JNI 25es Journées Nationales d'Infectiologie
DEAUVILLE et la région Normandie
du mercredi 12 au vendredi 14 juin 2024

# DALICATH

Essai contrôlé en ouvert randomisé évaluant une dose unique de Dalbavancine vs 14 jours d'antibiothérapie standard pour le traitement des bactériémies non compliquées sur cathéter à *Staphylococcus aureus*.

**Investigateur Coordonnateur: Dr Bernard CASTAN**
**Directeur Scientifique: Pr Aurélien DINH**

URC PARIS ÎLE-DE-FRANCE

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

# Les Intervenants de l'étude

**Promoteur : APHP (DRCI)**
**Suivi de l'étude : URC Paris-Saclay Ouest**

**Investigateur Coordonnateur**
**Dr. Bernard CASTAN**
*bernard.castan@ch-perigueux.fr*

**Directeur scientifique**
**Pr. Aurélien DINH**
*aurelien.dinh@aphp.fr*

**Chef de projet URC**
**Bertille ALAUZE/**
**Nawal DERRIDJ-AIT YOUNES**
*bertille.alauze@aphp.fr*
*nawal.derridj@aphp.fr*
*Tél: 01.71.16.77.99 ou 01.19.09.47.47*

**Chef de projet DRCI**
**Sophie THÉVENIN**
**Amel OUSLIMANI**
*sophie.thevenin@aphp.fr*
*amel.ouslimani@aphp.fr*

**ARC de l'étude**
**Christophe BREBANT**
**Charles COUSIN**
**Nouara MASSOUT**

# Objectif principal

**Objectif Principal :**

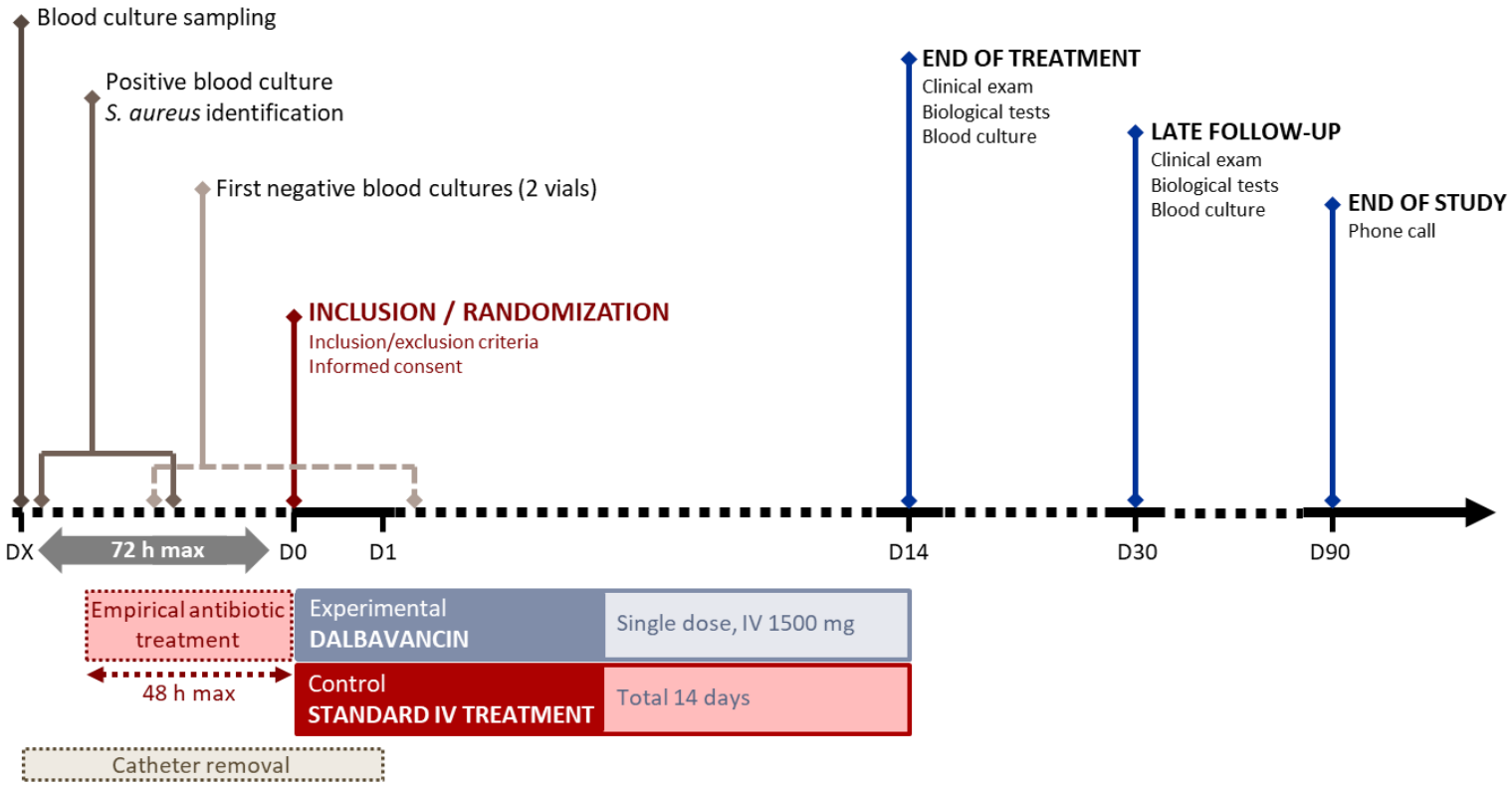
- Démontrer la **non-infériorité** de l'administration unique de **1500 mg de dalbavancine** vs antibiothérapie recommandée chez des patients présentant une **bactériémie à *Staph aureus*** sur cathéter non compliquée.

**Critère d'évaluation :** Guérison clinique sans rechute à J30, définie par l'absence de :

- **Signes** locaux et/ou généraux d'infection :
  - locaux : rougeur, induration, gonflement, écoulement purulent
  - généraux : fièvre, frissons, hypotension
- **Rechute** de la bactériémie à *S. aureus* - c'est-à-dire une bactériémie due à *S. aureus* survenant après négativation initiale des hémocultures (2 flacons) ;
- Dans le bras Dalbavancine : Toute **antibiothérapie additionnelle** active sur *S. aureus* reçue entre J0 et J14
- Dans les 2 bras : Toute **antibiothérapie supplémentaire** active sur *S. aureus* reçue après J14 et J30.
- Apparition secondaire d'une **infection profonde**, y compris endocardite
- **Décès**, toutes causes

**Comité d'évaluation indépendant** : en aveugle par rapport aux groupes de traitement, un comité indépendant évaluera le critère de jugement primaire, grâce à des critères pré-spécifiés dans le protocole.

# DEROULEMENT DE L'ETUDE



# Critères d'inclusion

- Patients âgés d'**au moins 18 ans** ;
- **Hémocultures (HC) positives à *S. aureus***, hors contamination, obtenues **dans les 72 heures** précédant la randomisation (la date du prélèvement)
- **Infection sur cathéter** définie comme l'association de :

  - Au moins une HC positive et Signes locaux d'infection de cathéter

  **OU**
  - Au moins une HC positive obtenue à partir du cathéter et de la veine périphérique,
  - ET Positivité de HC sur cathéter au moins deux heures plus tôt que celle prélevée sur veine périphérique
  - ET Même isolat de *S. aureus* identifié à partir des HC issues du cathéter et de la veine périphérique

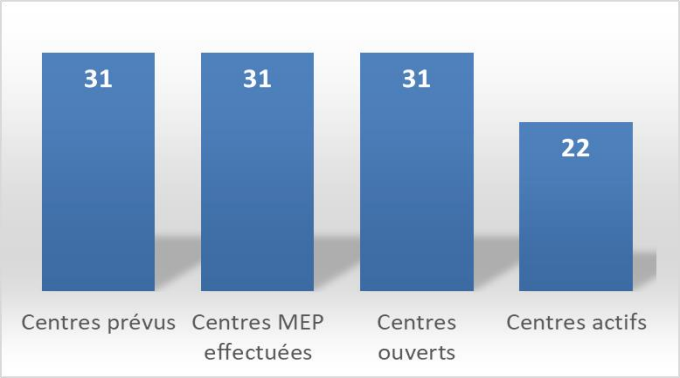
  **OU**
  - Au moins une HC positive,
  - ET Forte présomption d'infection liée au cathéter selon l'avis du clinicien

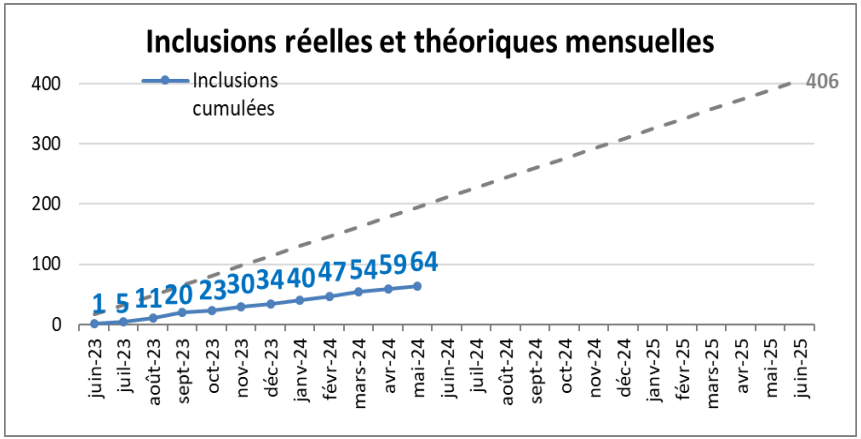
- **Retrait du cathéter intravasculaire infecté** -dispositif d'accès veineux implantable (port-a-cath et Piccline)
- **Consentement** éclairé écrit

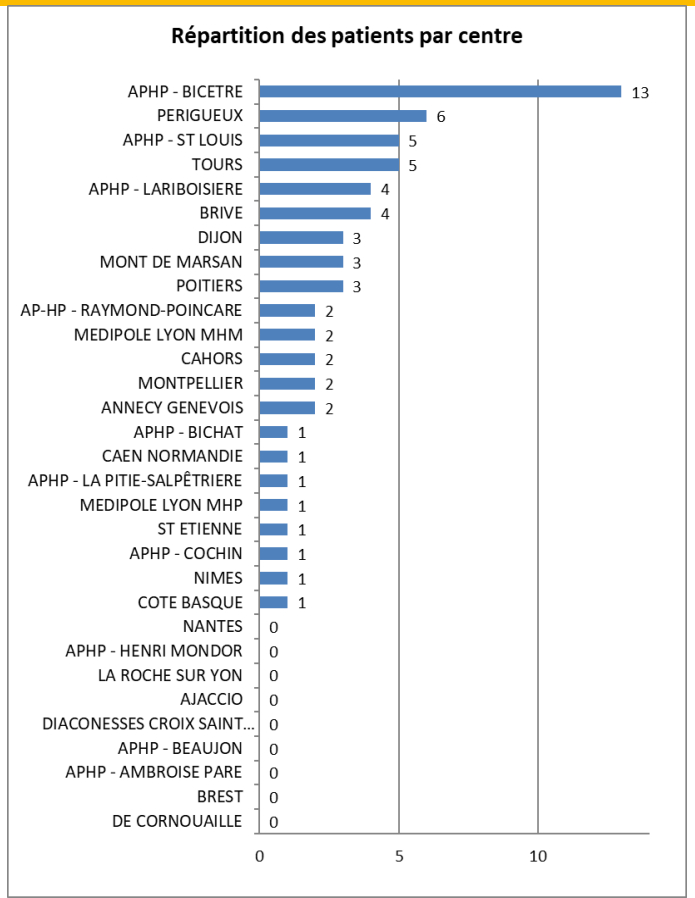
# Critères de non inclusion

- Infection **poly-microbienne**
- Souche **résistante à la dalbavancine**
- **Plus de 72 heures de traitement antibiotique actif** ciblant *S. aureus* (sensibilité in-vitro) administré avant la randomisation
- Patient présentant une **valvulopathie** connue, des antécédents d'**endocardite** ou une suspicion d'endocardite infectieuse par le médecin responsable ;
- Suspicion de **toute autre infection à foyer profond**, telle que arthrite, pneumonie, ostéomyélite ou méningite, présence d'emboles cérébraux ou périphériques
- **Thrombophlébite**
- **Non-ablation du cathéter intravasculaire avant la randomisation**
- **Choc septique ou septicémie** associée à un score qSOFA ≥ 2 lors de la randomisation
- Patients présentant des **corps étrangers** tels que : prothèse de valve cardiaque, prothèse endovasculaire, shunt ventriculo-atrial, stimulateur - cardiaque ou défibrillateur automatique implantable
- **Maladie hépatique grave** (Child-Pugh C)
- Patients gravement **immunodéprimés** : Neutropénie (< 500 neutrophiles/µL) lors de la randomisation ; Patients séropositifs stade SIDA; Greffe de cellules souches hématopoïétiques au cours des 6 derniers mois ou prévue pendant la période de traitement; Transplantation d'un organe solide
- **Contre-indication à la dalbavancine et/ou aux glycolipopeptides**
- **Espérance de vie < 3 mois**
- Utilisateur actif de **drogues injectables**
- Femmes **enceintes ou allaitantes**
- Pour les femmes en âge de procréer : refus d'utilisation de **méthodes contraceptives** hautement efficaces jusqu'à un mois après avoir reçu le médicament à l'étude..
- **Participation à d'autres essais interventionnels** en cours
- Patients sous **tutelle ou curatelle** ; Patients incapables de donner un consentement libre et éclairé;
- Patient non affilié à un régime de **sécurité sociale**

# Centres


31
31
31
22
Centres prévus
Centres MEP effectuées
Centres ouverts
Centres actifs


Inclusions réelles et théoriques mensuelles
Inclusions cumulées
400
300
200
100
0
406
1 5 11 20 23 30 34 40 47 54 59 64
juin-23
juil-23
août-23
sept-23
oct-23
nov-23
déc-23
janv-24
févr-24
mars-24
avr-24
mai-24
juin-24
juil-24
août-24
sept-24
oct-24
nov-24
déc-24
janv-25
févr-25
mars-25
avr-25
mai-25
juin-25


Répartition des patients par centre
APHP - BICETRE 13
PERIGUEUX 6
APHP - ST LOUIS 5
TOURS 5
APHP - LARIBOISIERE 4
BRIVE 4
DIJON 3
MONT DE MARSAN 3
POITIERS 3
AP-HP - RAYMOND-POINCARE 2
MEDIPOLE LYON MHM 2
CAHORS 2
MONTPELLIER 2
ANNECY GENEVOIS 2
APHP - BICHAT 1
CAEN NORMANDIE 1
APHP - LA PITIE-SALPÊTRIERE 1
MEDIPOLE LYON MHP 1
ST ETIENNE 1
APHP - COCHIN 1
NIMES 1
COTE BASQUE 1
NANTES 0
APHP - HENRI MONDOR 0
LA ROCHE SUR YON 0
AJACCIO 0
DIACONESSES CROIX SAINT... 0
APHP - BEAUJON 0
APHP - AMBROISE PARE 0
BREST 0
DE CORNOUAILLE 0
0
5
10

# Motifs de non inclusion

| | TOTAL | Pourcentage |
|---|---|---|
| Total screené | 287 | 100% |
| + de 72h antibiotique actif ciblant *S. aureus* | 40 | 14% |
| Pas d'infection sur cathéter | 32 | 11% |
| Autres Infections (ex sepsis) | 29 | 10% |
| Autres (ex : hospitalisé dans un autre hôpital, mineur) | 27 | 9% |
| Porte d'entrée non KT | 24 | 8% |
| Polymicrobienne | 12 | 4% |
| Thrombophlébite | 12 | 4% |
| 1ere hemoc positive > 72h | 11 | 4% |
| Autres maladies (VIH, maladie hépatique grave) | 11 | 4% |
| Corps étrangers (ex : pacemaker, valve…) | 8 | 3% |
| Espérance de vie courte | 8 | 3% |
| Neutropénie/Immunodéprimé | 7 | 2% |
| Non compétent (PSL) | 7 | 2% |
| Suspicion d'infection profonde | 6 | 2% |
| Décès | 6 | 2% |
| Thrombose veineuse périphérique | 6 | 2% |
| Refus | 5 | 2% |
| Cathéter non retiré | 4 | 1% |
| Choc septique | 4 | 1% |
| Valvulopathie | 3 | 1% |
| Dégradation état patient | 3 | 1% |

**MS4 (10/2023)**

- Modification du critère de non inclusion sur les valvulopathies : ajout de la précision "Valvulopathie connue et présentant un risque de septicémie selon le clinicien."
- Modification du critère de non inclusion sur les **thrombophlébites** : ajout de
  la précision « clinique ou cliniquement significative »
- Ajout possibilité recueil consentement par un proche en cas d'incapacité du patient de consentir

**MS5 (05/2024)**

- Modification critère d'inclusion : Première hémocultures (HC) positives pour *S. aureus* obtenues dans les ~~72~~ 96 heures précédant la randomisation
- Précision critère de non inclusion "Souche résistante à la dalbavancine"
  Ajout : Une souche sensible à la vancomycine ou à la méthicilline (par culture ou méthode moléculaire) sera considérée comme sensible à la dalbavancine.
- Précision critère de non inclusion "Participation à d'autres essais interventionnels" en cours sur le traitement antibiotique (la participation à un autre essai interventionnel n'impliquant pas de traitement antibiotique peut être autorisée après vérification de l'absence d'interférence entre les deux essais en termes de sécurité et de méthodologie)

# Population incluse (n=64/69)

| | Dalbavancine (n=33) | SOC (n=31) |
|---|---|---|
| **Sexe ratio** | **17/16** | **21/10** |
| **Âge médian (année)** | **66** | **65** |
| **Charlson (médiane)** | **6** | **5** |
| **ATCD** | | |
| **Ins cardiaque** | **4** | **3** |
| **Pathologie cérébro-vasculaire** | **2** | **3** |
| **Pathologie pulmonaire chronique** | **3** | **1** |
| **Diabète** | **2** | **1** |
| **Tumeur solide** | **6** | **6** |
| **Hémopathie** | **2** | **1** |
| **Examen clinique** | | |
| **Température médiane** | **37,7** | **37,3** |
| **PAS** | **117** | **123** |
| **Biologie** | | |
| **CRP** | **86,5** | **100** |
| **Leucocytes** | **10 880** | **10 800** |

| SOC | Occurrence |
|---|---|
| amoxicilline acide clavulanique, daptomycine, cloxacilline, cotrimoxazole | 1 |
| amoxicilline acide clavulanique, linezolide, daptomycine | 1 |
| cefazoline | 1 |
| cefazoline, cotrimoxazole | 1 |
| cefazoline, gentamicine | 1 |
| cefazoline, gentamicine, cefazoline | 1 |
| cefazoline, levofloxacine | 1 |
| cefazoline, piperacilline tazobactam, clindamycine | 1 |
| ceftriaxone, daptomycine, cefazoline, cotrimoxazole | 1 |
| ceftriaxone, daptomycine, ceftriaxone | 1 |
| ceftriaxone, oxacilline | 1 |
| cloxacilline | 1 |
| cloxacilline, cefazoline | 1 |
| cloxacilline, cefazoline, cotrimoxazole | 1 |
| cloxacilline, gentamicine, levofloxacine, rifampicine | 1 |
| daptomycine, autre, daptomycine, levofloxacine, rifampicine | 1 |
| daptomycine, cefazoline, clindamycine | 1 |
| daptomycine, cefazoline, cloxacilline, oxacilline | 1 |
| daptomycine, clindamycine | 1 |
| daptomycine, cloxacilline | 1 |
| daptomycine, oxacilline, cloxacilline | 1 |
| daptomycine, piperacilline tazobactam | 1 |
| ofloxacine, cefazoline, cotrimoxazole | 1 |
| oxacilline, daptomycine | 1 |
| piperacilline tazobactam, cefazoline, cotrimoxazole | 1 |
| piperacilline tazobactam, cloxacilline | 1 |
| piperacilline tazobactam, daptomycine, cefazoline, cotrimoxazole | 1 |
| piperacilline tazobactam, vancomycine, cefazoline, clindamycine | 1 |
| tazocilline tazobactam, cloxacilline, levofloxacine | 1 |
| vancomycine, gentamicine, cefazoline | 1 |

# Social media

KEEP

CALM

AND

RANDOMIZE