 12 semaines de traitement antibiotique (selon les recommandations)/ IPOA avec changement prothétique (en 1 temps ou 2 temps long) ou non (lavage articulaire)**

# INCLUSION

## *Critères d'inclusion*

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

## *Critères de non inclusion*

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

# OBJECTIFS - Principal (1)

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

# OBJECTIFS - Secondaires (2)

- Echecs par
  - surinfection (nouveau germe ou nouveau + ancien germe)
  - probables (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

# Comité indépendant

- **Un comité indépendant a revu, en aveugle les cas suivants :**
  - Echec confirmé
  - Douleur et/ou fièvre persistante
  - Décès
  - Effets indésirables
  - Perdus de vu

# RANDOMISATION - EVALUATION

- Randomisation (ratio 1:1, avant J21) était **stratifiée** sur
  - la **technique chirurgicale** (lavage articulaire ou changement prothétique en 1 temps ou 2 temps long),
  - la **topographie** de l'articulation (hanche ou genou) et sur
  - le (1er épisode ou 2è épisode et plus).
  - **rang de l'infection**
- Evaluation du critère de jugement principal par un **comité d'adjudication** en aveugle du bras de traitement.

# Calcul de l'Effectif

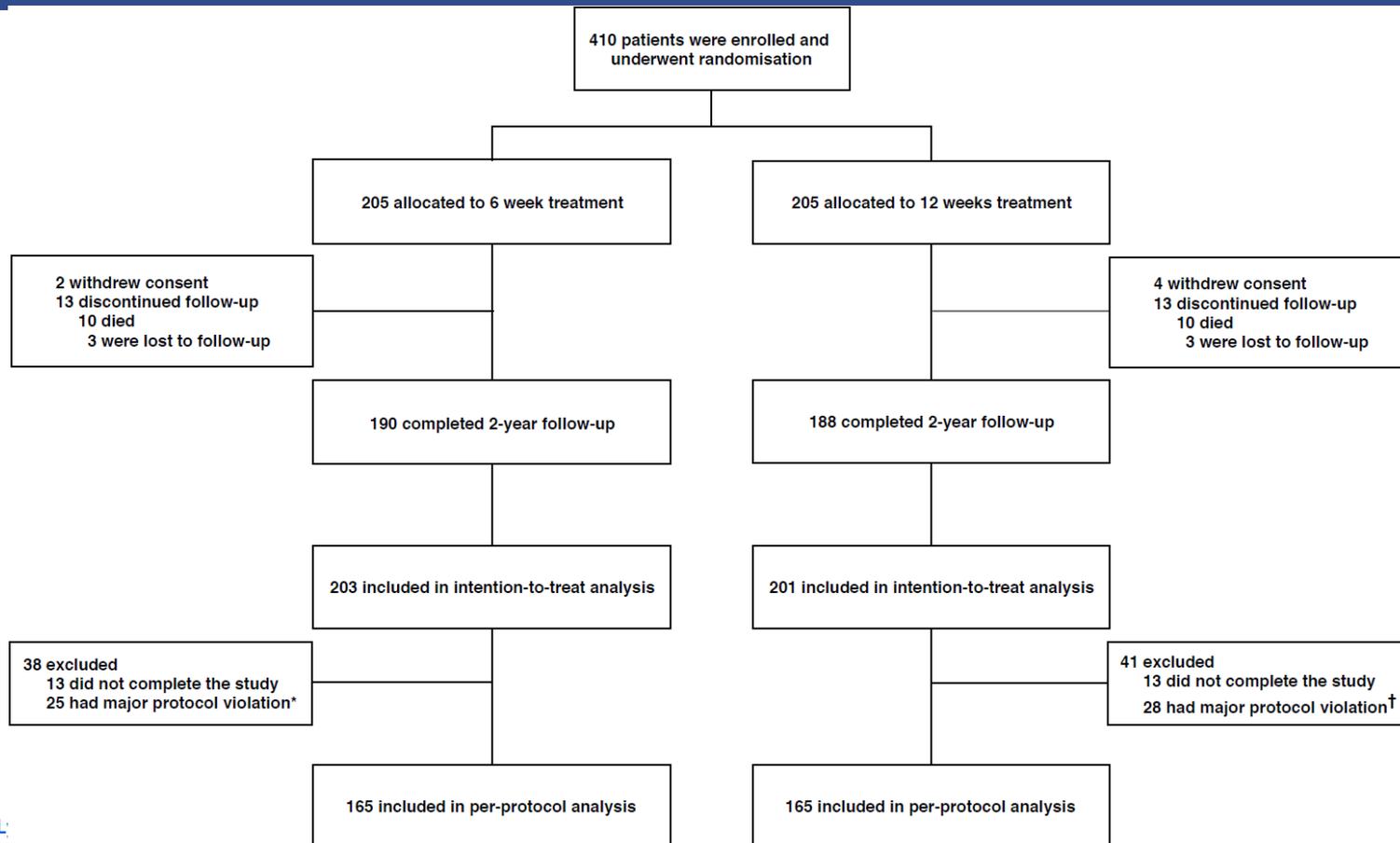
Le calcul d'effectif / hypothèses suivantes :

- 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%
- Il fallait inclure 205 patients par groupe.

# ETUDE

- **29/11/2011 et le 22/01/2015.**
- **28 centres actifs sur 36 ouverts**

# Flow Chart



# 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 $\geq 2$	30 (14.8)	29 (14.4)
Lavage-Débridement		
1T	77 (37.9)	73 (36.3)
2T	44 (21.7)	43 (21.4)

# Baseline

<b>Caractéristiques</b>	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 <sup>2</sup>	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

Enterobactéries

Anaérobies

Entérocoques

Streptocoque

36% ——— **SCNMS**

**SCNMR**

39% ——— **SAMS**

**SAMR**

**6 s**  
**(n=235)**

20 (8.5)

13 (5.5)

7 (3.0)

32 (13.6)

41 (17.5)

27 (11.5)

83 (35.3)

7 (3.0)

**12 s**  
**(n=231)**

21 (9.1)

15 (6.5)

9 (3.9)

26 (11.3)

48 (20.8)

32 (13.8)

62 (26.8)

8 (3.4)

# Antibiothérapie

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

# RESULTATS

# 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 germe	32 (60.4)	15 (35.7)
Certain, nouveau germe	12 (22.6)	17 (40.5)
Certain, même germe + nouveau germe	1 (1.9)	3 (7.1)
Probable	8 (15.1)	7 (16.7)

	6-week regimen	12-week regimen	Difference Percentage points (95% CI)
<b>ITT – Missing* considered as failure</b>			
Failure - no./total no. (%)	45/203 (22.2)	28/201 (13.9)	8.2 (0.7 to 15.7)
<b>ITT – Missing* removed</b>			
Failure - no./total no. (%)	32/190 (16.8)	15/188 (8.0)	8.9 (2.2 to 15.6)
Failure after 6 weeks† - no./total no. (%)	29/187 (15.5)	13/186 (7.0)	8.5 (2.1 to 15.1)
<b>Per protocol‡</b>			
Failure - no./total no. (%)	29/165 (17.6)	11/160 (6.9)	10.7 (3.6 to 17.9)
Failure after 6 weeks§ - no./total no. (%)	27/163 (16.6)	11/160 (6.9)	9.7 (2.7 to 16.8)

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

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

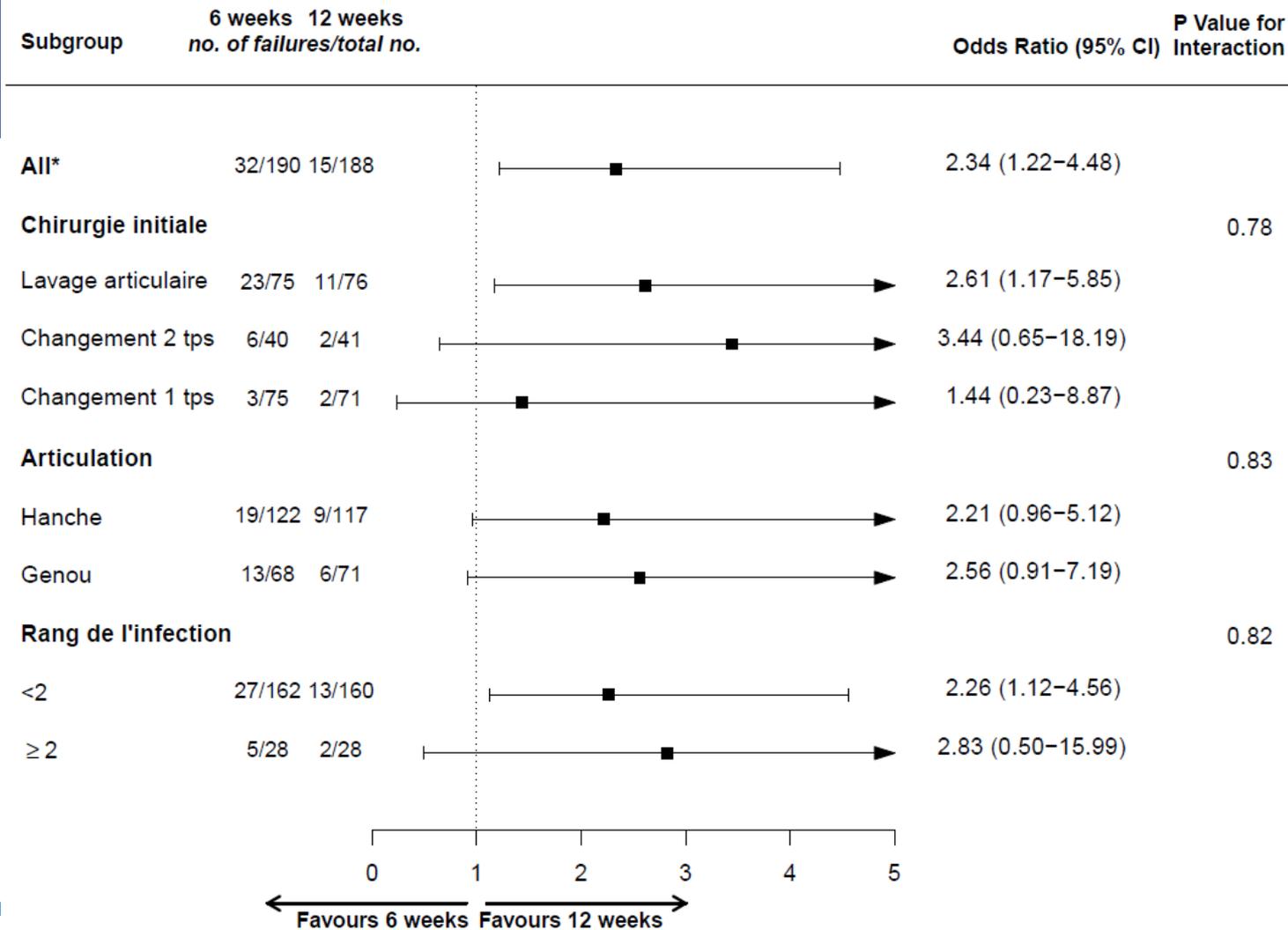
Failure - no./total no. (%)

13/68 (19.1)

6/71 (8.5)

10.7 (-0.9 to 22.5)

	6-week regimen	12-week regimen	Difference Percentage points (95% CI)
<b>1er épisode</b>			
Failure - no./total no. (%)	27/162 (16.7)	13/160 (8.1)	8.5 (1.3 to 15.8)
<b>≥2 épisodes</b>			
Failure - no./total no. (%)	5/28 (17.9)	2/28 (7.1)	10.7 (-7.7 to 29.2)



# Conclusion

- **Non infériorité non démontrée**
- **Plus d'échecs (x2) dans le bras 6 semaines surtout si L-D, changement 2T**
- **Analyse plus précise des facteurs d'échecs en cours.**

# Merci +++++

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