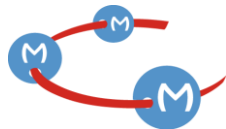


Conception d'une étude rétrospective : clindamycine dans les infections ostéo- articulaires

DES-C « Pathologie Infectieuse et Tropicale » - Du 4 au 8 Octobre 2021

Johan Courjon


CHU de Nice, Infectiologie





ORIGINAL ARTICLE

Efficacy and safety of clindamycin-based treatment for bone and joint infections: a cohort study

J. Courjon^{1,2}  • E. Demonchy¹ • E. Cua¹ • E. Bernard¹ • P.-M. Roger^{1,2} Received: 14 June 2017 / Accepted: 14 August 2017

Titre	JCR Edition	Discipline(s) WOS	Dernier IF connu	2016		2017		2018		2019		2020	
				IF	Cat.	IF	Cat.	IF	Cat.	IF	Cat.		
Eur J Clin Microbiol Infect Dis	SCIE	NN QU	2020	2.727	C	2.537	C	2.591	D	2.837	C	3.267	D

Antibiothérapie au cours des Infections Ostéo-Articulaires (IOA): contexte

Rifampicine (staphylocoques) et fluoroquinolones (staphylocoques et entérobactéries) : références pour le relais oral

Vertebral osteomyelitis, IDSA guidelines 2015
Infection précoce PTG PTH, HAS 2014
Prosthetic joint infections, IDSA guidelines 2013

IOAM RPC, SPILF 2008
Spondylodiscites RPC, SPILF 2007

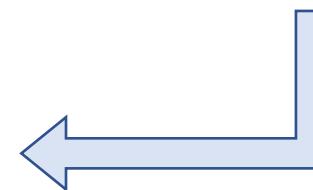
Résistance bactérienne



Interactions médicamenteuses



Effets secondaires médicamenteux



Rifampicine (RFP) et Fluoroquinolones (FQ) : (in)tolérance

Etudes / localisation	Taux d'effets secondaires RFP/FQ	Taux d'effets secondaire autres molécules
« Essai randomisé de Zimmerli »	RFP+FQ 28%	
« Série 98 IOAM à <i>S. aureus</i> de Senneville »	RFP+FQ 33%	
CHU de Nice, 238 IOA <i>Staphylococcus</i> spp	RFP+FQ 14%	CD+RFP 9%, CD+FQ 5.5%
HCL, 200 IOA SAMS	RFP ou FQ 9.5%	

CD: Clindamycine

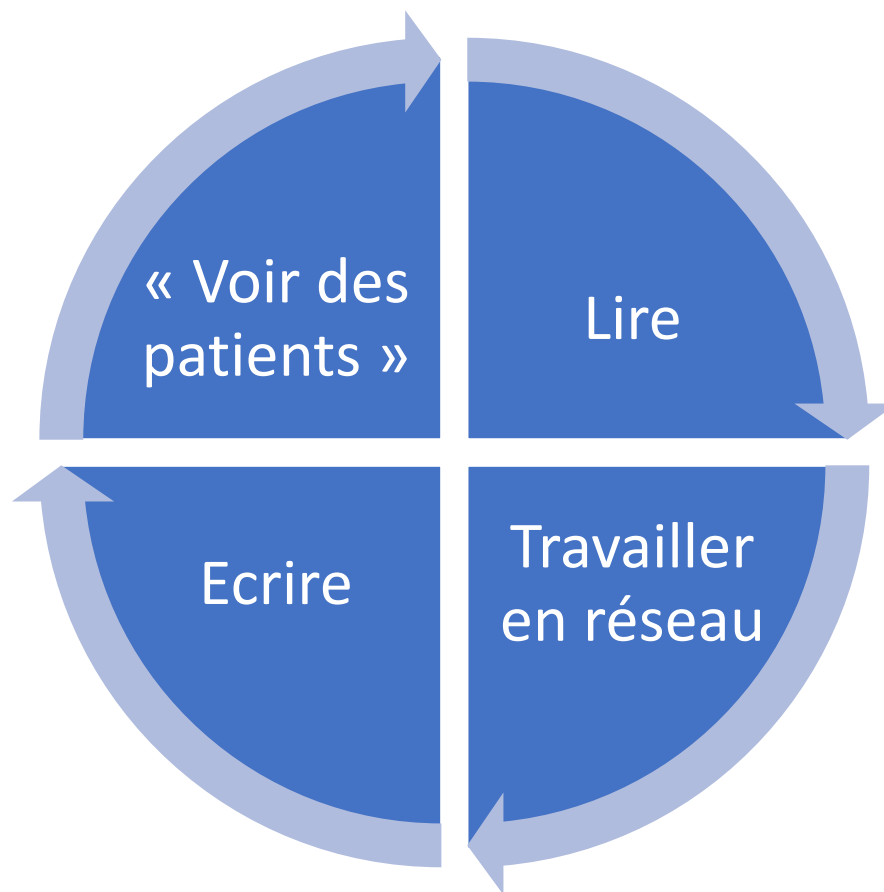
Zimmerli W et al. *JAMA* 1998

Senneville E et al. *Clin Infect Dis* 2011

Danré A et al. *Joint Bone Spine* 2015

Valour F et al. *Antimicrobs Agent Chemoter* 2014

Rationnel d'une étude: « poser la bonne question »



Anticiper et intégrer les biais liés aux études rétrospectives



Maitriser les outils pour répondre

Contexte - Objectifs

- 3 études publiées dont l'objectif principal était l'évaluation de la clindamycine au cours des IOA de l'adulte

El Samad et al. *Med Mal Inf* 2008

Zeller V et al. *Antimicrobs Agent Chemoter* 2009

Czekaj J et al. *Scand J Infect Dis* 2011

- Objectif principal : rapporter l'efficacité des stratégies incluant de la clindamycine pour les IOA dans le service d'infectiologie du CHU de Nice
- Objectif secondaire : rapporter le taux d'effets secondaires associés à ces stratégies

Pourquoi opter pour une stratégie rétrospective ?

- Données inexistantes - besoin de données préliminaires
- Délai long pour obtenir une réponse en prospectif
- Réseau de clinicien à même d'organiser la recherche prospective inexistant ou inopérant
- Coûts de l'étude prospective
- Raisons éthiques

ORIGINAL ARTICLE

Antibiotic Therapy for 6 or 12 Weeks
for Prosthetic Joint Infection

Bernard L *et al.* 2021

Borne de Ni à 10%
15% d'échec attendu
NSN 410 patients

28 sites
Inclusion sur 38 mois
+ 2 ans de suivi
+ analyse des données

Idée-Projet : antibioprophylaxie des arthroplasties, intérêt d'un glycopeptide ?

NSN

- Incidence des infections sans GP 2%
- Incidence des infections avec GP 1%
- Risques: alpha 0.05, bêta 0.2
- Nombre de sujets par groupe : 2479

- Suivi sur 3 ans au moins

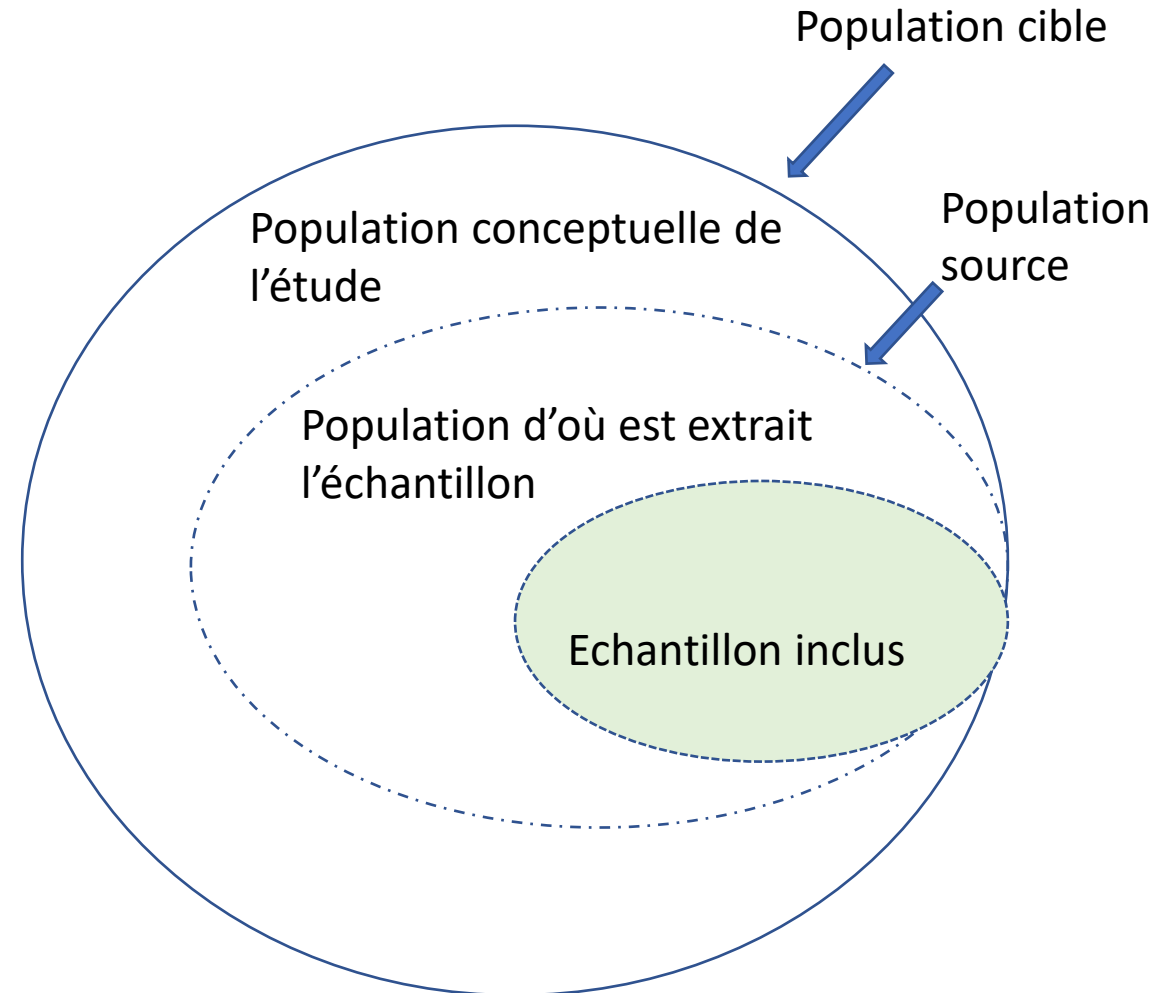
- Projet s'intégrant au moins dans un PHRC National

Critères d'inclusion

- Patients hospitalisés en Infectiologie du CHU de Nice pour IOA de juillet 2005 à juin 2017 documentées par ponction articulaire, prélèvements peropératoires ou hémocultures
- Utilisation du tableau de bord du service qui enregistre prospectivement 28 caractéristiques des patients hospitalisés
- Sélection de l'ensemble des IOA monobactériennes
- Bactéries sensibles et traitées par la clindamycine

Biais de sélection (distorsion lors de la constitution de l'échantillon analysé)

- Caractère monocentrique
- Modalités de prescription du centre
- Perdus de vue: biais si ces patients diffèrent pour des caractéristiques liés à la maladie et/ou l'exposition (ici la réponse thérapeutique)



Base de données: exemple

Medical table: A major tool for antimicrobial stewardship policy

Tableau de bord : un outil majeur du bon usage des antibiotiques

P.-M. Roger*, E. Demonchy, K. Risso, J. Courjon, S. Leroux, E. Leroux, É. Cua

Infectiologie, université de Nice Sophia-Antipolis, hôpital de l'Archet, centre hospitalier universitaire de Nice, 151, route de St-Antoine, 06202 Nice, France

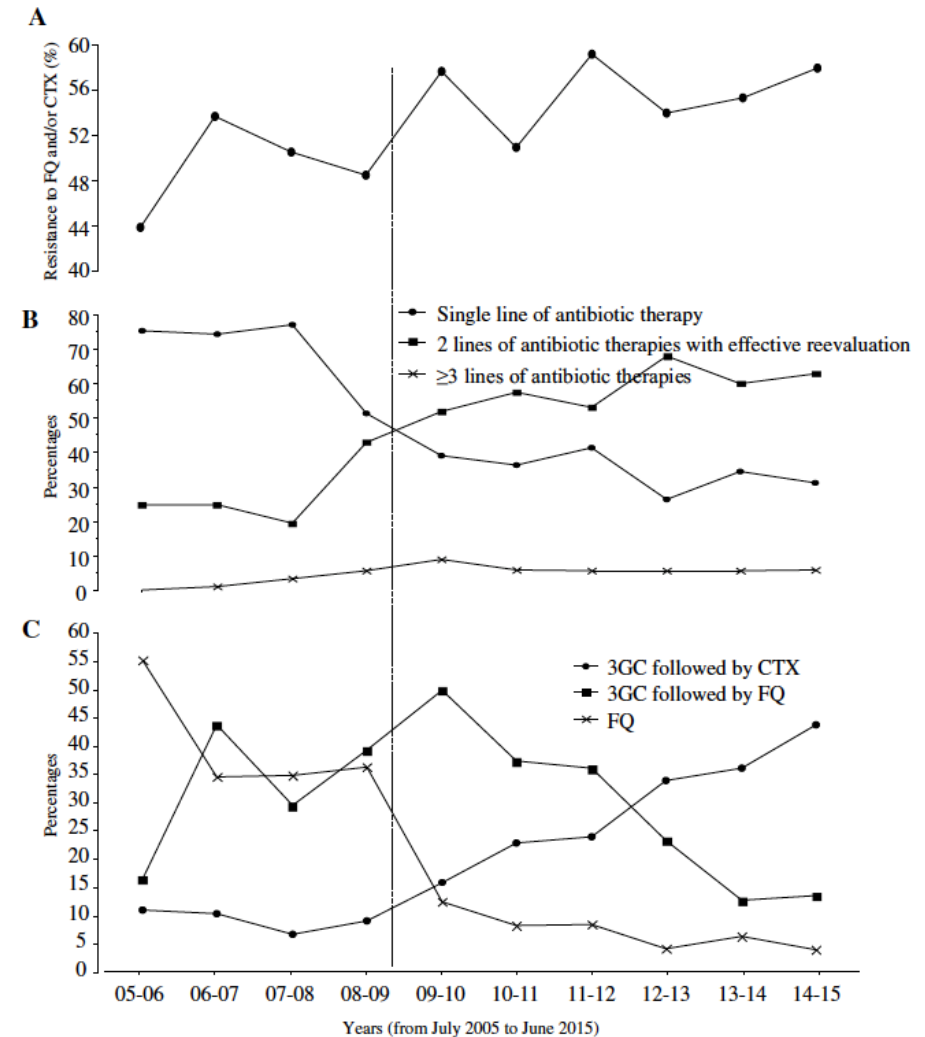
Received 16 June 2016; received in revised form 27 September 2016; accepted 24 March 2017

Available online 28 April 2017

**Médecine et
maladies infectieuses**

Médecine et maladies infectieuses 47 (2017) 311–318

- Accès aux patients (« à vos patients »)
- Mesure de l'observance des protocoles internes
- Audit continu
- Feedback au prescripteur sur les bénéfices et limites des stratégies proposées
- potentiel pour une évaluation des pratiques: très important
- potentiel pour la recherche: limité en tant que tel par le caractère monocentrique



Absence de base de données: exemple

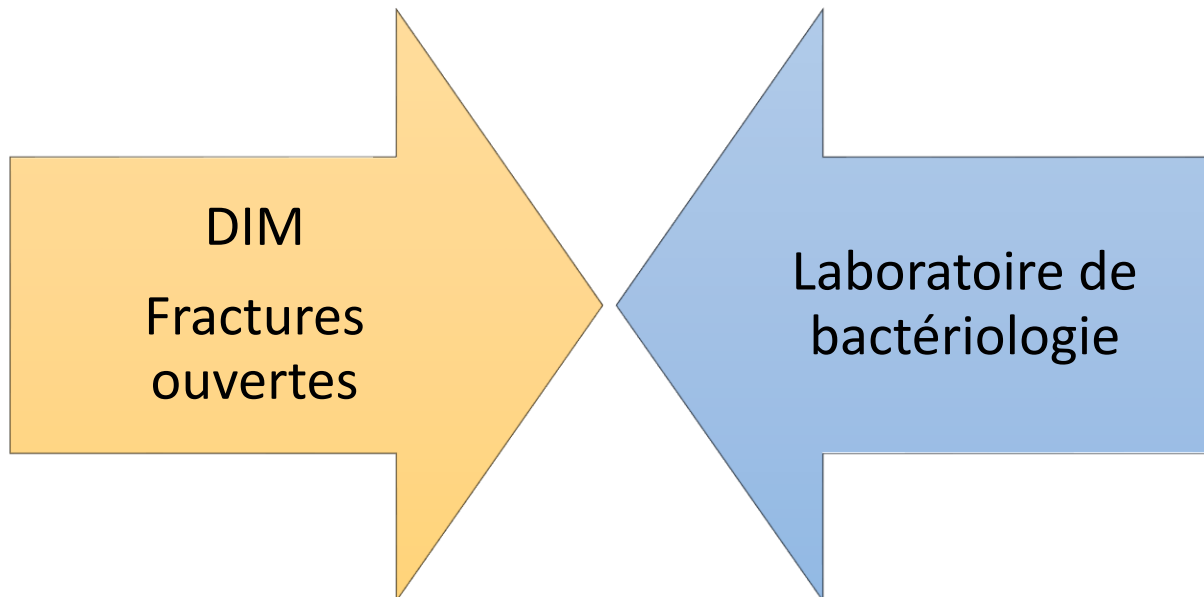
Epidémiologie bactérienne des IOA survenant après fracture ouverte au CHU de Nice

Letter to the Editor

Re: 'Pathogenesis and management of fracture-related infection' by Depypere et al.

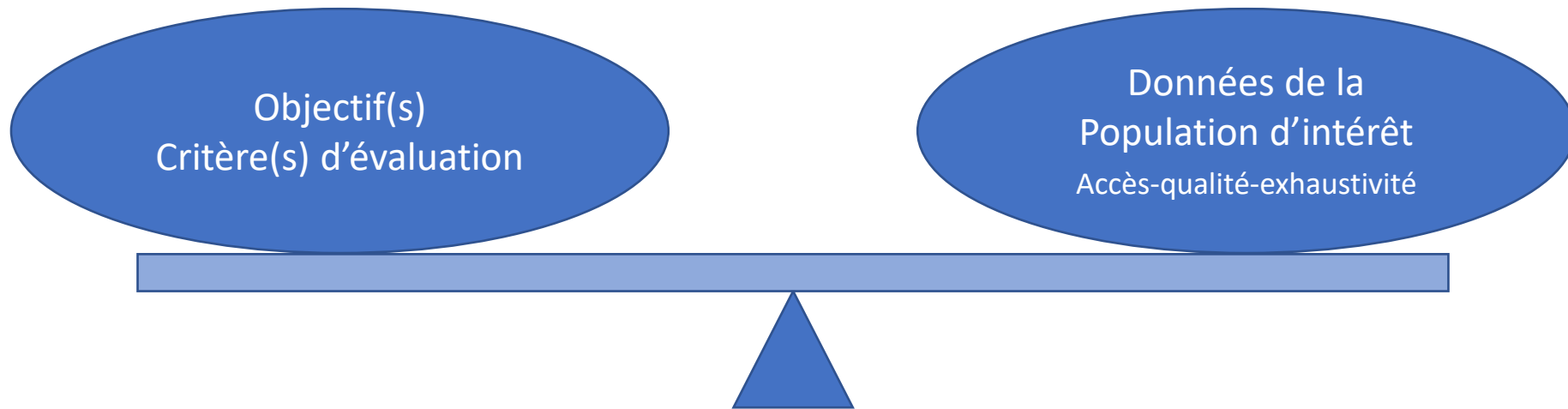
R. Manuello ¹, R. Ruimy ^{2, 3}, P. Boileau ^{4, 5}, C. Trojani ^{4, 5}, J. Courjon ^{3, 4, *}

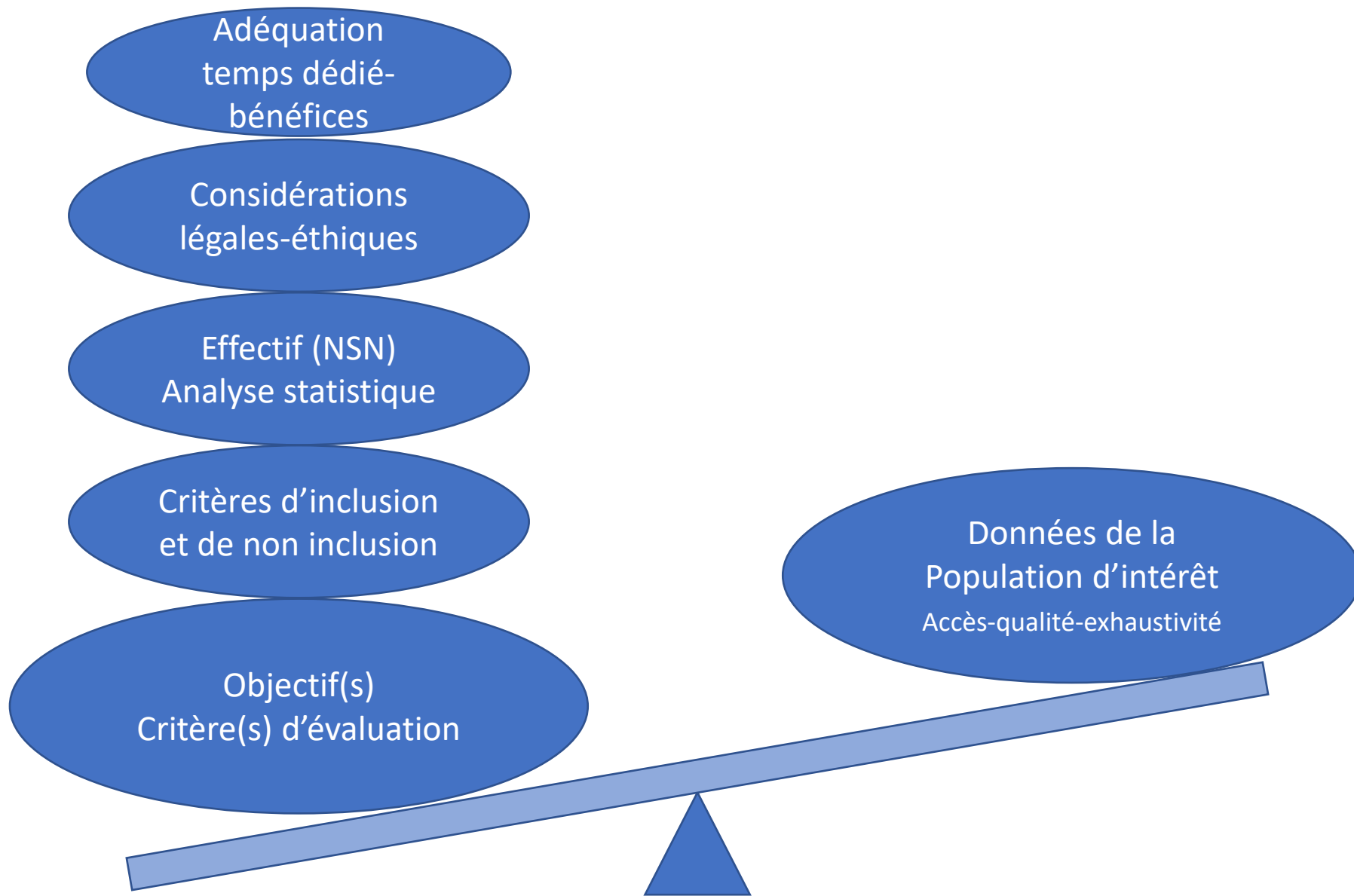
(2020) 650–651

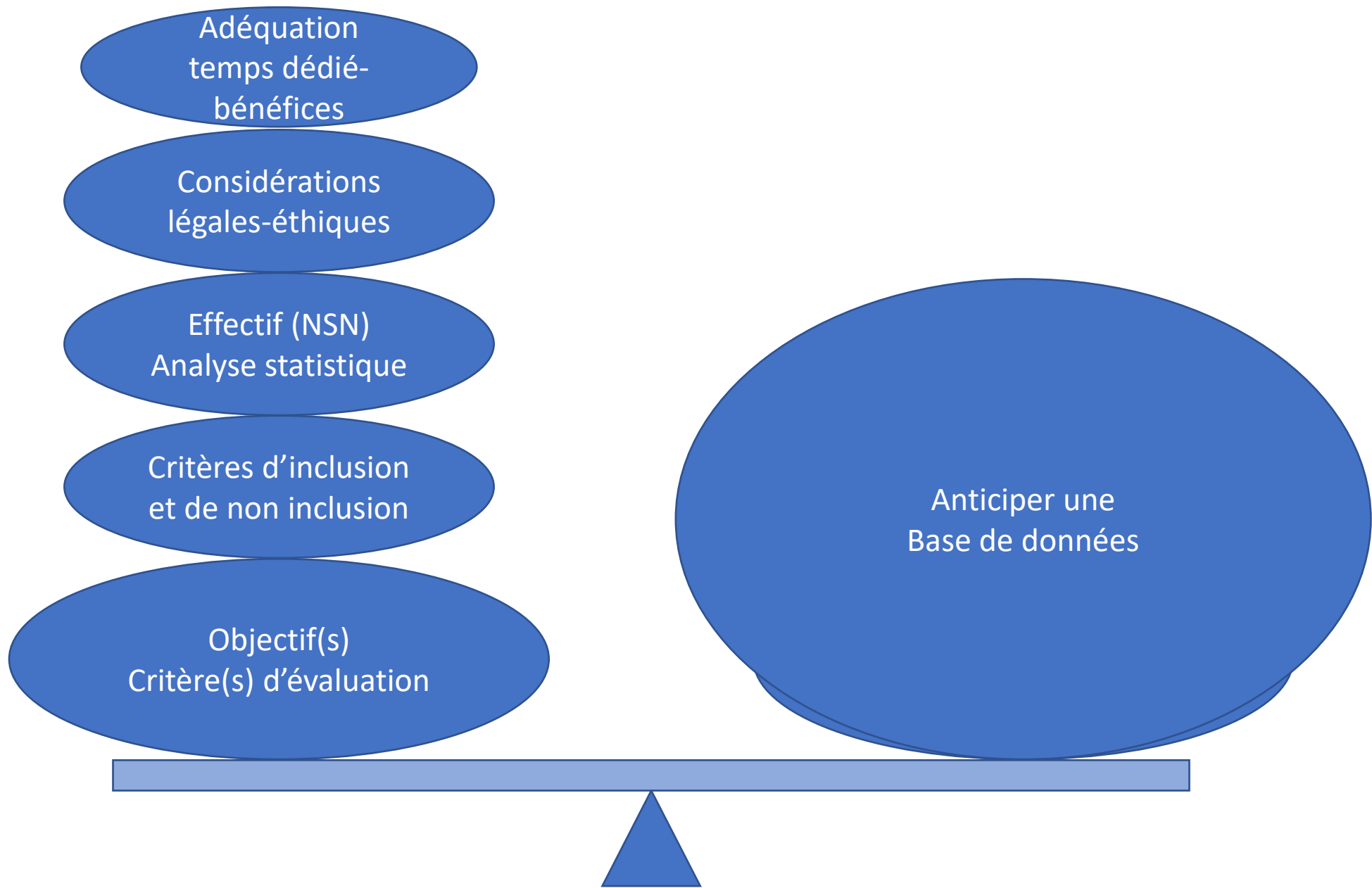


- Repose sur le codage approprié des épisodes par le DIM
- Recherche a posteriori des facteurs d'exposition
- Diagnostic d'IOA à établir
- Suivi basé sur les CR de consultations
- Eventuelles infections diagnostiquées hors CHU manquantes

Base de données: enjeux







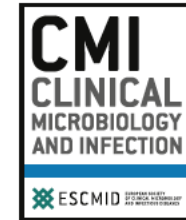
Base de données et IOA exemples de publications dans des revues à haut IF

Original article

Microbiology of hip and knee periprosthetic joint infections: a database study

Don Bambino Geno Tai ¹, Robin Patel ^{1,2}, Matthew P. Abdel ³, Elie F. Berbari ¹, Aaron J. Tande ^{1,*}

1651 patients, 2067 épisodes d'infections



If, When, and How to Use Rifampin in Acute Staphylococcal Periprosthetic Joint Infections, a Multicentre Observational Study

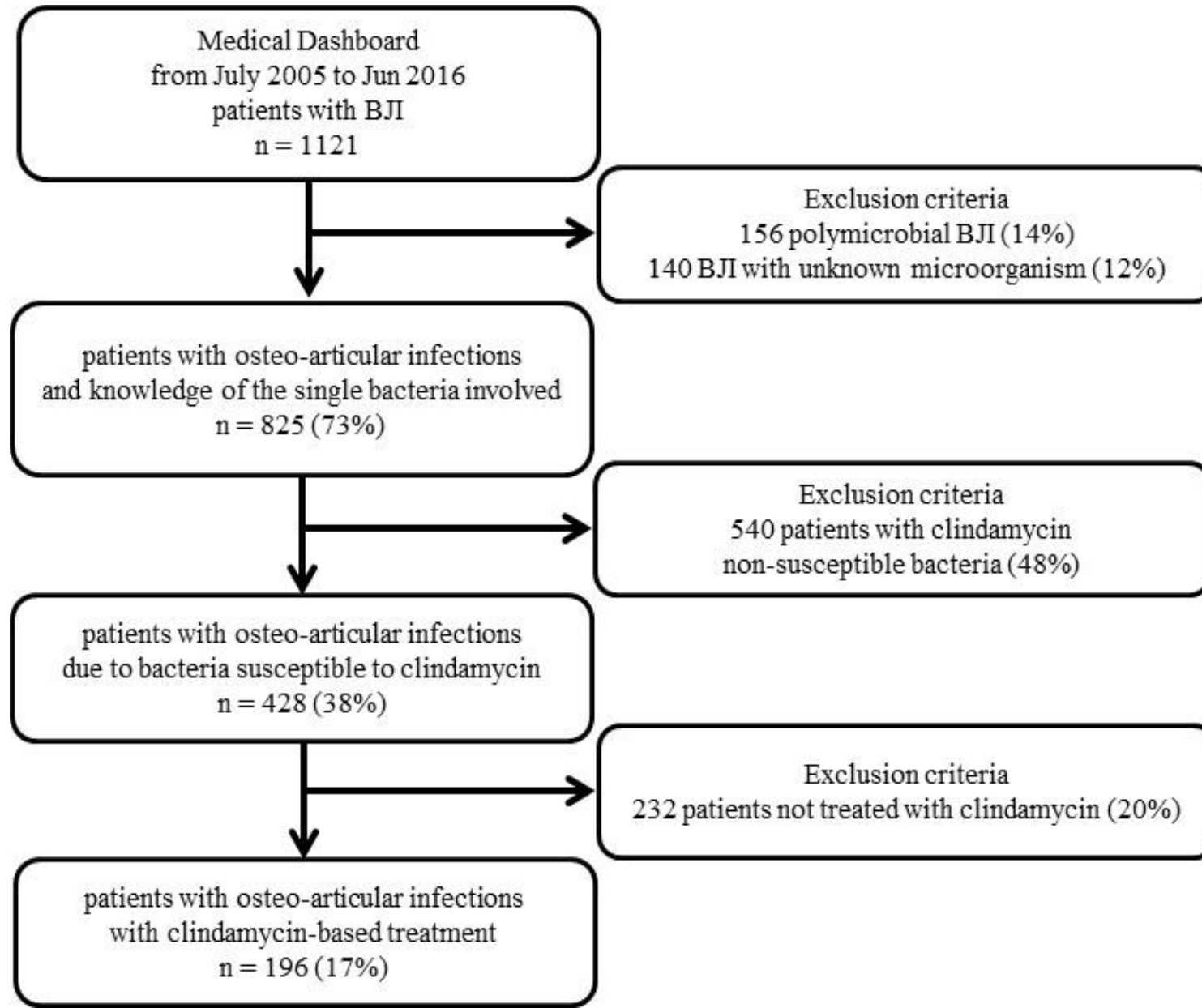
Mark Beldman,¹ Claudia Löwik,¹ Alex Soriano,² Laila Albiach,² Wierd P. Zijlstra,³ Bas A. S. Knobben,⁴ Paul Jutte,¹ Ricardo Sousa,⁵ André Carvalho,⁵ Karan Goswami,⁶ Javad Parvizi,⁶ Katherine A. Belden,⁷ and Marjan Wouthuyzen-Bakker⁸

4 pays 6 centres, 669 infections aiguës

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

Sélection des patients



Principales modalités thérapeutiques

	≤ 70 KG	>70KG
Clindamycine	600 mg/8h	600 mg/6h
Levofloxacin	750 mg/24h	500 mg/12h

- Rifampicine: 20 mg/kg/jour sans dépasser 1200 mg/jour
- A partir de 2008, durée du traitement protocolisé pour IOA associées à du matériel, spondylodiscites et ostéomyélites: 6 semaines
- Voie orale privilégiée une fois les résultats microbiologiques disponibles, l'endocardite infectieuse éliminée et que l'état général du patient le permet

Etude rétrospective: Absence d'intervention sur l'exposition et la non exposition

- Produire les données attestant de l'exposition ou la non exposition de vos sujets
- Contrôle qualité de la base de données (gestion de la base au long cours)
- Respect des protocoles proposé: contrôle de l'observance de ces protocoles internes pour consolider vos résultats
- Important pour pour l'extrapolation et la confrontation avec des données d'autres équipes (ex: Clindamycine IV pour l'association avec RFP à la Croix Saint-Simon)

Définitions utilisées

- Rémission: absence de critère microbiologique et clinique d'infection après l'arrêt de l'antibiothérapie
- En cas de suivi < 6 mois : classé comme perdu de vue
- En cas de décès < 6 mois : décès précoce
- Echec: documenté cliniquement et/ou microbiologiquement
- Echec incluant : rechutes et nouvelles infections
- Antibiothérapie suspensive: prescription d'antibiotique sans fin programmée
- Effets indésirables enregistrés en cas de modification de l'antibiothérapie

Biais d'information: défaut dans le recueil de l'information une fois l'échantillon constitué

- Méthode de mesure adaptée, valide fiable, standardisée, aussi objective que possible
- Dans les études de cohorte: suivi identique entre exposé et non exposé
- Dans les IOA définition de la guérison souvent délicate à établir c'est l'absence d'échec qui est considérée

Recueil de l'information

- Application stricte des définitions et dénombrement des données manquantes: validité des résultats
- Respect du recul nécessaire: physiopathologie des IOA associées au matériel notamment: exclusion de patients
- Problématique des outils à disposition: par ex. le DPi n'est pas (le plus souvent) un outil de recherche efficace
- Enjeux majeurs de la création d'une base de données: définir avant que la question ne soit posée les données pertinentes à recueillir

Résultats

- Durée moyenne de suivi 28 ± 24 mois
- 50 (25.5%) perdus de vue
- 81 (41%) patients avec un suivi ≥ 24 mois
- 6 décès précoces, 1 en lien avec l'IOA (classé comme échec clinique)
- 8 traitement suspensifs

Taux de succès chez les patients évaluable : 111/133 (83%)

Utilisation de la clindamycine

- Première ligne : 95 cas (48%)
- Seconde ligne : 67 cas (35%)
- Troisième ligne : 34 cas (17%)
- 190 (97%) patients quittent le service avec la clindamycine après une durée d'hospitalisation de 15 ± 9 jours
- Durée de l'antibiothérapie : 7 ± 3 semaines

Compagnon	n (%)
Fluoroquinolones	61 (31%)
Rifampicine	53 (27%)
Autres	37 (19%)
Monothérapie	31 (16%)
Amoxicilline	14 (7%)

Facteurs Pronostiques

1/3

Characteristic	Success (%), <i>n</i> = 111 (83)	Failure (%), <i>n</i> = 22 (17)	<i>p</i> -value	AOR [95%CI]
Age (years) ^a	64 ± 17	63 ± 16	0.634	
Sex-ratio (M/F)	1.84	1	0.188	
Healthcare-associated infections	50 (45)	13 (59)	0.228	
Comorbid conditions				
Cardiovascular	55 (49)	7 (32)	0.127	
Diabetes mellitus	23 (21)	5 (23)	0.833	
Neurological and/or psychiatric	20 (18)	4 (18)	> 0.999	
Liver diseases / alcoholism	28 (25)	4 (18)	0.663	
Respiratory	22 (20)	3 (14)	0.702	
Kidney diseases	16 (14)	1 (4.5)	0.357	
Diagnosis				
Septic arthritis	19 (17)	5 (23)	0.531	
Osteomyelitis	45 (41)	5 (23)	0.115	
Vertebral osteomyelitis	26 (23)	0 (0)	0.025	
With surgical device	46 (41)	11 (50)	0.458	
Chronic infection	77 (69)	20 (91)	0.037	

Facteurs Pronostiques

2/3

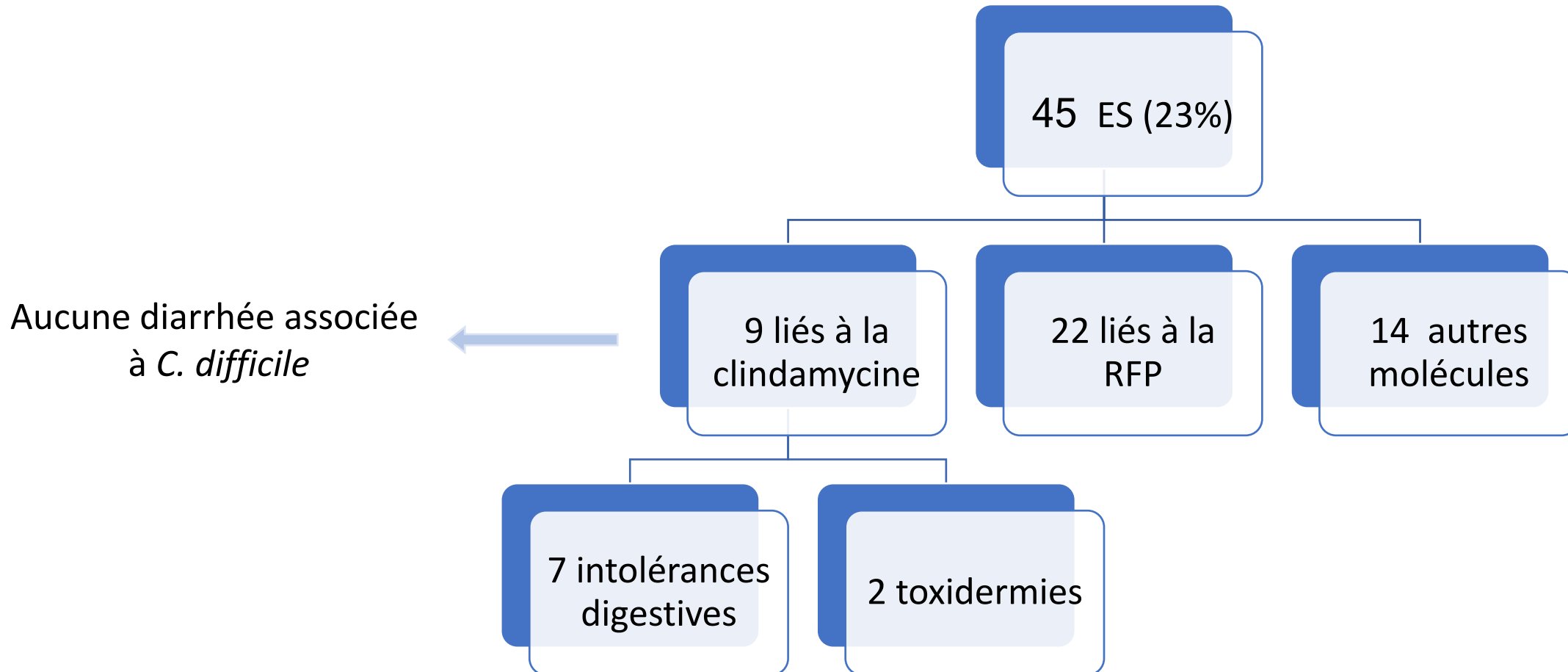
Characteristic	Success (%), <i>n</i> = 111 (83)	Failure (%), <i>n</i> = 22 (17)	<i>p</i> -value	AOR [95%CI]
Bacterial species				
<i>Staphylococcus spp.</i>	93 (84)	17 (77)	0.460	
Methicillin-resistant	20 (19)	5 (33)	0.488	
<i>Streptococcus spp.</i>	16 (14)	4 (19)	0.899	
Others	2 (18)	1 (5)	0.990	
Positive blood samples	21 (19)	2 (9)	0.624	
Clindamycin-used				
As a first line	57 (51)	12 (55)	0.784	
As a second line	39 (35)	8 (36)	0.912	
As a third line	15 (4)	2 (9)	0.825	

Facteurs Pronostiques

3/3

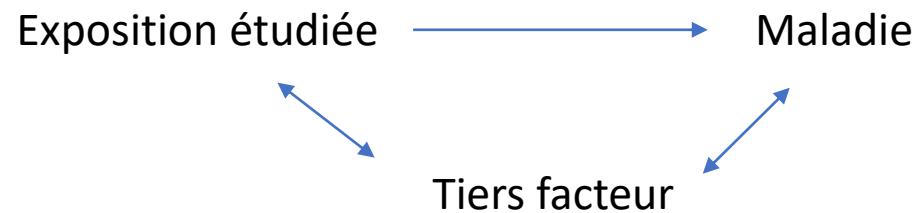
Characteristic	Success (%), <i>n</i> = 111 (83)	Failure (%), <i>n</i> = 22 (17)	<i>p</i> -value	AOR [95%CI]
Antibiotic regimen				
Clindamycin + fluroquinolones	44 (40)	2 (9)	0.012	5.35 [1.16–24.55]
Clindamycin + rifampicin	22 (25)	5 (23)	0.804	
Clindamycin + others ^b	15 (13)	6 (27)	0.138	
Clindamycin + amoxicillin	8 (7)	3 (14)	0.562	
Clindamycin alone	15 (13)	6 (27)	0.105	
Duration of therapy (weeks)^a				
Six weeks of antibiotic therapy	80 (72)	9 (41)	0.010	3.01 [1.14–7.97]

Effets secondaires (ES) à l'origine d'une modification de prescription



Biais de confusion: 2 définitions

- Association entre le facteur étudié et le tiers facteur + association entre le la maladie étudiée et le tiers facteurs + le tiers facteur n'est pas situé sur le chemin causal entre facteur étudié et maladie



- La relation entre l'exposition étudiée et la maladie diffère selon qu'elle est mesurée dans l'ensemble de l'échantillon ou dans les différentes catégories d'exposition au facteur de confusion

Biais de confusion à quel moment s'en préoccuper ?

Au moment de l'analyse

- ajustement à partir d'une analyse multivariée (implique de connaître le facteur tiers ET de l'avoir mesuré)

En amont

- Randomisation pour les études interventionnelles
- Appariement (ce facteur ne pourra plus être analysé ensuite)
- Restriction: restreindre l'analyse sur une strate particulière du facteur de confusion

Discussion

- Classification comme étude de cohorte:
 - Enregistrement prospectif des données des patients hospitalisés
 - Données de suivi post-hospitalisation non enregistrées systématiquement
 - 25% pdv, caractéristiques non analysées
 - Pas de comparaison avec une stratégie sans clindamycine
- Interprétation et extrapolation:
 - Utilisation en première ou en deuxième ligne
 - Groupe hétérogène d'IOA
 - Le plus souvent au sein de bithérapie



Le futur des études rétrospectives ?

Merci pour votre attention