



JNI

14^{es} Journées Nationales d'Infectiologie

Clermont-Ferrand
et l'interrégion Rhône-Alpes Auvergne

Du mercredi 12 au
vendredi 14 juin 2013
Polydome, centre d'expositions
et des congrès



Programme Hospitalier de Recherche Clinique

Durée de Traitement des Spondylodiscites (DTS)

Aurélien DINH
GHU Paris Ouest

PHRC National ; Promoteur : CHRU de TOURS

Investigateur coordonnateur : Pr Louis Bernard



14^{es} JNI, Clermont-Ferrand
du 12 au 14 juin 2013



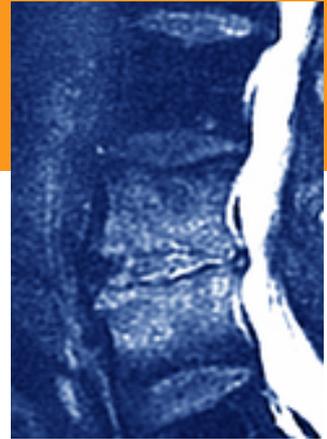
PHRC DTS



Promotion/organisation

- AO PHRC national Obtenu en 2007
- Multicentrique
- Promoteur : APHP
- Organisation : URC Amboise Paré

Contexte



- **Spondylodiscites** : 2 à 4% des infections ostéo articulaires.
- Incidence : 1200-1300 cas/an en France
- **Prise en charge codifiée** par une conférence de consensus 2006
- **Mais durée de traitement antibiotique non définie.**
- **Essai thérapeutique DTS (SDI à pyogènes) : déterminer la durée optimale de traitement antibiotique.**

Présentation de l'étude

- Étude randomisée multicentrique de non infériorité
- Objectif principal :
 - Comparer à M12 l'efficacité de 6 semaines versus 12 semaines de traitement antibiotique
- Objectifs secondaires :
 - Évaluation précoce à 6 mois
 - Délai de guérison/Evolution des signes
 - Douleurs vertébrales
 - Qualité de vie (questionnaire EQ-5D)



Présentation de l'étude

- Critères d'inclusion :
 - Sujet majeur
 - SDI bactérienne documentée (hémoculture ou PBDV)
 - SDI avec signes clinique et radiologiques (IRM)
- Critères d'exclusion :
 - SDI non prouvée
 - Infection à mycobactéries ou fongique
 - Infection sur matériel
 - Récidive de SDI



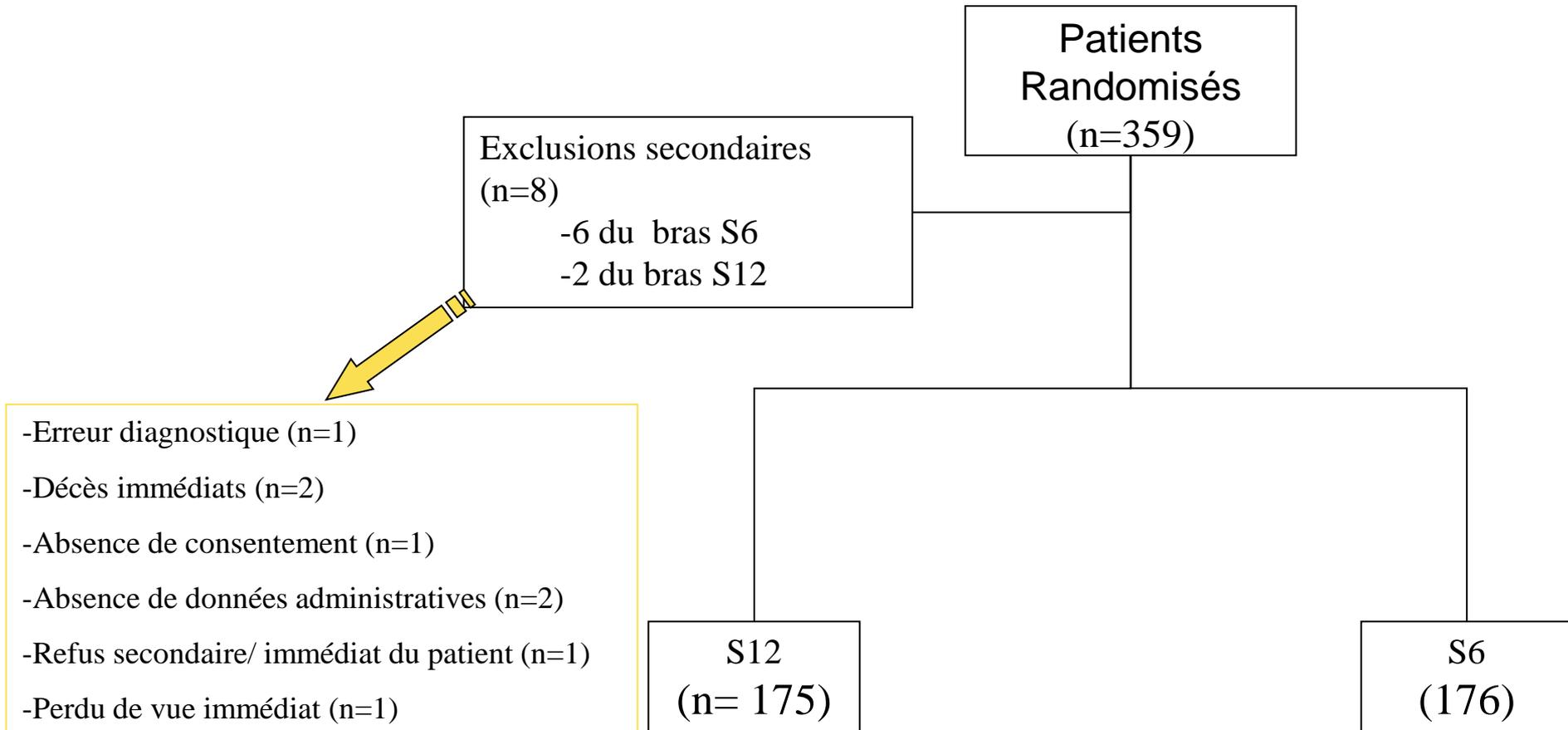
Population

- 359 patients inclus randomisés

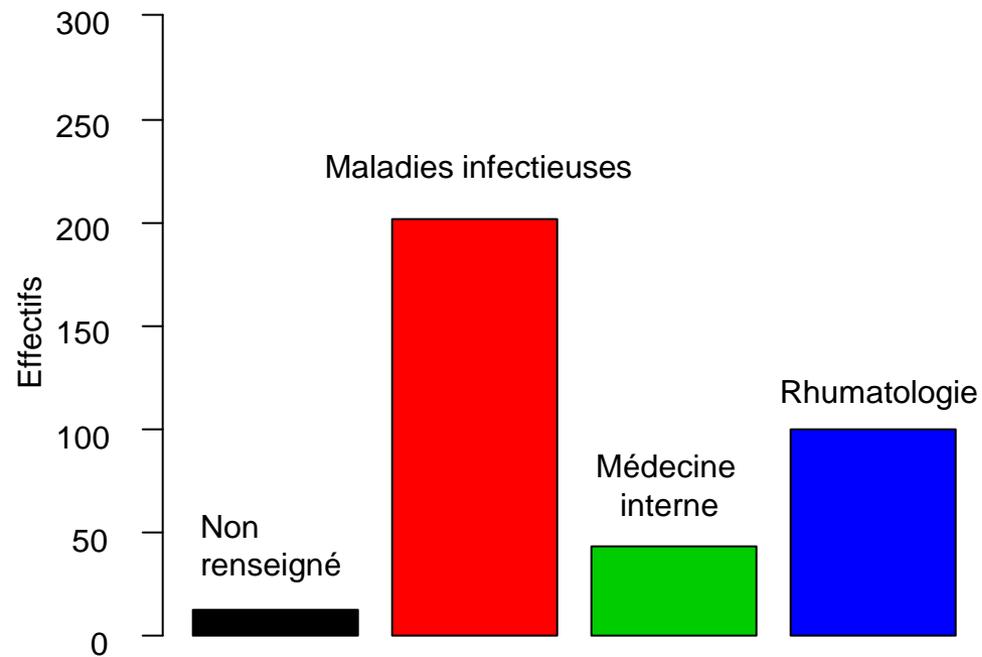
2 bras : 6 vs 12 semaines de traitement antibiotique

- 182 (50.7%) dans le bras 6 semaines
- 177 dans le bras 12 semaines

Population

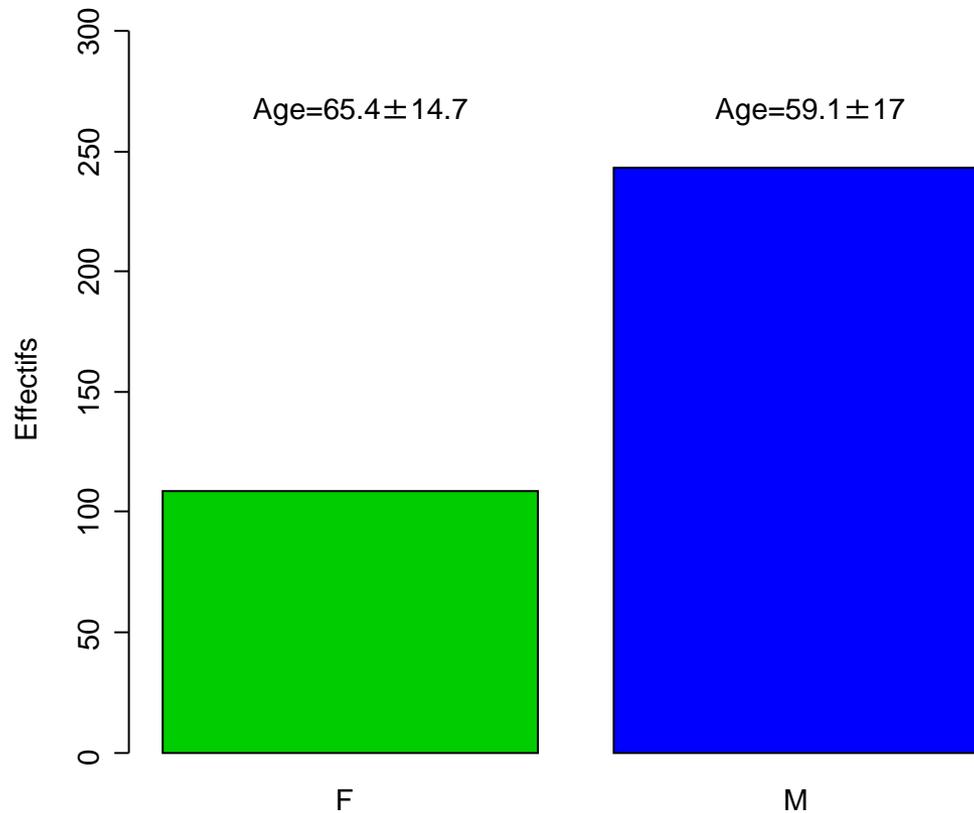


Services d'inclusion



Clinique

• Moyenne d'âge : 61.1 ± 16.5

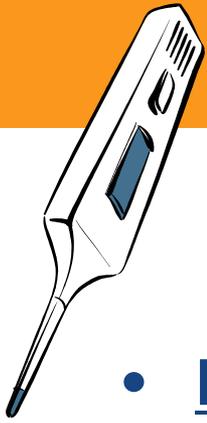


P < 0.001

Terrain



- Comorbidités :
 - Diabète 20% (n=54)
 - Immunosuppression 6% (n=16)
- Infection post chirurgie du rachis 9% (n= 32)
- Pace maker (n=4)



Clinique: fièvre- douleur

- **Fièvre**

- 181(51%) patients fébriles,
- 38.7° C \pm 0.6 (Mean \pm sd)



- **Rachialgies** 333/351(95%)

- **EVA à JO** : 6 \pm 2,7 (med, [q1,q3] : 6,[4,8])

Clinique



Délai moyen entre l'apparition des signes cliniques et la réalisation du diagnostic est de **51 jours** (médiane = **37**[19, 61]).

Diagnostic plus rapide si

- **Fièvre** (non : 68.4 ± 70 vs oui 36.2 ± 33.2 $p < 0.001$)
- **S. doré** (non : 57.5 ± 59.7 vs oui 41.5 ± 47.4 $p = 0.008$)

Il n'y a pas de différence en fonction

-de l'âge

-de la localisation unique / multiple

-des bactéries (SCN, Streptocoque, Entérocoque, *E. coli*)

Clinique: Localisation

- Localisation :
 - 52 cervicale,
 - 99 dorsale
 - 244 lombaire,
 - 45 sacrum
- Localisation multiple 10% (n=35)
- abcès « péri vertébral » + épidurite = 50%



Diagnostic radiologique

- **IRM :** (316) 90%
- **Scanner** (168) 48 %
- **IRM + Scanner** (136) 39%
- **radiographie** (216) = 60 %

Biologie à J0 (1)

Taux de CRP à J0: 121.8 ± 104.9

- 90% (n=315) des patients : CRP > 10 mg/l

Taux plus élevé si

- **Fièvre** (non : 82.6 ± 84.5 vs oui 158.3 ± 109.4 $p < 0.001$)
- **S. doré** (non : 103.1 ± 98 vs oui 148.7 ± 109 $p < 0.001$)

Taux moins élevé si

- **S. coag. neg.** (non : 132.3 ± 106.2 vs oui 61 ± 71.9 $p < 0.001$)

Il n'y a pas de différence du taux en fonction

-de l'âge

-de la localisation unique / multiple

-des bactéries (Streptocoque, *E. coli*)

Biologie à J0 (2)

Taux de PolyNucléaires Neutrophiles à J0: 4707 ± 2079.4

Taux plus élevé si

- Sujet > 75 ans (5966 ± 2096.7)
- *E. coli*

Taux moins élevé si

- *S. coag. neg.*

Il n'y a pas de différence du taux en fonction

- de la présence de fièvre
- de la localisation unique / multiple
- des bactéries (*S. doré*, Streptocoque, Entérocoque)

VS à J 0: données manquantes = 272(75.7%)

Clinique- Endocardite associée

193 bactériémie

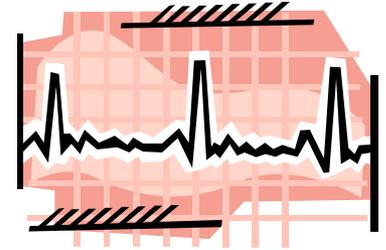
252 ETO

Endocardite associée :
- certaine 51 (19,8%)
- probable 5 (1,9%)

Bactéries

Streptocoque non entérocoque et *S. aureus*

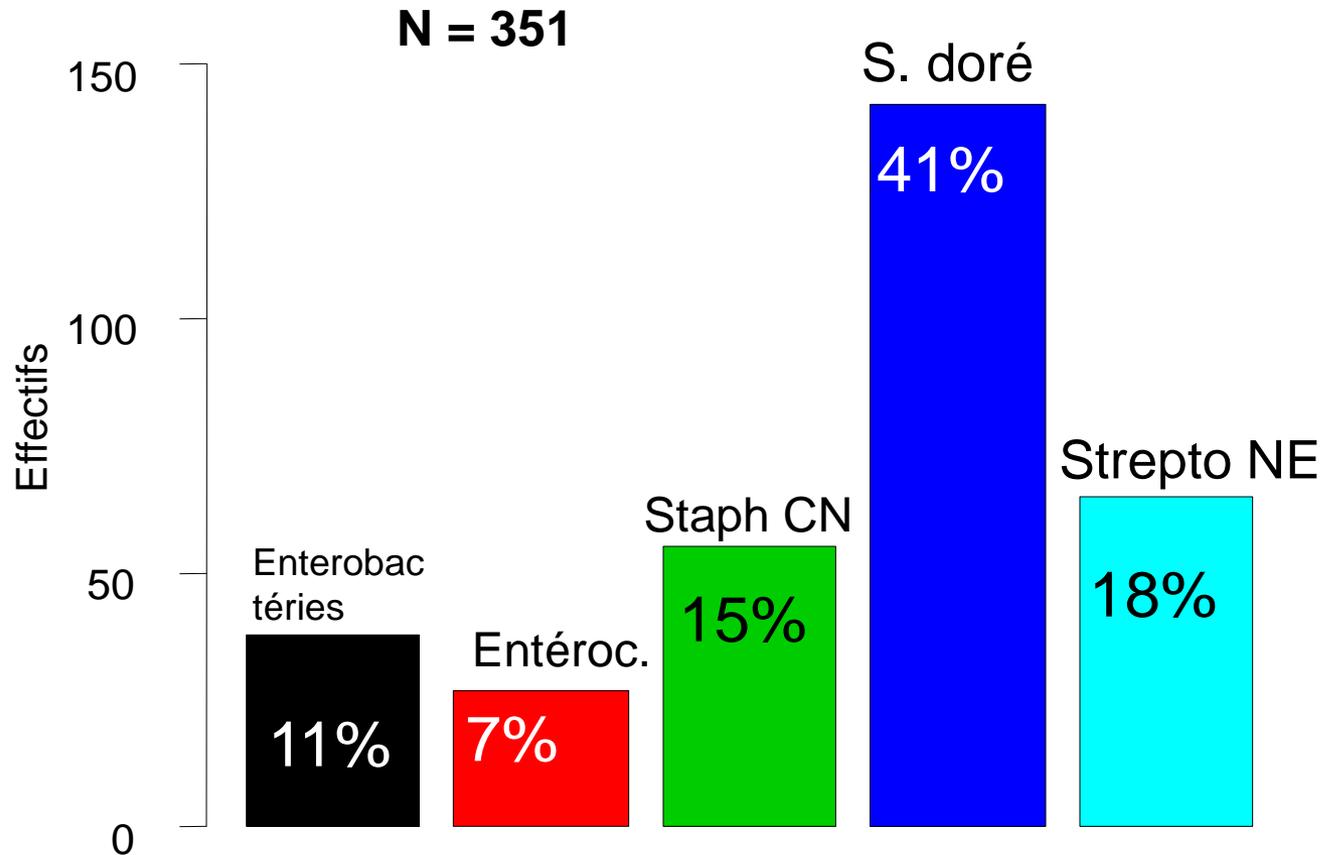
Multilocalisation : 31, 6% vs 9,2 % si endocardite (-)



Résultats Bactériologique

- Hémocultures 68 % (n=240)
- Ponction 39 % (n= 138)
- per op 5% (n =19)
- Association
 - hémoculture/per op/PBDV 14% (n= 86)

Résultats Bactériologique



Résultats Bactériologique

Hémoculture + N = 240

Bactéries	N
Staphylococcus aureus	89 (46%)
Streptocoque non entérocoque	41
Entérocoque	18
Autres	15
Entérobactérie	14
Staphylocoque à coagulase négative	10 (5%)
Pseudomonas aeruginosa	2
Autres_Entérocoque	1
Staphylococcus aureus_Staphylocoque à coagulase négative	1
Staphylocoque à coagulase négative_Entérobactérie	1
Streptocoque non entérocoque_Entérobactérie	1

Ponction + N = 138

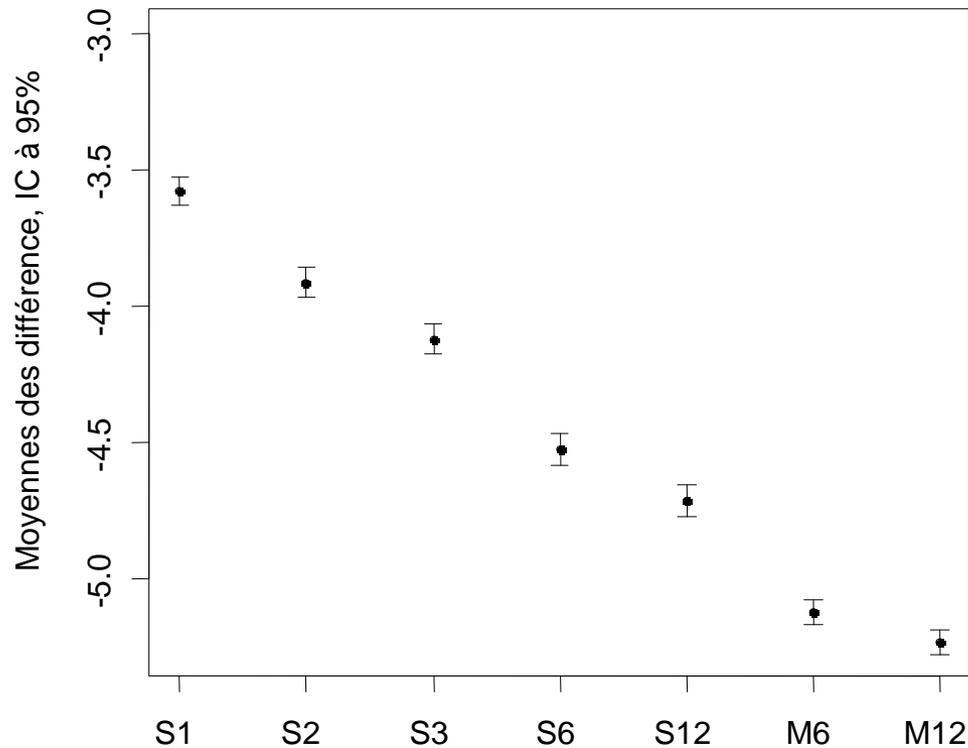
Bactéries	N
Staphylococcus aureus	23 (23%)
Staphylocoque à coagulase négative	20 (20%)
Autres	15
Entérobactérie	14
Streptocoque non entérocoque	14
Entérocoque	3
Pseudomonas aeruginosa	2
Staphylococcus aureus_Staphylocoque à coagulase négative	2
Entérobactérie_Autres_Staphylococcus aureus	1
Staphylocoque à coagulase négative_Autres	1
Streptocoque non entérocoque_Entérobactérie	1

Evolution de la fièvre

J0	S1	S2	S3	S6	S12	M6	A1
181	15	14	14	5	4	1	1

Evolution de la douleur

Evolution de l'EVA par rapport à J0



S. doré / autres bactéries

- + douloureux à J0

- reste + douloureux à S1, S2, S3

Antibiothérapie (1)

- Antibiotiques les plus prescrits en première intention :
 - Pénicilline M 73 (BRISTOPEN : 26 ORBENINE : 47)
 - AMOXICILLINE: 34
 - VANCOMYCINE: 29
 - CLAMOXYL : 25



Antibiothérapie (2)

- Durée médiane d'antibiothérapie parentérale : 7 jours [6, 12] (bras 6s) versus 12 jours [11, 13] (bras 12s)
- Durée médiane d'hospitalisation : 21[14.8, 27.2] jours.



Antibiothérapie (3) -Durée

	Total	G12S	G6S	Z	P.value
Analyse en ITT	(N=351)	(N=175)	(N=176)		
Guéri —n (%)	319 (90.9)	159 (90.9)	160 (90.9)	3.2712	0.0005 0.001*
Guéri et vivant —n(%)	306 (87.2)	150 (85.7)	156 (88.6)	3.6232	0.0001
Guéri sans reprise d'antibiotique**—n(%)	282 (80.3%)	141 (80.6%)	141 (80.1%)		0.0122

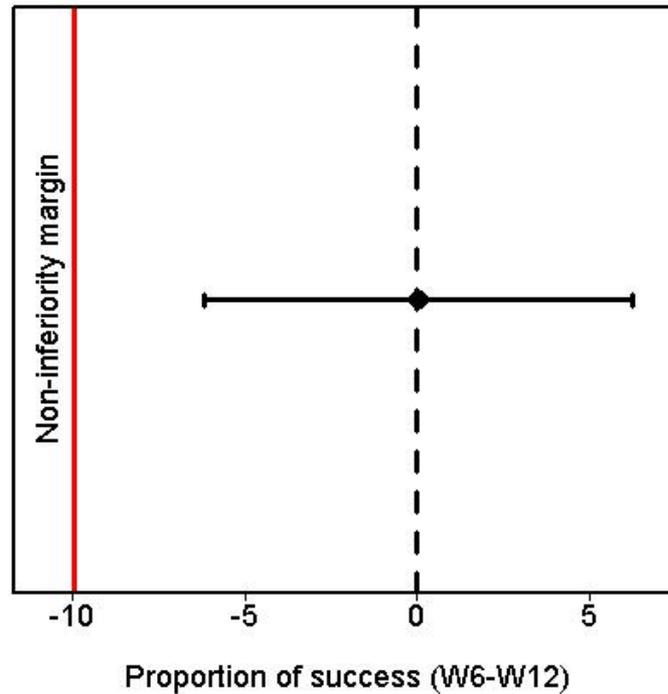
L'analyse en ITT révèle que l'efficacité observée (taux de guérison à un an) dans le bras à 6 semaines est significativement non inférieure à celle enregistrée dans le bras à 12 semaines.

* Test exact de non infériorité

** les reprises d'antibiotiques sont considérées comme des échecs

Antibiothérapie (4) -Durée

Efficacité observée (taux de guérison à un an)



Antibiothérapie (5) -Durée

Analyse en per- protocole

	Total	G12S	G6S	Z	P.value
Per-protocole	(N=351)	(N=176)	(N=175)		
Guéri —n (%)	319 (90.9%)	163 (92.6%)	156 (89.1%)	2.127	0.0167
Guéri et vivant —n(%)	306 (87.2%)	154 (87.5%)	152 (86.9%)	2.622	0.004
Guéri sans reprise d'antibiotique**—n(%)	283 (80.6%)	136 (77.3%)	147 (84%)	3.980	<0.001

Les 13 patients randomisés dans le bras S6 ayant eu 9 semaines d'antibiotique ou plus ont été analysés dans le bras S12, et inversement, les 12 patients ayant eu moins de 9 semaines d'atb ont été analysés dans le bras S6

L'analyse en PP révèle que **l'efficacité observée** (taux de guérison à un an) dans le bras à 6 semaines **est significativement non inférieure** à celle enregistrée dans le bras à 12 semaines.

* Test exact de non infériorité

** les reprises d'antibiotiques sont considérées comme des échecs

Événements Indésirables Graves

- 100 (28.4%) événements indésirables graves répertoriés,
 - dont 27 décès,
 - Insuffisance cardiaque(n=21)
 - Intolérance aux antibiotiques (neutropénie, allergie, rifampicine)
 - Endocardite, infection sur prothèse
 - Sigmoidite
 - Surdosage en morphinique

Échecs

- **32 (8.9%) échecs selon CIV,**
 - 2 nouvelles infections (dont 1 UDIV),
 - 10 décès
 - 8 au cours du traitement dont 1 EI, 6 sans rapport avec sepsis, 1 cause inconnue
 - 2 à distance du traitement (M4 et M5) : cause inconnue
 - 2 persistances anomalies (1 IRM et 1 CRP élevée à M12)
 - 3 PDV avec sympto douloureuse à la dernière visite (<M6)
 - 2 patients paraplégiques avec escarre + poursuite ATB
 - 2 IPOA
 - 6 EI (PM)

Remerciement

- Unité de Recherche Clinique Paris Ouest
 - **David SIMO (ARC TEC)**
 - Mourad DJADEL (ARC TEC)
 - **Idir GHOUT (biostatisticien)+++**
 - Layide MEAUD (coordination)
 - Yasmine SAIDJI (Data manager)
 - Philippe AEGETER (chief)
- Direction de la Recherche Clinique AP-HP
 - Cécile' KEDZIA
- Comité Indépendant de validation
 - Jean-Marie LEPARC
 - Béate HEYM
 - Pierre DE TRUCHIS
 - Odile LAUNAY
 - Claire POYARD
- Cliniciens :.... **Aurélien DINH, Denis MULLEMANN**
- ARC des centres :**Karine FEVRE +++++**
- Et aussi le service de Maladies Infectieuses pour laisser LB partir à Ambroise Paré pour ce PHRC

Problème de la compression médullaire ++++

Compression médullaire

- qui ?
- comment ?
- prise en charge ?



Eude rétrospective en cours :

- I.bernard@univ-tours.fr ou 0662526945

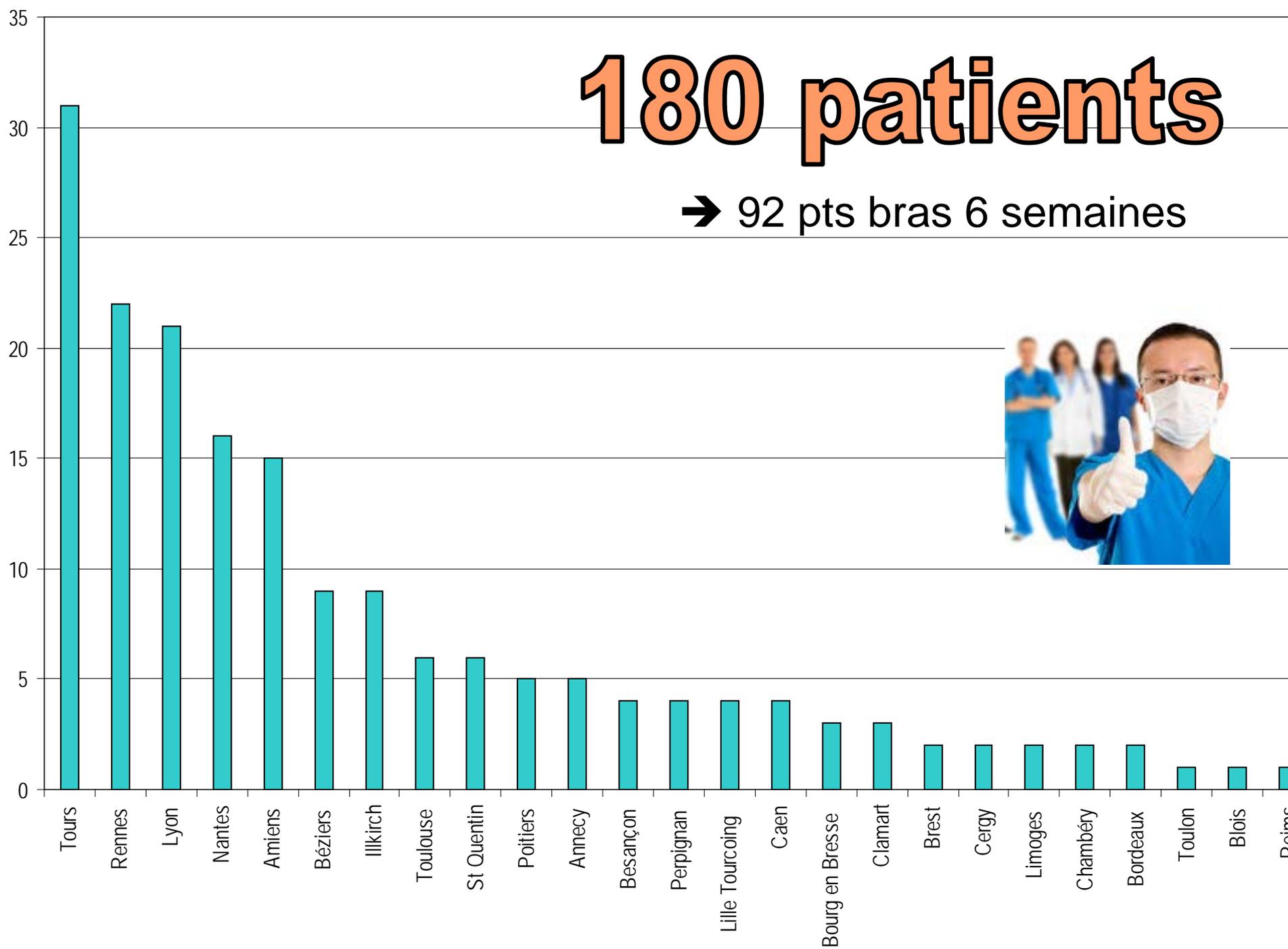
- 2 Durée d'Antibiothérapie (6 semaines vs 12semaines) dans le Traitement des IPOA avec changement en 1T ou 2T long ou lavage articulaire
- Étude multicentrique, de non infériorité, prospective, randomisée, ouverte

410 patients - 34 centres
Nov 2011 - Nov 2013



180 patients

→ 92 pts bras 6 semaines



Résultats en 2014 !!