



**HAL**  
open science

**Évaluation de l'efficacité et de la tolérance de la  
céfazoline dans les bactériémies simples ou compliquées  
(localisations secondaires) ou les infections  
osteo-articulaires à Staphylococcus spp meti-sensible au  
Centre Hospitalier de la Côte Basque**

Amaury Barret

► **To cite this version:**

Amaury Barret. Évaluation de l'efficacité et de la tolérance de la céfazoline dans les bactériémies simples ou compliquées (localisations secondaires) ou les infections osteo-articulaires à Staphylococcus spp meti-sensible au Centre Hospitalier de la Côte Basque . Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01637712

**HAL Id: dumas-01637712**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01637712>**

Submitted on 17 Nov 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux  
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2017

N° 170

Thèse pour l'obtention du  
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE  
DISCIPLINE : MÉDECINE GÉNÉRALE

Présentée et soutenue publiquement

Le 23 octobre 2017

Par Amaury BARRET

Né le 06 juin 1990 à Paris

**EVALUATION DE L'EFFICACITÉ ET DE LA TOLÉRANCE DE LA CÉFAZOLINE DANS LES BACTÉRIÉMIES  
SIMPLES OU COMPLIQUÉES (LOCALISATIONS SECONDAIRES) OU LES INFECTIONS OSTÉO-  
ARTICULAIRES À *STAPHYLOCOCCUS SPP* MÉTI-SENSIBLE  
AU CENTRE HOSPITALIER DE LA CÔTE BASQUE**

Directeur de thèse : Docteur Marc-Olivier Vareil

**MEMBRES DU JURY**

Monsieur le Professeur Michel DUPON	Président
Monsieur le Professeur Didier NEAU	Juge
Monsieur le Professeur Charles CAZANAVE	Juge
Madame le Docteur Emilie BESSEDE	Juge
Monsieur le Docteur Marc-Olivier VAREIL	Directeur

## **Remerciements**

A Monsieur le Professeur Michel DUPON,

Vous nous avez fait un très grand honneur en acceptant de présider notre jury de thèse. Je vous remercie de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à notre travail et de votre confiance.

Merci également de votre enseignement durant le DU de thérapeutique anti-infectieuse qui m'a apporté énormément de connaissances pour ma pratique future.

Je vous prie d'accepter l'expression de mon plus profond respect et le témoignage de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Didier NEAU,

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger notre travail de thèse et de l'intérêt que vous avez porté au sujet.

Merci également de m'avoir apporté une partie de votre savoir au cours du DU de thérapeutique anti-infectieuse (la maladie de Lyme chronique demeure pour moi toujours un mystère !).

Je vous prie de croire à mon plus profond respect et à ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Charles CAZANAVE,

Je suis très honoré que vous ayez accepté de juger ce travail.

Je tenais à vous remercier de toute l'aide que vous m'avez apportée au cours du DU de thérapeutique anti-infectieuse, ce fut un plaisir d'échanger avec vous.

Merci pour votre amabilité et votre sollicitude.

Je vous prie de croire à mon plus profond respect et à ma parfaite considération.

A Madame le Docteur Emilie BESSEDE,

Merci d'avoir accepté d'être le rapporteur de cette thèse. Merci pour votre disponibilité et votre relecture en un temps record.

Je vous prie d'accepter le témoignage de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Marc-Olivier VAREIL,

Marco, je ne te remercierai jamais assez.

Tu m'as tant apporté au cours de mon cursus d'interne.

Merci de ta disponibilité indéfectible, de ta gentillesse et de ton soutien dans les moments difficiles.

Merci d'avoir grandement participé aux acquis du médecin que je suis devenu aujourd'hui.

Merci de m'avoir apporté la rigueur, la méthodologie et le savoir-faire de la médecine.

Je n'oublierai jamais ce premier semestre d'interne dans ton service de Maladie Infectieuse où j'ai fait mes premières armes.

Je te prie de croire à mon plus profond respect et t'assure de mon admiration sans borne pour l'homme que tu es.

Aux médecins qui ont largement participé à ma formation :

Merci au Docteur David Leysse pour sa contribution et son aide dans la réalisation de ce projet de thèse.

Merci au Docteur Jean-François Valière-Vialeix qui, tout le long de mon externat, m'a formé à l'ophtalmologie au travers d'opérations réalisées parfois dans des temps records. Merci à vous d'avoir été cet enseignant si méticuleux et si attentif, de la suture palpébrale à la suture cornéenne.

Merci au Docteur Agnès Monnier pour sa gentillesse et sa considération tout le long de mon internat notamment durant les moments difficiles. Merci pour toute son aide apportée durant ce travail titanesque! Merci pour ces trois mois extra de Rhumatologie et vive le cross fit !

Merci au Docteur Tania Labes qui m'a transmis tout son savoir sur la gynécologie – obstétrique et pour sa sympathie sans commune mesure. Merci de son soutien et de son estime.

Merci au Docteur Jean-Philippe Pecastaing qui m'a montré la voie vers la Médecine générale.

Merci aux praticiens avec lesquels j'ai eu la chance de travailler : les docteurs Heidi Wille, Sophie Farbos, Suzanne Devaux, Unesha Naidoo, Marie Soulat, Isabelle Virto, Elisa Maury, Laurent Petriacq, Hilaire Charlanne, David Mathis, Patrice Labes, Matthieu Dumetz, Nicolas Harcaut, Jean Goalard, Pierre Gaillard, Pierre Lonca, Patrick Barandiaran, Inaki Zuazo, Charles Laurent et Yann Dréan.

Merci à mes co-internes:

Emilie Tuillon, Lucille Dechansiaud, Florent Verdier, Yaël Rotfus, Maïana Larsabal et mon Pedro Lecarpentier d'avoir été les meilleurs co-internes du monde.

Merci à Francine Sieulanne et Martine Lacroix, mes deux secrétaires préférées pour leur aide incroyable et leur patience depuis mes premiers pas d'interne !

Merci aux secrétaires de la maternité !!!

A ma famille :

A Maman, mon exemple de rigueur et d'organisation. Merci de ton soutien inébranlable, de tes encouragements et de ton amour.

Tu resteras pour moi la femme la plus courageuse et la plus aimante qui existe.

Merci...

A Papa, merci de m'avoir toujours soutenu et d'avoir toujours cru en moi. Merci de m'avoir enseigné l'art de la bataille. Merci de m'avoir transmis ton amour et ton admiration pour ce petit paradis terrestre qu'est le Bassin.

A ma sœur Diane, d'être aussi attentionnée et présente. Merci de m'avoir toujours soutenu, parfois de très loin (Espagne, Canada...). Merci d'avoir toujours veillé sur ton petit frère et pour tous ces liens si forts qui nous unissent.

A Baudoin, mon frère jumeau, merci d'être ma source de sourires infinie ; merci de m'avoir soutenu durant toutes mes études et de la fierté que tu manifestes à mon égard. Merci mon Bo du Bo d'être cette bonne humeur qui nous remplit toujours de joie.

A Albéric, mon petit frère, merci d'avoir été là pour moi durant les moments laborieux. Merci pour tous ces instants de rire et de bonheur, pour toutes ces discussions interminables et de partager cette deuxième passion avec moi qu'est l'astronomie.

A François et Albert, à Titite, merci d'avoir participé si activement à mes études et ce depuis le début. Vous avez toujours accompagné mes démarches et mes choix et je vous en serai éternellement reconnaissant. Merci mille fois de votre confiance et de votre tendresse.

A Fanfouette et Baby, mes parents adoptifs, merci d'avoir toujours répondu présents dans les moments les plus délicats de ma vie et de m'avoir tant reçu chez vous à Donnery et au Pyla.

A Micou et Sophie, merci de m'avoir accueilli chez vous, et de votre gentillesse légendaire.

A Dom et Chris, Alexis et Val, Mariette et Isa, merci pour tout.

A Marc et Patricia, Petit-Lou et Maryjke, Agnès et Sven, Dominique et Hubert, Brigitte et Eric, merci de votre soutien et de votre affection.

A Jean-Pierre pour sa présence et son écoute, son humilité et sa bonne humeur !

A mes colocataires :

Merci aux premiers colocs de Bayonne il y a trois ans, Weroom, Ines et Vinvin.

Merci à mes deux colocs les plus fidèles Vinvin et Mich.

Merci à la coloc des huit/neuf, Marie, Marie, Hélène, Benou, Alex, Mezzo, Vinvin et Mich.

Merci à mes colocs actuels, Tiphou, Cécé et Mich d'avoir supporté ma fatigue, mon énervement et ma tristesse passagère durant ce semestre ; merci pour leur soutien et leurs bons petits plats. Vous êtes top.

A mes amis du Limousin, merci à tous d'être ces amis si fidèles, d'enfance avec qui j'ai forgé la plus grande partie de mes souvenirs heureux.

A mes amis du Pyla, merci à vous d'être toujours aussi géniaux, merci au banc d'Arguin et au Balap.  
A Alice...

Aux Bayonnais Quetur, Flo, Coco, Benou, Masu, Marie, Mezzo, Tonton, Pedro. Merci à mon Alex de m'avoir fait découvrir cette région que je ne veux plus quitter.

Au groupe de Tossa qui se reconnaîtra, Especiallllll.

A Macay, et ma charmante filleule. A mon Gregou, mon super coach ! A mon Jalapino pour son amitié depuis 7 ans !

A Fredo, mon vieux pote et voisin de P1, merci pour ces moments échangés autour des speed Burgers !

A mon Weroom, merci de ton oreille attentive, de ton humilité et de ta gentillesse. Merci pour ces heures à Iron Gym et Oceania à se dépasser ; toujours plus. Je n'oublierai jamais ces moments passés ensemble.

A Van du Mo et Kéké, mes amis ; merci pour ces moments passés à Limoges, à Tossa et j'en passe. Vous êtes des gars en or, ne changez pas !

A Abdel, mon big bro, merci pour tes encouragements perpétuels, ton soutien et ton amitié. J'ai un profond respect pour celui que tu es et pour les choses que tu accomplies.

A Nicolas, mon Bonobo, mon plus vieil ami, merci pour toutes ces journées de rigolades, ces tennis à n'en plus finir, ce quad dans les champs, ce bon vieux babyfoot, et tous ces moments partagés qui nous unissent.

A Fleur, ma confidente, je n'ai pas de mots pour te remercier, alors je dis okay..

A Michu Pitxu, cet ami fidèle. Merci pour ta générosité hors norme et tes punchlines gratuites. Quel bonheur de t'avoir rencontré durant cet internat. Ton amitié est devenue une évidence.

A William Kihl, le type le plus dingo que je connaisse, merci d'être cet ami en acier qui ne lâche jamais rien. Tu es un exemple pour moi ; ne change jamais. Je crois que l'heure du DomPé a sonné ! Ce n'est qu'une question d'envie, on ne les arrêtera jamais ces conversations sans fil conducteur. A notre été 2007, à jamais gravé dans ma mémoire.

A Mister To, ma poule, mon bras droit, mon Napoléon, mon ami d'enfance. Merci pour tous ces moments passés ensemble, à chasser, à tailler la haie, à naviguer sur notre belle Arionda, à refaire le monde, à jouer au ping pong, à pagayer. Merci de ton amour infini.

A Baba, mon jeune musicien, merci pour tous ces moments de rigolade depuis dix ans maintenant, merci de ta gentillesse, de ton cerveau, oh nan ! Merci mon Ced de ton soutien ô combien important durant mes études et mon internat.

A mon Joebar, mon Joe du Joe, mon Jiji, mon Vinvin, merci d'être le frère que tu as été durant toutes ces années, on en a traversé des choses ensemble. Merci de ton soutien dans les moments clairement difficiles, de ta bonne humeur dans les moments les plus drôles et d'être ce que tu es tout simplement.

Enfin, merci à mon amour, Anne-Lise, d'être celle qui me remplit de bonheur un peu plus chaque jour. Merci pour ton aide et les sacrifices faits durant toute cette période de fin d'internat.

Tu es la femme la plus formidable et certainement la plus complexe (paradoxe sushi) que j'ai rencontrée. J'espère que nos parcours et nos envies s'accorderont et nous permettront un futur rempli de rebondissements, de voyages et de joie.

## SOMMAIRE

<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>11</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>12</b>
<b>ABREVIATIONS.....</b>	<b>13</b>
<b>RESUME.....</b>	<b>15</b>
<b>1. Introduction.....</b>	<b>16</b>
<b>2. Généralités .....</b>	<b>18</b>
<b>2.1. Les Staphylocoques.....</b>	<b>18</b>
2.1.1. Caractères généraux .....	18
2.1.2. Habitat et environnement .....	18
2.1.3. Epidémiologie du <i>Staphylococcus aureus</i> .....	18
2.1.4. Mortalité .....	19
2.1.5. Evolution de l'incidence des SAMS/SARM .....	19
<b>2.2. Diagnostic des infections à SAMS.....</b>	<b>21</b>
2.2.1. Le diagnostic microbiologique au laboratoire.....	21
2.2.2. Bactériémies.....	21
2.2.3. Endocardites sur valve native ou prothétique .....	21
2.2.4. Ostéo-arthrite et Spondylodiscite .....	23
2.2.5. Infections de prothèses ostéo-articulaires.....	23
<b>2.3. Les principes de la prise en charge clinique des bactériémies à SAMS .....</b>	<b>24</b>
2.3.1. L'antibiothérapie en urgence .....	24
2.3.2. Le bilan d'extension .....	24
2.3.3. La surveillance et la qualité des soins .....	26
2.3.4. Le traitement au domicile et l'antibiothérapie parentérale ambulatoire (OPAT).....	26
<b>2.4. Place de la céfazoline dans l'arsenal thérapeutique .....</b>	<b>28</b>
2.4.1. Classe antibiotique.....	28
2.4.2. Spectre d'activité .....	29
2.4.3. Pharmacocinétique .....	29
2.4.4. Pharmacodynamie .....	29
2.4.5. Mode d'administration .....	30
2.4.6. Efficacité et effet inoculum .....	30
2.4.7. Le profil de tolérance et les effets indésirables .....	31
2.4.8. L'impact écologique sur la flore intestinale .....	32
2.4.9. Indications en prophylaxie .....	32
2.4.10. Indications en curatif .....	33
2.4.11. Usage en pratique .....	35
<b>3. Matériel et méthodes .....</b>	<b>36</b>
<b>3.1. Le type d'étude.....</b>	<b>36</b>
<b>3.2. Les objectifs de la thèse .....</b>	<b>36</b>
<b>3.3. Population .....</b>	<b>36</b>
3.3.1. Les critères d'inclusion .....	36

3.3.2. Les critères d'exclusion .....	37
<b>3.4. Recueil des données .....</b>	<b>38</b>
3.4.1. Données individuelles et cliniques .....	38
3.4.2. Données biologiques.....	39
3.4.3. Modalités de réalisation et d'interprétation des écouvillons .....	39
<b>3.5. Analyses statistiques.....</b>	<b>40</b>
<b>3.6. Rôles des différents professionnels de santé.....</b>	<b>40</b>
<b>4. Résultats.....</b>	<b>41</b>
4.1. La distribution des patients.....	41
4.2 Les caractéristiques des patients.....	42
4.3. Les caractéristiques de la prise en charge.....	43
4.5. Critère de jugement principal.....	46
4.6. Critères de jugement secondaires .....	46
<b>5. Discussion.....</b>	<b>49</b>
<b>6. Conclusion .....</b>	<b>55</b>
<b>7. Bibliographie .....</b>	<b>56</b>
<b>8. Annexes.....</b>	<b>62</b>
<b>Serment d'Hippocrate.....</b>	<b>66</b>

## **LISTE DES TABLEAUX :**

Tableau 1 : Les caractéristiques des patients et les diagnostics

Tableau 2 : Les caractéristiques de la prise en charge des patients et les résultats de l'étude

Tableau 3 : La tolérance de la céfazoline

Tableau 4 : Les résultats des écouvillonnages

## LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Taux d'incidence des bactériémies à *Staphylococcus aureus* selon le RHC 2016. *BC* : bactériémies communautaires ; *JH* : journée d'hospitalisation

Figure 2 : Comparaison de la proportion des SARM entre 2002 et 2013 par l'ECDC

Figure 3 : Taux d'incidence des SARM nosocomiaux en France depuis 2007 selon le RHC 2016. *BN* : bactériémies nosocomiales ; *JH* : journée d'hospitalisation

Figure 4 : Les critères majeurs de Duke modifiés selon Li et al.

Figure 5 : Les dix facteurs prédictifs du score VIRSTA selon Sarah Tubiana et al.

Figure 6 : Pertinence de l'OPAT dans les EI selon Andrews et al.

Figure 7 : Structure moléculaire de la céfazoline

Figure 8 : Place de la céfazoline dans les endocardites à SAMS sur valve native, ESC 2015 d'après Habib et al.

Figure 9 : Place de la céfazoline dans les endocardites à SAMS sur valve prothétique, ESC 2015 d'après Habib et al.

Figure 10 : Schéma de l'étude et distribution des patients

Figure 11 : Répartition des *Staphylococcus spp* dans l'étude

Figures 12, 13 et 14 : SPILF propositions d'alternative à l'oxacilline ou la cloxacilline

Figure 15 : Le score OMS des effets indésirables

## **ABREVIATIONS :**

SAMS : *Staphylococcus aureus* méti-sensible

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

BMR : Bactéries Multi-Résistantes

SARM : *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méricilline

EBLSE : Entérobactéries productrices de Bêtalactamases à Spectre Etendu

SCN : Staphylocoque à Coagulase Négative

RHC : Réseau des Hygiénistes du Centre

ECDC : Centre Européen de prévention et de contrôle des maladies

MALDI-TOF : « Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization - Time Of Flight »

EI : Endocardite infectieuse

ESC : « European Society of Cardiology »

TEP-TDM : Tomographie par émission de positons couplée à une tomodensitométrie

IRM : Imagerie par résonance magnétique

SPILF : Société de Pathologies Infectieuses de Langue Française

ETT : Echographie cardiaque trans-thoracique

OPAT : Antibiothérapie ambulatoire parentérale

IM : Intramusculaire

IV : Intraveineuse

PK : Pharmacocinétique

PD : Pharmacodynamique

IVSE : Intraveineuse par Seringue Electrique

PAS : Pénicilline anti staphylococcique

Bla : Bêtalactamases

TP : Taux de prothrombine

USI : Unité de soins intensifs

ETO : Echographie trans-oesophagienne

BHRe : Bactérie Hautement résistante émergente

ERG : Entérocoque résistant aux glycopeptides

EPC : Entérobactérie productrice de carbapénémase

## RESUME :

**Problématique :** En 2016, une pénurie de pénicilline M a conduit l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) à proposer comme alternative thérapeutique pour les professionnels de santé l'utilisation de la céfazoline, et de ne plus avoir recours à la pénicilline M en dehors des infections du système nerveux central. L'objectif de notre étude est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la céfazoline dans les bactériémies simples ou compliquées ou les infections ostéo-articulaires à *Staphylococcus spp* méti-sensible et de déterminer si son usage régulier est à l'origine de sélection de résistances aux antibiotiques sur le SAMS (*Staphylococcus aureus* méti-sensible) et les entérobactéries du microbiote intestinal.

**Matériel et méthodes :** Etude rétrospective, exhaustive, conduite au Centre Hospitalier de la Côte Basque entre janvier 2015 et juillet 2017. Les patients inclus devaient avoir une bactériémie simple ou compliquée ou une infection ostéo-articulaire à *Staphylococcus spp* méti-sensible et avoir reçu au moins 48 heures d'antibiothérapie par céfazoline. Le critère de jugement principal était la guérison clinique à la fin du traitement. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la tolérance de la céfazoline et la recherche d'une sélection de bactérie multi-résistante (BMR) type *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) nasal et Entérobactérie productrice d'une Bêtalactamase à Spectre Etendu (EBLSE) rectal.

**Résultats :** Cinquante-huit patients ont été inclus. Un SAMS était retrouvé dans 82,8% (n=48 / 58) des prélèvements. L'étude rapportait 70,7% de bactériémies (n=41 / 58) parmi lesquelles 62% étaient compliquées (n=36 / 58) et 29,3% d'infections de matériel ostéo-articulaire (n= 15 / 58). Le taux de guérison clinique à la fin du traitement antibiotique était de 89,7% (n=52 / 58). Le taux d'effets indésirables était de 13,8% (n=8 / 58). Respectivement 65,6% (n=38 / 58) et 63,8% (n=37 / 58) des patients ont bénéficié d'un écouvillon nasal et rectal à l'inclusion. Parmi les patients dont les écouvillons d'inclusion n'avaient pas détecté de BMR, aucun n'avait un dépistage positif à SARM ou à EBLSE sur le second écouvillon à la fin de l'antibiothérapie.

**Conclusion :** Notre étude confirme l'efficacité et la tolérance de la céfazoline dans les bactériémies simples ou compliquées ou les infections ostéo-articulaires à *Staphylococcus spp* méti-sensible. L'absence de survenue de SARM ou d'EBLSE par méthode d'écouvillonnage dans notre étude, est à confirmer par un autre essai dédié et par des techniques plus avancées.

**Mots-clés :** Céfazoline, *Staphylococcus spp* méti-sensible, Bactériémie, SARM et EBLSE.

# 1. Introduction

Les infections à *Staphylococcus aureus* méti-sensible (SAMS) font partie des infections bactériennes les plus fréquentes et peuvent être responsables d'infections graves.

Le traitement de première intention le plus couramment utilisé pour les infections à SAMS est la pénicilline M sous l'une de ses deux formes : oxacilline ou cloxacilline.

En 2016, une pénurie de pénicilline M a conduit l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) à proposer aux professionnels de santé comme alternative thérapeutique l'utilisation de la céfazoline, et de ne plus avoir recours à la pénicilline M en dehors des infections du système nerveux central (1).

L'effet inoculum à l'origine d'un échec de la céfazoline a longtemps été suspecté bien que des études suggèrent une efficacité similaire ou non-inférieure de la céfazoline comparée à une pénicilline M (2,3).

Plusieurs études nord-américaines ont suggéré une meilleure tolérance de la céfazoline comparée à la nafcilline dans le traitement des infections à SAMS (4,5).

Certains auteurs rapportent une efficacité similaire de la céfazoline comparée à une pénicilline anti staphylococcique (PAS) dans le traitement des bactériémies compliquées à SAMS, et un meilleur profil de tolérance (2,6).

Une étude récente propose la céfazoline comme antibiotique définitif pour la prise en charge des infections à SAMS (7).

Tous ces travaux ont conduit à l'utilisation de la céfazoline comme antibiotique de première intention dans les infections à SAMS (7,8).

La céfazoline est une céphalosporine de première génération active sur le SAMS mais dont le spectre d'activité est plus large que la pénicilline M, notamment sur certaines entérobactéries.

Or, l'émergence de bactéries multi-résistantes (BMR) : *Staphylococcus aureus* Résistant à la Mécilline (SARM) et Entérobactéries productrices de Bêtalactamases à Spectre Etendu (EBLSE), au décours des antibiothérapies à spectre large et répétées devient un problème de santé publique. A ce jour, il n'existe que peu de données sur l'impact de la céfazoline en terme d'écologie bactérienne et d'émergence de résistances (9).

Devant une politique d'utilisation raisonnée des antibiotiques, évaluer l'émergence de ces BMR devient une priorité écologique.

L'objectif de cette thèse est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la céfazoline dans les bactériémies simples ou compliquées ou dans les infections ostéo-articulaires à *Staphylococcus spp* méti-sensible, et de déterminer si son usage régulier est à l'origine de sélection de résistances aux antibiotiques sur le SAMS et les entérobactéries du microbiote intestinal.

## 2. Généralités

### 2.1. Les Staphylocoques

#### 2.1.1. Caractères généraux

Les staphylocoques sont des bactéries à cocci gram positif, disposées en amas, immobiles, non sporulées, catalase positive et oxydase négative.

On distingue le *Staphylococcus aureus* et les Staphylocoques à coagulase négative (SCN) tels que les *S.epidermidis*, *S.haemolyticus*, *S.hominis*, *S.Lugdunensis*...

#### 2.1.2. Habitat et environnement

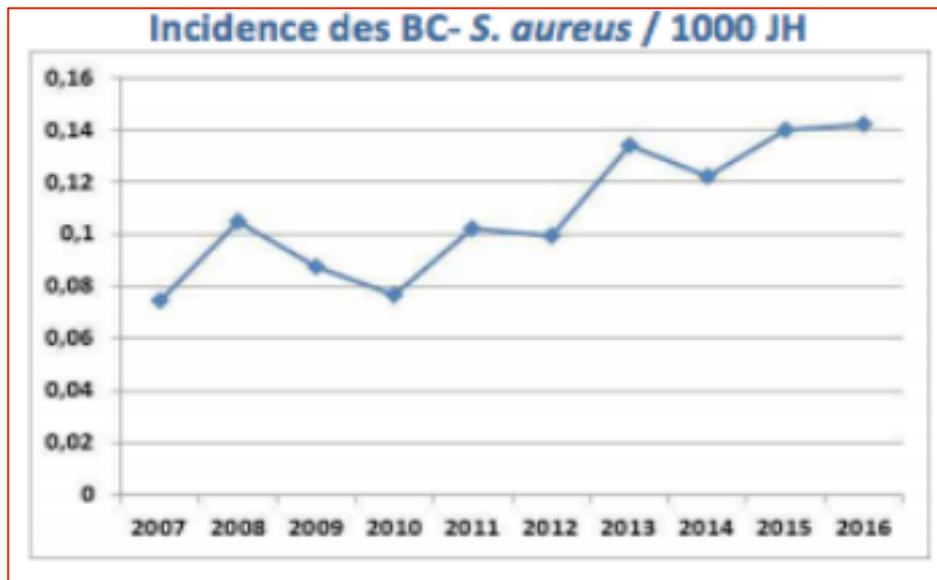
Les réservoirs naturels des Staphylocoques sont l'homme et les animaux à sang chaud. Le Staphylocoque est une bactérie saprophyte des fosses nasales et de la peau (périnée, ombilic). Selon l'institut Pasteur en France, 30 à 50% des Français sont des porteurs sains de souches de SAMS (10).

La porte d'entrée des infections à *Staphylococcus spp* est la plupart du temps cutanée (plaie, cicatrice) et notamment chez les patients porteurs de cathéters.

#### 2.1.3. Epidémiologie du *Staphylococcus aureus*

Les bactériémies à *Staphylococcus aureus* sont fréquentes avec une incidence dans les pays industrialisés estimée entre 10 et 30 pour 100000 habitants (11).

En France, les données épidémiologiques actuelles semblent montrer une augmentation de l'incidence des bactériémies communautaires à *Staphylococcus aureus* (**Figure 1**) comme en témoigne le Réseau des Hygiénistes du Centre (RHC).



**Figure 1 : Taux d'incidence des bactériémies à *Staphylococcus aureus* selon le RHC 2016.** BC : bactériémies communautaires ; JH : journée d'hospitalisation

#### 2.1.4. Mortalité

Le taux de mortalité dû à des infections à *Staphylococcus aureus* à travers le monde est d'environ 25% (12,13).

Une étude récente menée par l'équipe de P. Braquet a mesuré un taux de mortalité par le *Staphylococcus aureus* en France de 34% (14).

Une autre équipe Française, celle de V. Le Moing, a mesuré un taux de mortalité de 32,2% (15).

Le taux de mortalité en France semble légèrement supérieur à celui de la population mondiale.

L'équipe de M Bassetti a récemment montré que l'âge, les comorbidités, un score de Charlson élevé, un choc septique et une infection de l'endocardie sont des facteurs de risque de mortalité précoce dans les infections dues au *Staphylococcus aureus* (13).

#### 2.1.5. Evolution de l'incidence des SAMS/SARM

Alors même que les données épidémiologiques actuelles françaises semblent montrer une augmentation des bactériémies communautaires à SAMS (**Figure 1**), les données américaines semblent montrer une diminution des bactériémies communautaires à SAMS (16).

En Europe et particulièrement en France, le Centre européen de contrôle et de prévention des maladies (ECDC) a montré une forte diminution de la prévalence des souches de SARM depuis 2002, avec un taux de 32,95% en 2002 contre 17,1% en 2013 (**Figure 2**).

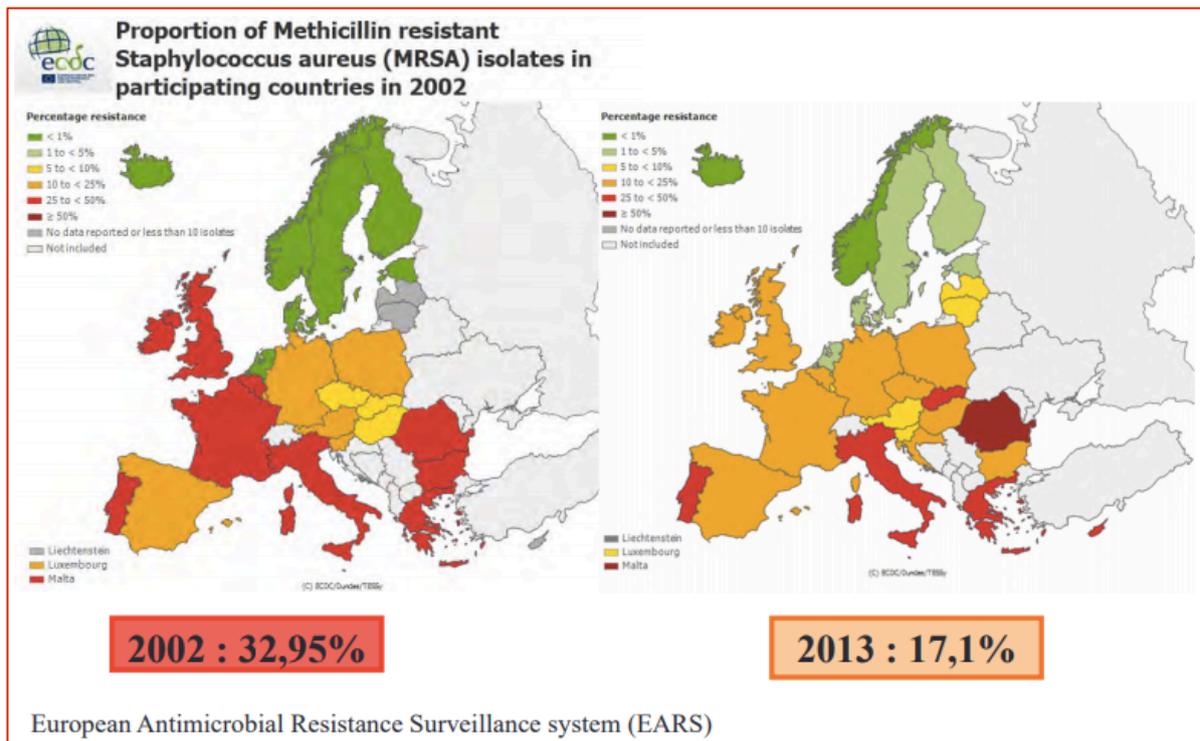


Figure 2 : Comparaison de la proportion des SARM entre 2002 et 2013 par l'ECDC

De plus, l'évolution de l'incidence des bactériémies nosocomiales à SARM a diminué depuis 2007 en France selon le RHC (Figure 3).

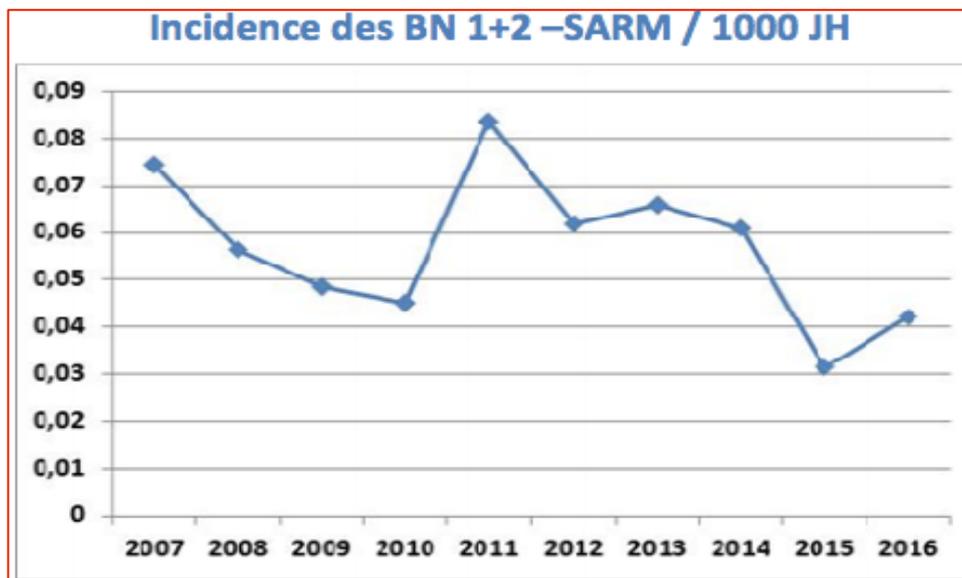


Figure 3 : Taux d'incidence des SARM nosocomiaux en France depuis 2007, selon le RHC 2016. BN : bactériémies nosocomiales ; JH : journée d'hospitalisation

En parallèle, le taux d'incidence des bactériémies nosocomiales à SARM aux USA est lui aussi en décroissance (16).

## **2.2. Diagnostic des infections à SAMS**

### **2.2.1. Le diagnostic microbiologique au laboratoire**

Après l'isolement de la bactérie, l'identification de l'espèce se fait pour la majorité des cas grâce à des méthodes biochimiques, ou à l'aide de nouvelles techniques d'identification telle que la spectrométrie de masse MALDI-TOF MS (« Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization – Time Of Flight »).

La détection de la sensibilité à la méticilline se fait par la réalisation d'un antibiogramme sur milieu liquide ou solide ou à l'aide de techniques moléculaires. L'une d'entre elles, appelée le GeneXpert SAMS/SARM, a prouvé son utilité dans le diagnostic rapide du phénotype du SARM (12).

### **2.2.2. Bactériémies**

Une bactériémie à *Staphylococcus aureus* est définie par la mise en évidence sur une paire de flacon d'hémocultures d'un *Staphylococcus aureus*. Une bactériémie à Staphylocoque à coagulase négative est définie par la mise en évidence sur deux paires d'hémocultures d'un SCN.

### **2.2.3. Endocardites sur valve native ou prothétique**

Le diagnostic de l'endocardite infectieuse (EI) repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et iconographiques. Depuis 2000, des critères diagnostiques appelés critères de Duke ont été proposés par « l'European Society of Cardiology » (ESC) et sont toujours utilisés en pratique.

Ils ont été modifiés au cours du temps et complétés avec notamment l'ajout d'un critère majeur, celui d'une tomographie par émission de positons couplée à une tomodensitométrie (TEP-TDM) parmi les examens à réaliser en cas de suspicion d'endocardite sur sonde de pacemaker (**Figure 4**).

**Table 14** Definitions of the terms used in the European Society of Cardiology 2015 modified criteria for the diagnosis of infective endocarditis

Major criteria
<p><b>1. Blood cultures positive for IE</b></p> <p>a. Typical microorganisms consistent with IE from 2 separate blood cultures:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Viridans streptococci</i>, <i>Streptococcus gallolyticus</i> (<i>Streptococcus bovis</i>), <i>HACEK group</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>; or</li> <li>• Community-acquired enterococci, in the absence of a primary focus; or</li> </ul> <p>b. Microorganisms consistent with IE from persistently positive blood cultures:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 2</math> positive blood cultures of blood samples drawn <math>&gt;12</math> h apart; or</li> <li>• All of 3 or a majority of <math>\geq 4</math> separate cultures of blood (with first and last samples drawn <math>\geq 1</math> h apart); or</li> </ul> <p>c. Single positive blood culture for <i>Coxiella burnetii</i> or phase I IgG antibody titre <math>&gt;1:800</math></p>
<p><b>2. Imaging positive for IE</b></p> <p>a. Echocardiogram positive for IE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vegetation;</li> <li>• Abscess, pseudoaneurysm, intracardiac fistula;</li> <li>• Valvular perforation or aneurysm;</li> <li>• New partial dehiscence of prosthetic valve.</li> </ul> <p>b. Abnormal activity around the site of prosthetic valve implantation detected by <math>^{18}\text{F}</math>-FDG PET/CT (only if the prosthesis was implanted for <math>&gt;3</math> months) or radiolabelled leukocytes SPECT/CT.</p> <p>c. Definite paravalvular lesions by cardiac CT.</p>

Figure 4 : Les critères majeurs de Duke modifiés selon Li *et al.*

#### **2.2.4. Ostéo-arthrite et Spondylodiscite**

- Le diagnostic formel d'une ostéo-arthrite à *Staphylococcus spp* se fait grâce à l'étude cytobactériologique du liquide de ponction articulaire ou d'une biopsie osseuse. La mise en évidence d'un *Staphylococcus spp* à la culture des prélèvements confirme l'infection.
- Le diagnostic de spondylodiscite repose sur l'imagerie le plus souvent grâce à la résonance magnétique (IRM) du rachis et sur la mise en évidence du *Staphylococcus spp* sur prélèvement telles qu'une hémoculture ou une ponction-biopsie disco vertébrale.

#### **2.2.5. Infections de prothèses ostéo-articulaires**

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques ou d'imagerie.

La Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) a proposé en 2009 que le diagnostic de certitude repose sur (17):

- La présence d'une fistule au contact de la prothèse ou de l'implant
- La présence de pus dans l'articulation ou au contact de l'implant
- La présence d'au moins trois prélèvements positifs aux mêmes bactéries ou deux si espacés dans le temps, ou un prélèvement positif à une bactérie n'appartenant pas à la flore cutanée.

## **2.3. Les principes de la prise en charge clinique des bactériémies à SAMS**

### **2.3.1. L'antibiothérapie en urgence**

La mise en évidence d'une bactériémie à SAMS nécessite la mise en route en urgence d'une antibiothérapie définitive parentérale.

Actuellement la pénicilline M (oxacilline ou cloxacilline) par voie intra-veineuse à raison de 100-150 mg/kg/j en 4 à 6 perfusions est l'antibiothérapie de choix en dehors d'une allergie aux bêtalactamines.

La céfazoline à raison de 80-100 mg/kg/j est le second antibiotique de choix en cas d'allergie à la pénicilline ou de manque d'approvisionnement des pénicillines M.

En cas d'incertitude sur le profil de résistance de l'espèce *Staphylococcus aureus*, l'utilisation de la vancomycine à la posologie de 30 mg/kg/j en perfusion continue ou en 2 perfusions est admise afin de couvrir le SARM.

La daptomycine à raison de 6-10 mg/kg/j en une perfusion par jour est une alternative à la vancomycine compte tenu de sa moindre néphrotoxicité.

L'adaptation thérapeutique par une pénicilline anti staphylococcique ou la céfazoline sera réalisée si l'identification du profil méti-sensible de l'espèce *Staphylococcus aureus* est confirmée.

En cas de sepsis grave ou de choc septique, l'ajout d'un aminoside est proposé pour une courte durée.

La durée du traitement est de 14 jours par voie parentérale en cas de bactériémies simples.

### **2.3.2. Le bilan d'extension**

Toute bactériémie à SAMS doit faire rechercher la porte d'entrée et les localisations secondaires septiques dans les plus brefs délais. Cette recherche est complexe et coûteuse.

Le recours à des techniques d'imagerie est recommandé par de nombreux auteurs et sociétés savantes. Actuellement, la prise en charge comporte la réalisation d'une échographie cardiaque trans-thoracique (ETT) systématique et d'exams dirigés en fonction de la présence de signes cliniques évocateurs de foyers métastatiques septiques secondaires.

L'une des complications la plus sévère des bactériémies à SAMS est l'EI, de l'ordre de 5 à 17% (18). Plusieurs travaux se sont attachés à déterminer un score prédictif quantifiant le risque d'EI dans les 48 heures suivant le diagnostic de la bactériémie. Le score VIRSTA est le résultat de ces travaux, proposé par une équipe Française (19).

Le score est composé de 10 items (**Figure 5**) :

- Dispositif intracardiaque ou antécédent d'endocardite infectieuse
- Valvulopathie
- Usage de drogue intra-veineuse
- Acquisition communautaire ou nosocomiale
- Embolie cérébrale ou extra cérébrale
- Ostéomyélite vertébrale
- Sepsis sévère ou choc septique
- Méningite
- CRP > 190 mg/L
- Persistance d'une bactériémie au-delà de 48 h

Les patients dont le score est supérieur ou égal à trois sont à risque de développer une EI, l'échographie cardiaque est alors indiquée.

	Multivariate analysis				.632 Bootstrap procedure	
	Odds Ratio	(95% CI)	p-value	$\beta$	$\beta'$	Weight
Cerebral or peripheral emboli	10.4	(6.0 ; 17.9)	<0.0001	2.33	2.37	<b>5</b>
Meningitis	9.6	(3.2 ; 29.2)	<0.0001	2.27	2.31	<b>5</b>
Permanent intracardiac device or previous IE	7.3	(4.9 ; 10.9)	<0.0001	1.99	2.02	<b>4</b>
Pre-existing native valve disease	3.6	(2.3 ; 5.7)	<0.0001	1.29	1.29	<b>3</b>
Intravenous drug use	5.8	(2.8 ; 11.7)	<0.0001	1.75	1.77	<b>4</b>
Persistent bacteremia	3.9	(2.8 ; 5.7)	<0.0001	1.38	1.40	<b>3</b>
Vertebral osteomyelitis	3.2	(1.2 ; 8.9)	0.03	1.17	1.15	<b>2</b>
Community or Non nosocomial Health care associated acquisition	2.6	(1.8 ; 3.7)	<0.0001	0.96	0.96	<b>2</b>
Severe sepsis or shock	2.0	(1.4 ; 2.9)	0.0001	0.71	0.72	<b>1</b>
C-reactive protein > 190 mg/L	1.9	(1.3 ; 2.7)	0.0006	0.64	0.65	<b>1</b>

CI, Confidence Interval

**Figure 5 : Les dix facteurs prédictifs du score VIRSTA selon Tubiana *et al.***

Par ailleurs, en cas de point d'appel orientant vers une localisation secondaire, l'IRM rachidienne à la recherche d'une spondylodiscite, le scanner thoraco-abdomino-pelvien à la recherche d'un foyer profond, une échographie des articulations douloureuses et gonflées avec réalisation d'une ponction articulaire à la recherche d'une arthrite, sont autant d'examen qui seront à réaliser pour éliminer une bactériémie compliquée. La connaissance et l'expérience du clinicien permettront d'orienter le choix de ces examens paracliniques.

### **2.3.3. La surveillance et la qualité des soins**

#### ➤ La surveillance

La surveillance fait partie intégrante de la prise en charge pro-active des patients.

Le clinicien s'attachera à rechercher les signes de gravité ou de complications (persistance de la fièvre, apparition de localisations secondaires) et à s'assurer de la bonne efficacité des traitements antibiotiques instaurés et de leur tolérance.

La réalisation d'hémocultures de contrôle à 48 heures est indispensable afin de vérifier le bon contrôle de l'inoculum bactérien et seront à répéter en cas de persistance de la bactériémie, et ce jusqu'à leur négativation.

#### ➤ Le processus de qualité des soins

La qualité de la gestion des soins chez les patients présentant une bactériémie à SAMS appelée « Bundle », a permis d'améliorer la prise en charge et de réduire la mortalité chez ces patients (20).

Six paramètres de la qualité des soins ont été proposés chez les patients contractant une bactériémie à SAMS et semblent améliorer sensiblement la gestion de cette infection :

- Réalisation d'hémocultures de contrôle à 48 heures
- Le contrôle précoce de la porte d'entrée
- La performance de l'échocardiographie
- L'administration précoce d'oxacilline ou de céfazoline chez les patients non allergiques
- Ajustement des doses de vancomycine en fonction des paramètres PK/PD
- Durée appropriée de l'antibiothérapie en fonction du site infectieux

La réalisation de consultations par un infectiologue semble également améliorer la prise en charge, même si d'autres médecins spécialistes sont en mesure de traiter les bactériémies à SAMS.

### **2.3.4. Le traitement au domicile et l'antibiothérapie parentérale ambulatoire (OPAT)**

Le traitement au domicile est envisageable si l'infection est bien contrôlée sur le plan clinique et biologique, si le diagnostic de certitude est établi et si l'identification bactériologique est certaine. Une antibiothérapie orale pourra être initiée après s'être assuré de la bonne sensibilité du ou des antibiotique(s) choisi(s) en fonction des données de l'antibiogramme.

Un relais parentéral, bien que complexe, est une possibilité.

L'antibiothérapie parentérale ambulatoire (OPAT) est un terme décrit pour la première fois en 1974. Elle intéresse tous les établissements ambulatoires tels que les centres médicaux ambulatoires, les hôpitaux de jour, les bureaux médicaux, les bureaux infirmiers, mais aussi les centres de soins de suite et de réadaptation et le domicile (21).

L'OPAT pour les EI est une attitude thérapeutique de plus en plus pratiquée (22). Elle permet de raccourcir le séjour hospitalier et donc de diminuer fortement le coût de ces hospitalisations longues (23). Chez les patients présentant une EI, elle est considérée comme sûre et efficace si l'évolution est favorable après deux semaines ou plus d'antibiothérapie en hospitalisation (24) (Figure 6).

La céfazoline est l'un des antibiotiques les plus fréquemment utilisés comme OPAT (25) et le SAMS est la bactérie la plus fréquemment traitée, soit 40 % de toutes les bactéries isolées (26).

**Table 21** Criteria that determine suitability of outpatient parenteral antibiotic therapy for infective endocarditis (adapted from Andrews et al.<sup>205</sup>)

Phase of treatment	Guidelines for use
Critical phase (weeks 0–2)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Complications occur during this phase</li><li>• Preferred inpatient treatment during this phase</li><li>• Consider OPAT if: oral streptococci or <i>Streptococcus bovis</i>,<sup>a</sup> native valve,<sup>b</sup> patient stable, no complications</li></ul>
Continuation phase (beyond week 2)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Consider OPAT if medically stable</li><li>• Do not consider OPAT if: HF, concerning echocardiographic features, neurological signs, or renal impairment</li></ul>
Essential for OPAT	<ul style="list-style-type: none"><li>• Educate patient and staff</li><li>• Regular post-discharge evaluation (nurses 1/day, physician<sup>c</sup> in charge 1 or 2/week)<sup>d</sup></li><li>• Prefer physician-directed programme, not home-infusion model</li></ul>

HF = heart failure; ID = infectious disease; IE = infective endocarditis; OPAT = outpatient parenteral antibiotic therapy; PVE = prosthetic valve endocarditis.  
<sup>a</sup>For other pathogens, consultation with an ID specialist is recommended.  
<sup>b</sup>For patients with late PVE, consultation with an ID specialist is recommended.  
<sup>c</sup>Preferably from the Endocarditis Team.  
<sup>d</sup>General physician can see the patient once a week, if needed.

Figure 6 : Pertinence de l'OPAT dans les EI selon Andrews et al.

## 2.4. Place de la céfazoline dans l'arsenal thérapeutique

### 2.4.1. Classe antibiotique

La céfazoline est un antibiotique de la classe des bêtalactamines du groupe des céphalosporines de première génération.

La céfazoline est découverte dans les années 1970 et mise sur le marché en 1976 sous le nom de Céfacidal<sup>®</sup> en France.

La molécule mère est la céphalosporine C, extraite d'une moisissure *Cephalosporium acremonium* (isolée de l'eau de mer en Sardaigne en 1945). Elle est dérivée de l'acide 7-amino-céphalosporanique (**Figure 7**).

Toutes les céphalosporines (antibiotiques bêtalactamines) contiennent un noyau céphème. Ils inhibent la production de la paroi cellulaire et sont des inhibiteurs sélectifs de la synthèse du peptidoglycane.

L'étape initiale de l'effet de la substance consiste en la fixation de celle-ci à des récepteurs cellulaires appelés «protéines liant les pénicillines».

Une fois qu'un antibiotique bêtalactamine s'est lié à ces récepteurs, la réaction de transpeptidation est inhibée et la synthèse du peptidoglycane est bloquée. Il en résulte une lyse bactérienne.

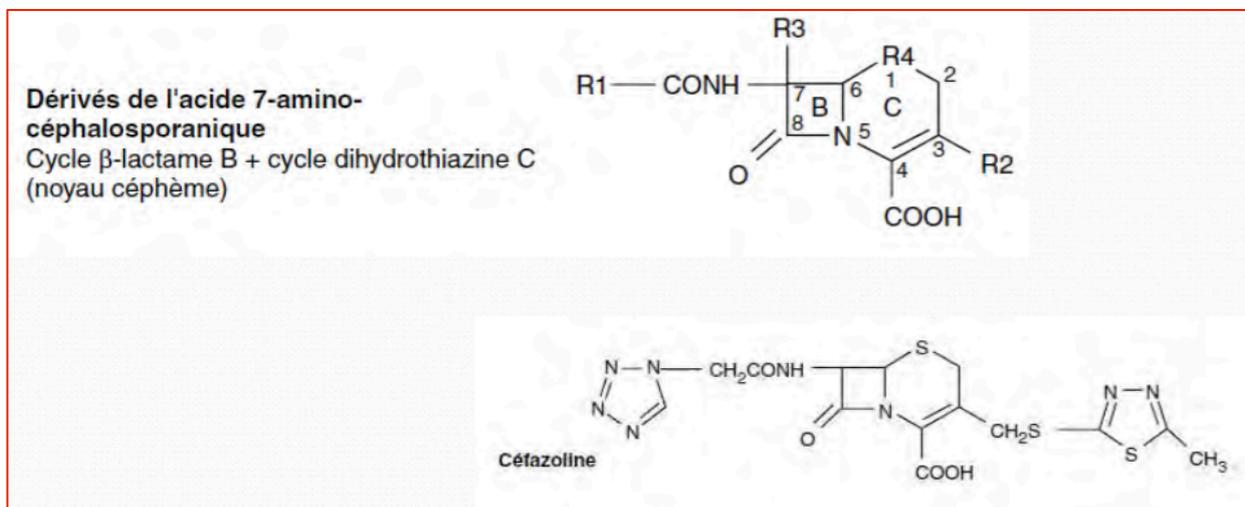


Figure 7 : Structure moléculaire de la céfazoline

### 2.4.2. Spectre d'activité

#### Espèces sensibles :

- aérobies à Gram positif : *Staphylococcus méti-S* (coagulase négative, *aureus*), *Streptococcus A, B, C, F, G*, non groupables, *Streptococcus pneumoniae* ;
- aérobies à Gram négatif : *Branhamella catarrhalis*, *Citrobacter koseri*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella sp*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus mirabilis* ;
- anaérobies : *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *Propionibacterium acnes*, *Veillonella*.

#### Espèces modérément sensibles (in vitro de sensibilité intermédiaire) :

- Anaérobies : *Eubacterium*.

#### Espèces résistantes :

- aérobies à Gram positif : *Entérocoques*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus méti-R* ;
- aérobies à Gram négatif : *Acinetobacter baumannii*, *Bordetella*, *Campylobacter*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter sp*, *Legionella sp*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia sp*, *Pseudomonas sp*, *Serratia*, *Vibrio*, *Yersinia enterocolitica* ;
- anaérobies : *Bacteroides*, *Clostridium difficile* ;
- autres : *Chlamydia*, mycobactéries, *Mycoplasma*, *Rickettsia*.

### 2.4.3. Pharmacocinétique

La céfazoline n'est pas absorbée par voie orale d'où son utilisation uniquement parentérale. Elle a une bonne diffusion dans de nombreux tissus : foie, voie biliaire, os, articulation, poumons. Cependant la diffusion dans le LCR et en intracellulaire est insuffisante.

La demi-vie de la céfazoline est de 90-150 minutes.

Son élimination est urinaire, sous forme inchangée, et très accessoirement biliaire.

### 2.4.4. Pharmacodynamie

Il s'agit d'un antibiotique bactéricide, temps-dépendant, c'est-à-dire que son efficacité est évaluée par le temps (en pourcentage) pendant lequel la concentration minimale inhibitrice (CMI) est atteinte (paramètres PK/PD). Si la CMI d'une souche vis-à-vis de la céfazoline est inférieure ou égale à 16 mg/ml, alors l'isolat bactérien peut être considéré comme sensible. Si la CMI est égale ou supérieure à 64 mg/ml, alors le microorganisme est résistant.

#### 2.4.5. Mode d'administration

La céfazoline peut s'administrer par voie intramusculaire (IM) ou intraveineuse (IV). La voie d'administration IM nécessite au préalable de dissoudre la poudre avec du chlorure de sodium et de réaliser une injection profonde.

La voie d'administration IV peut se faire soit en injection directe, soit en injection continue ou discontinuée.

La posologie en curatif est de 80-100 mg/kg/j chez les adultes et de 50 à 100 mg/kg/j chez les enfants, en 2 à 3 injections par jour si le schéma discontinu est utilisé.

L'injection en intraveineuse par seringue électrique (IVSE) se fera sur 24h à posologie égale. Cette dernière permet l'optimisation des paramètres PK/PD.

#### 2.4.6. Efficacité et effet inoculum

De nombreuses études ont évalué l'efficacité de la céfazoline comparée à une pénicilline anti staphylococcique (nafcilline ou oxacilline ou cloxacilline) dans les infections à SAMS (6,27–30,3). Ces études ont toutes montré une efficacité non inférieure de la céfazoline comparée à une pénicilline anti staphylococcique dans les infections à SAMS.

Une étude plus large dirigée par l'équipe de McDanel a décrit un taux de mortalité plus bas chez les patients traités par la céfazoline que chez ceux traités par les PAS (7).

Toutefois, le type d'infection rapporté dans ces études était globalement moins sévère dans les groupes traités par la céfazoline que ceux traités par une PAS. En effet il existait moins de bactériémies compliquées tels que les endocardites infectieuses ou les foyers métastatiques septiques profonds.

Cela peut s'expliquer en partie par l'effet inoculum longtemps craint par les auteurs. En effet ces derniers avaient tendance à administrer davantage les PAS plutôt que la céfazoline chez les patients présentant des infections à SAMS plus sévères.

L'échec de la céfazoline a longtemps été associé aux nombreuses souches de SAMS produisant une bêta-lactamase (Bla), responsables d'un potentiel effet inoculum.

Il existe une grande variabilité parmi les souches Bla, la souche prédominante serait de type C bla<sub>Z</sub> (environ 46%) dans l'étude d'Esteban C. Nannini *et al* (31).

L'hydrolyse de la céfazoline par les souches de SAMS de type A bla<sub>Z</sub> dans les infections profondes a été prouvée *in vitro* (32) et serait associée à l'effet inoculum (33,34).

Une autre étude semble mettre en avant davantage le site de l'infection plutôt que le type de souche Bla dans les échecs thérapeutiques observés au cours de l'emploi de la céfazoline (35).

Dernièrement, il a été suggéré que l'échec de la céfazoline lié à l'effet inoculum serait associé à des souches résistantes à la clindamycine et à l'érythromycine (36).

L'étude la plus récente sur le sujet rapporte un taux d'échecs plus important de la céfazoline en cas d'effet inoculum dans le traitement des bactériémies à SAMS; cependant ce résultat repose sur un critère de jugement secondaire et n'était pas l'objet principal de l'étude (8).

Aucune de ces études n'a montré de manière significative l'impact de l'effet inoculum sur la mortalité à 90 jours ou sur l'échec du traitement par céfazoline (9).

Cet effet inoculum a été pendant longtemps une limite importante à l'utilisation de la céfazoline à visée curative. Finalement, les données récentes n'ont pas retrouvé d'impact en terme de taux d'échec, réhabilitant l'usage de la céfazoline et certains auteurs proposent même de l'utiliser comme antibiothérapie définitive (7).

#### **2.4.7. Le profil de tolérance et les effets indésirables**

##### ➤ Le profil de tolérance de la céfazoline

La céfazoline est un antibiotique connu pour son bon profil de tolérance. De nombreuses études se sont attachées à évaluer l'efficacité et la tolérance de la céfazoline comparées à une pénicilline anti staphylococcique (4,5,29).

L'étude de Youngster *et al* rapportait un taux d'effets indésirables de 11,7% chez les patients traités avec la céfazoline contre 31,1% chez ceux traités avec la nafcilline (4). L'équipe de Li montrait quant à elle un taux d'effets indésirables de 3% chez les patients bénéficiant d'un traitement par la céfazoline contre 30% chez ceux traités par l'oxacilline (29). L'équipe de Flynt a rapporté un taux de 13% d'insuffisance rénale chez les patients traités par céfazoline contre 32% chez les patients traités par nafcilline (4,5).

Ces données sont très rassurantes et confirment que la céfazoline est mieux tolérée que les pénicillines anti staphylococciques.

##### ➤ Les principaux effets indésirables

Les principaux effets indésirables répertoriés sont :

- Allergiques : éruptions cutanées, fièvre
- Digestifs : diarrhées, nausées, anorexie, vomissements, candidose buccale
- Hématologiques : éosinophilie, leucopénie, thrombocytémie réversible
- Hépatiques : élévations transitoires des transaminases et des phosphatases alcalines

- Néphrologiques : altération de la fonction rénale
- Veinites au point d'injection intraveineuse
- Douleurs au point d'injection intra-musculaire
- Exceptionnellement des colites pseudo-membraneuses ont été rapportées

En février 2017, l'ANSM a déclaré la survenue de troubles sévères de la coagulation chez quatre patients traités par la céfazoline pour une EI. Il s'agissait notamment d'une baisse des facteurs dépendants de la vitamine K et du taux de prothrombine (TP) (37).

#### **2.4.8. L'impact écologique sur la flore intestinale**

L'impact des céphalosporines de troisième génération sur la résistance de certaines bactéries du microbiote intestinal est connu. De nombreux auteurs se demandent si la céfazoline qui appartient au groupe des céphalosporines de première génération, et dont le spectre est plus étroit que celui des céphalosporines de troisième génération, est également à l'origine de l'émergence de bactéries résistantes appartenant au microbiote intestinal.

Deux études ont tenté d'évaluer l'influence des céphalosporines de première génération sur le microbiote après l'injection d'une seule dose d'antibiotique. Aucun impact sur le microbiote n'a été noté chez les patients ayant bénéficié d'une administration de céfazoline (38,39).

L'étude la plus récente remonte à 2002, et elle intéressait trois groupes de patients ayant bénéficié d'une gastrostomie pour laquelle ils devaient recevoir une antibiothérapie de 4 jours. Aucun impact sur le microbiote intestinal n'a été constaté dans le groupe traité par la céfazoline (40).

Finalement, la céfazoline apparaît comme un antibiotique peu pourvoyeur de sélection de souches résistantes appartenant au microbiote intestinal. Toutefois, aucune étude récente dédiée n'a été menée afin de déterminer s'il existait un impact réel de la céfazoline administrée pour le traitement définitif des infections à SAMS, sur le microbiote intestinal (9).

#### **2.4.9. Indications en prophylaxie**

La céfazoline est un antibiotique couramment utilisé dans la prévention des infections post-opératoires. En effet, la majorité des agents bactériens responsables des infections post-opératoires sont les cocci gram positifs (en particulier les *Staphylococcus spp*) et les bactéries à gram négatif. Le spectre de la céfazoline couvre la plupart des bactéries susceptibles d'être à l'origine d'infection du site opératoire.

Par ailleurs, la faible résistance des souches de Staphylocoques (<10%), fait de la céfazoline un antibiotique de choix.

Elle est, pour cette raison, utilisée dans la majorité des interventions chirurgicales (41) .

La posologie en prophylaxie est de 2g IV une heure avant le geste puis 1g toutes les 4 heures pendant le geste chirurgical.

Elle est indiquée dans les interventions suivantes :

- Neurochirurgies telles que les craniotomies (42), les dérivations du LCR (43)
- Chirurgie cardiaque (44–46)
- Chirurgie thoracique non cardiaque (47,48)
- Chirurgie vasculaire (49–51)
- Chirurgie gastro-duodénale et biliaire (52–56)
- Césarienne (57–60)
- Hystérectomie (61–63)
- Chirurgie de la tête et du cou avec ouverture du tractus oropharyngé
- Chirurgie orthopédique avec pose de matériel

#### **2.4.10. Indications en curatif**

##### **➤ Infections ostéo-articulaires**

- Infection de prothèse ostéo-articulaire :

En 2009, la SPILF proposait l'oxacilline (posologie usuelle) ou la céfazoline à la dose de 60 à 80 mg/kg/j en 4 injections ou IVSE, dans les infections ostéo-articulaires sur matériel (prothèse, implant, ostéosynthèse) (17).

Plus récemment en 2014, l'HAS proposait l'oxacilline (posologie usuelle) ou la céfazoline à la dose de 1 g toutes les 6 h IV pour un poids inférieur ou égal à 70 kg ou 2g toutes les 8 h IV pour un poids supérieur à 70 kg (64).

Les recommandations américaines placent la céfazoline en première intention en fonction du profil du patient (fonction rénale, fonction hépatique, hypersensibilité), à la dose de 1 à 2 g toutes les 8 heures.

La durée de l'antibiothérapie dépend d'une éventuelle prise en charge chirurgicale et du site de l'infection. Elle s'étend de six semaines à trois mois dans la plupart des cas.

- Spondylodiscite :

Les dernières recommandations concernant les spondylodiscites sont anciennes et datent de 2007; la SPLIF proposait déjà comme alternative à l'oxacilline, la céfazoline à la dose de 100 mg/kg/j en trois injections ou en IVSE, pour une durée totale de 6 semaines (65).

➤ **Endocardites**

- Sur valve native :

La céfazoline apparaît comme l'antibiotique de second recours en cas d'allergie à la pénicilline sans antécédent de choc anaphylactique (**Figure 8**).

La posologie de la céfazoline est de 80-100 mg/kg/j en trois perfusions ou en IVSE, après la réalisation d'une dose de charge de 30 mg/kg. La durée de l'antibiothérapie est de 4 à 6 semaines.

Penicillin-allergic patients <sup>h</sup> or methicillin-resistant staphylococci						
Vancomycin <sup>b, **</sup>	30–60 mg/kg/day i.v. in 2–3 doses  <b>Paediatric doses:</b> <sup>g</sup> 40 mg/kg/day i.v. in 2–3 equally divided doses	4–6	I	B	6,8, 135, 136	<b>Cephalosporins</b> (cefazolin 6 g/day or cefotaxime 6 g/day i.v. in 3 doses) are recommended for penicillin-allergic patients with non-anaphylactic reactions with methicillin-susceptible endocarditis  <b>Daptomycin</b> is superior to vancomycin for MSSA and MRSA bacteraemia with vancomycin MIC > 1 mg/L  *for <i>Staphylococcus aureus</i>
<b>Alternative therapy**:</b> Daptomycin <sup>c,d</sup>	10 mg/kg/day i.v. once daily  <b>Paediatric doses:</b> <sup>g</sup> 10 mg/kg/day i.v. once daily	4–6	IIa	C		
<b>Alternative therapy*</b> Cotrimoxazole <sup>a</sup> <i>with</i> Clindamycin	Sulfamethoxazole 4800 mg/day and Trimethoprim 960 mg/day (i.v. in 4–6 doses)  1800mg/day IV in 3 doses	1 i.v. + 5 oral intake  1	IIb	C		

**Figure 8 : Place de la céfazoline dans les endocardites à SAMS sur valve native, ESC 2015 selon Habib et al.**

La pénurie récente des pénicillines M a donc placé logiquement la céfazoline comme l'alternative la plus acceptable.

Les recommandations de la SPLIF proposent donc la céfazoline en première intention à la posologie ci-dessus.

- Sur valve prothétique :

La céfazoline est également proposée en seconde intention en cas d'allergie à la pénicilline sans antécédent de choc anaphylactique (**Figure 9**).

La posologie de la céfazoline est de 80-100 mg/kg/j en trois perfusions ou en IVSE, après la

réalisation d'une dose de charge de 30 mg/kg.

Dans ce cas, l'association avec la rifampicine à raison de 20 mg/kg/24h pendant 6 semaines est de rigueur. La gentamicine est également associée pendant deux semaines à la posologie de 3-4mg/kg/24h.

Penicillin-allergic patients <sup>b</sup> and methicillin-resistant staphylococci						
Vancomycin <sup>b</sup>	30–60 mg/kg/day i.v. in 2–3 doses	≥ 6	I	B	6,8, 135, 136	<b>Cephalosporins</b> (cefazolin 6 g/day or cefotaxime 6 g/day i.v. in 3 doses) are recommended for penicillin-allergic patients with non-anaphylactic reactions with methicillin-susceptible endocarditis. Starting rifampin 3–5 days later than vancomycin and gentamicin has been suggested by some experts. Gentamicin can be given in a single daily dose in order to reduce renal toxicity
with Rifampin <sup>c</sup>	900–1200 mg i.v. or orally in 2 or 3 divided doses	≥ 6	I	B		
and Gentamicin <sup>f</sup>	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 or 2 doses	2	I	B		
	<b>Paediatric dosing:</b> <sup>g</sup> As above					

Figure 9 : Place de la céfazoline dans les endocardites à SAMS sur valve prothétique, ESC 2015 d'après Habib *et al.*

#### 2.4.11. Usage en pratique

Le récapitulatif de l'usage en pratique courante de la céfazoline est présenté sous forme de tableaux dans les **annexes 1, 2 et 3**.

## **3. Matériel et méthodes**

### **3.1. Le type d'étude**

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective et exhaustive, conduite entre janvier 2015 et juillet 2017 au Centre Hospitalier de la Côte Basque (CHCB) dans le service de Maladie Infectieuse et Tropicale.

### **3.2. Les objectifs de la thèse**

L'objectif principal de cette thèse était de rapporter l'efficacité clinique et microbiologique de la céfazoline dans les bactériémies simples ou compliquées ou les infections ostéo-articulaires à *Staphylococcus spp* sensible à la méticilline.

Les objectifs secondaires étaient :

- Evaluer la tolérance clinique et biologique d'un traitement par céfazoline.
- Déterminer l'incidence de la survenue de germes multi-résistants type SARM ou EBLSE au décours d'un traitement par céfazoline.

### **3.3. Population**

#### **3.3.1. Les critères d'inclusion**

Tous les patients hospitalisés dans le service de Maladie Infectieuse ou pris en charge par les infectiologues de janvier 2015 à juillet 2017, âgés de plus de 18 ans et ayant été traités par la céfazoline pour une durée minimum de 48h, pour une bactériémie simple ou compliquée ou une infection ostéo-articulaire à SAMS ou SCN sensible à la méticilline, ont été inclus dans l'étude.

- une bactériémie à SAMS simple était définie par la mise en évidence d'un SAMS sur un flacon d'hémocultures prélevé par voie veineuse.
- une bactériémie à SCN simple était définie par la mise en évidence d'un SCN sur deux flacons d'hémocultures prélevés par voie veineuse.
- une bactériémie à SAMS/SCN compliquée était définie par une bactériémie associée à un ou des abcès profonds, à une infection du site opératoire ou de matériel prothétique, à une endocardite infectieuse sur valve native ou prothétique ou sur sonde de pacemaker.
- une Infection ostéo-articulaire était définie par la mise en évidence d'un SAMS/SCN sur un prélèvement de liquide articulaire ou de tissus péri-articulaire ou d'os.

### 3.3.2. Les critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient l'âge inférieur à 18 ans, l'absence d'identification microbiologique de l'espèce *Staphylococcus*, une administration inférieure à 48 heures de céfazoline et une infection à SARM.

### 3.3.3. Les critères de jugement

➤ Le critère de jugement principal était la guérison clinique à la fin du traitement, qui était défini par l'absence de symptôme clinique, de syndrome inflammatoire biologique et la négativation des éventuels prélèvements à visée bactériologique en rapport avec l'infection, à l'arrêt de la céfazoline ou de toute antibiothérapie.

L'échec était défini par la mortalité, la réapparition d'un syndrome inflammatoire biologique, une reprise chirurgicale, une persistance de la bactériémie à l'arrêt du traitement ou l'arrêt prématuré de la céfazoline.

➤ Les critères de jugement secondaires étaient :

- La négativation précoce des hémocultures, définie comme la stérilité des hémocultures dans les 5 premiers jours suivant la mise en route du traitement.
- La guérison clinique à distance du traitement, définie par l'absence de symptôme clinique, de syndrome inflammatoire biologique et la négativation des éventuels prélèvements à visée bactériologique, au cours du suivi en consultation ou en hôpital de jour.
- La tolérance de la céfazoline, définie par la survenue d'événements indésirables au cours du traitement. Les événements indésirables étaient caractérisés par la survenue d'une insuffisance rénale, d'une hépatotoxicité, d'un trouble de la coagulation ou d'une toxicité neurologique.

L'insuffisance rénale était définie par l'élévation de la créatininémie, l'hépatotoxicité était définie par l'élévation des transaminases, un trouble de la coagulation était défini par la baisse du TP et la toxicité neurologique était définie par la survenue d'un symptôme neurologique au décours de l'initiation de la céfazoline et qui n'était rattaché à aucune autre étiologie. Un score de gravité établi par l'OMS a été utilisé afin de quantifier ces effets indésirables (**annexe 4**).

- La détection de SARM ou d'EBLSE par écouvillons nasaux et rectaux au décours du traitement par céfazoline. La méthode par écouvillonnage consistait à réaliser un

premier écouvillon de dépistage avant ou à l'introduction de la céfazoline donc à l'inclusion des patients dans l'étude, et un second écouvillon à la fin du traitement par la céfazoline. Si les patients présentaient un SARM ou une EBLSE sur le second écouvillon alors que l'écouvillon de l'inclusion n'avait pas détecté de SARM ou d'EBLSE, l'imputabilité de la céfazoline était considérée comme avérée.

### **3.4. Recueil des données**

Les données des patients ont été consultées et recueillies à partir du système informatique hospitalier.

Les variables d'intérêt sont les données sociodémographiques, cliniques et biologiques.

Les écouvillonnages étaient réalisés de manière systématique chez tous les patients hospitalisés dans le service de Maladie Infectieuse avant ou dans les 24h suivant la mise sous céfazoline puis à la fin du traitement par céfazoline ou toute autre antibiothérapie.

Les patients dont les écouvillonnages n'avaient pas été réalisés en fin de traitement, ont bénéficié de ceux-ci au cours des consultations de suivi.

Les résultats des écouvillonnages ont été consultés de manière rétrospective sur le logiciel.

Afin de vérifier l'exhaustivité des cas, la liste des patients inclus a été comparée à la liste des délivrances de céfazoline donnée par la pharmacie centrale du Centre Hospitalier.

Toutes les données ont été entrées dans un tableur Excel afin de réaliser les analyses statistiques.

#### **3.4.1. Données individuelles et cliniques**

- L'âge
- Le sexe
- Le poids
- La présence d'une néoplasie sous-jacente
- Le score de Charlson
- Les signes de gravité clinique
- Le passage en unité de soins intensifs (USI) ou en réanimation médicale
- La température maximale
- Le site infecté
- Le délai d'apyrexie
- La durée de la bactériémie

- Le score VIRSTA
- La réalisation d'une échographie trans-thoracique ou trans-oesophagienne (ETO)
- La posologie de la céfazoline en grammes par jour (g/jr)
- Le nombre d'antibiothérapies probabilistes
- Le nombre de relais *per os* par d'autres antibiotiques à l'arrêt de la céfazoline
- L'utilisation des antibiotiques type aminosides, fluoroquinolones, clindamycine, cotrimoxazole, acide fusidique et rifampicine
- La durée totale des différentes antibiothérapies
- La survenue d'effets indésirables
- Le score OMS des effets secondaires
- Le nombre de chirurgies et le nombre de lavages articulaires
- La durée d'hospitalisation en jours
- La poursuite de l'antibiothérapie parentérale en ambulatoire (OPAT) c'est-à-dire toute structure confondue en dehors de l'hôpital y compris les soins de suite ou les soins de long séjour
- Le nombre d'échecs au décours de la prise en charge
- Le nombre de perdus de vue

#### **3.4.2. Données biologiques**

- L'identification du *Staphylococcus spp*
- La présence de SAMS/SCN sur les prélèvements profonds, tissulaires, articulaires, osseux
- La créatininémie en mmol/L

#### **3.4.3. Modalités de réalisation et d'interprétation des écouvillons**

Les écouvillonnages étaient réalisés de manière systématique chez tous les patients hospitalisés dans le service de Maladie Infectieuse avant ou dans les 24h suivant la mise sous céfazoline puis à la fin du traitement par céfazoline ou toute autre antibiothérapie.

Les modalités de recueil étaient les suivantes :

- Prélèvement par écouvillonnage nasal et rectal
- Ensemencement de l'écouvillon nasal sur une gélose SARM (Becton-Dickinson) qui est un milieu sélectif avec la présence de céfoxitine inhibant la pousse du SAMS, et chromogène dont les colonies de *Staphylococcus aureus* apparaissent de couleur rose-violet par hydrolyse de substrat chromogène.
- Ensemencement de l'écouvillon rectal sur une gélose BLSE (Oxoid) qui est un milieu sélectif avec la présence de cefpodoxime inhibant la pousse des entérobactéries sensibles aux céphalosporines de troisième génération, et chromogène dont la coloration est différente selon les espèces isolées.
- Lecture des milieux de culture à J1 et J2 par le biologiste
- Les milieux de culture sont jetés après rendu des résultats, les souches de SARM ou d'EBLSE sont conservées 1 an selon la procédure du Centre Hospitalier de la Côte Basque

### **3.5. Analyses statistiques**

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS ® version 9.1 (SAS Institute Inc., Cary, Inc.).

La description de la population de l'étude est faite en effectif et pourcentage pour les variables qualitatives et médianes (ou moyennes si plus appropriées) et espace interquartile pour les variables quantitatives.

### **3.6. Rôles des différents professionnels de santé**

- Projet de l'étude : Dr Vareil et Amaury B.
- Conception de l'étude : Dr Vareil et Amaury B.
- Recueil des données : Amaury B.
- Gestion de la base de données : Amaury B. et Dr Vareil
- Suivi et consultation des patients : Dr Vareil, Dr Wille et Amaury B.
- Analyse des écouvillons : Dr Lesseyne et Dr Jaouen
- Analyse statistique : Dr Vareil
- Rédaction et relecture : Amaury B. et Dr Vareil

## 4. Résultats

### 4.1. La distribution des patients

Cinquante-huit patients ont été inclus entre janvier 2015 et juillet 2017 au Centre Hospitalier de la Côte Basque. Un total de quatre décès (6,9%) est survenu au cours de l'étude. Trois patients ont été perdus de vue (5,2%), il s'agissait de patients qui ne se sont jamais présentés aux consultations de suivi à distance de l'épisode infectieux, (**Figure 10**).

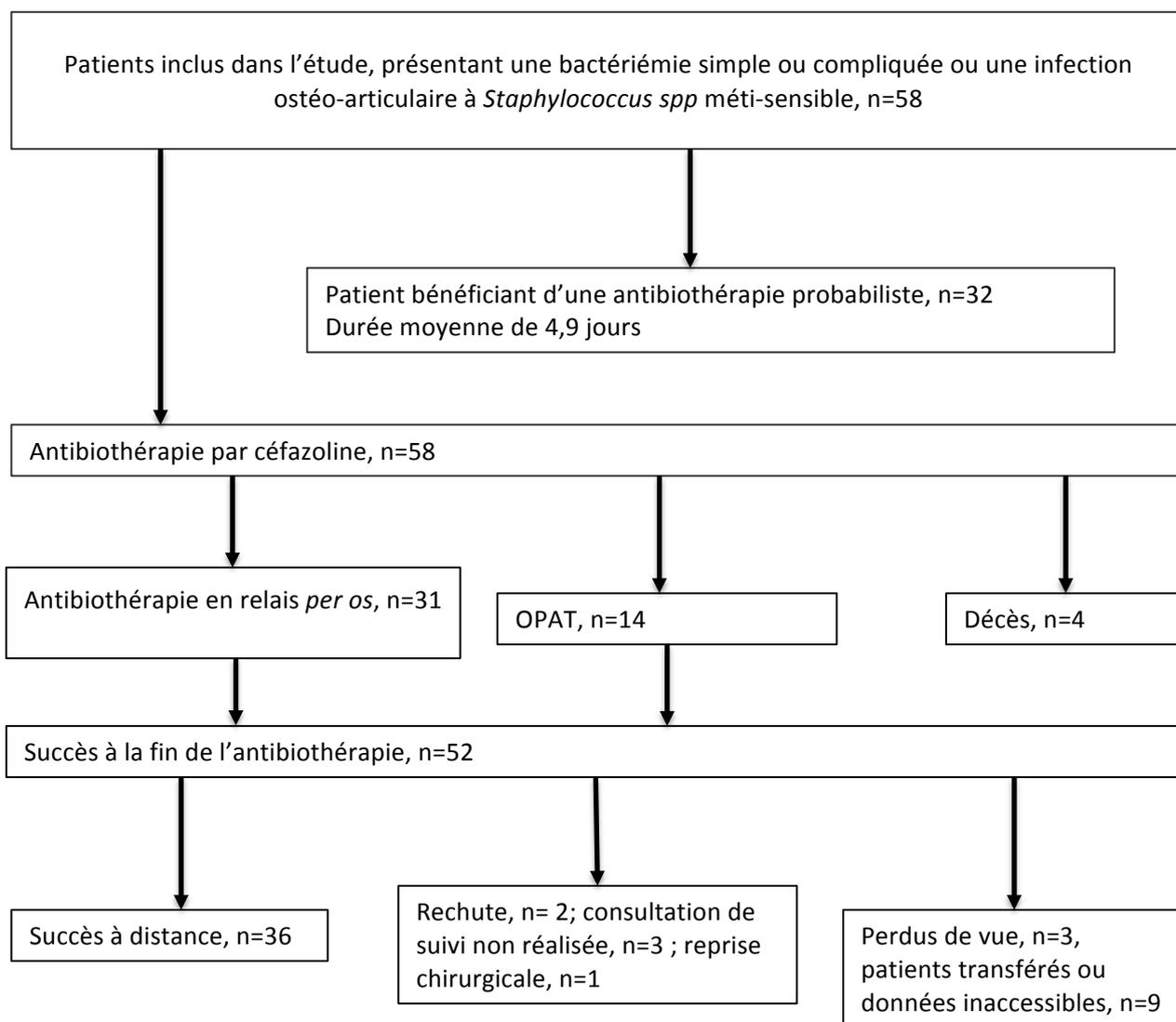


Figure 10 : Schéma de l'étude et distribution des patients

## 4.2 Les caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients inclus dans l'étude sont présentées dans le **Tableau 1**.

L'âge moyen des patients était de 66,9 ans allant de 18 à 91 ans, (médiane 71 ans).

Trente-sept patients étaient des hommes (63,8%).

Les comorbidités ont été évaluées à l'aide du score de Charlson pour cinquante-cinq patients, la moyenne du score était de 2,3 / 37. Quinze patients étaient atteints d'une néoplasie (25,9%).

Seulement 3 / 58 patients avaient passé un séjour en USI ou en réanimation (5,2%).

Le taux moyen de créatininémie était de 97,6 micromol/L à l'inclusion.

L'étude rapportait 41 / 58 bactériémies (70,7%), dont 5 / 58 bactériémies simples (8,6%) et 36 / 58 bactériémies compliquées (62%).

Un total de 19 / 58 endocardites sur valve native (32,8%), 3 / 58 endocardites sur sonde de pacemaker (5,2%), 15 / 58 ostéo-arthrites (25,9%) dont 7 / 58 spondylodiscites (12,1%), 17 / 58 infections de matériel ostéo-articulaire (29,3%), 3 / 58 infections de cathéters (5,2%) et 1 / 58 infection pulmonaire (1,7%) étaient constatées.

**Tableau 1 : Les caractéristiques des patients de l'étude et les diagnostics**

Variables	N	%	Moyenne (ET)	Médiane (EIQ)
Age (années)	58		66,9 (15,7)	71 (62 ; 77)
Mâle	37	63,8		
Poids (kg)	55		76,3 (17,5)	75 (64 ; 85)
Néoplasie	15	25,9		
Score de Charlson (score/37)	55		2,3/37	
Signes de gravité	6	10,3		
USI/Réanimation	3	5,2		
Température maximale (degrés)	58		38,4 (1)	38,4 (37,9 ; 39)
Créatininémie (mmol/L)			97,6 (12,5)	75,5 (0 ; 114)
<b>Diagnostic (n, %)</b>	58			
Bactériémie	41	70,7		
Bactériémie simple	5	8,6		
Bactériémie compliquée	36	62		
Endocardite sur valve native	19	32,8		
Endocardite sur sonde de Pacemaker	3	5,2		
Ostéo-arthrite	15	25,9		
Spondylodiscite	7	12,1		
Infection de matériel ostéo-articulaire	17	29,3		
Infection de cathéters	3	5,2		
Infection pulmonaire	1	1,7		

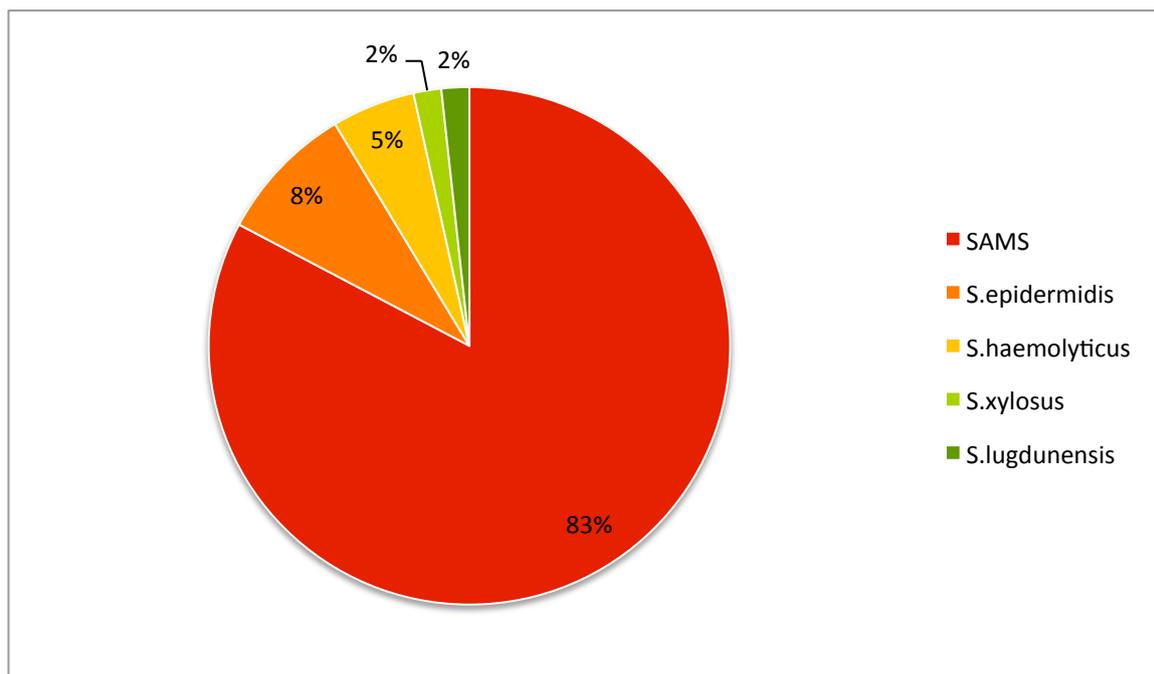
*N= effectif ; ET= Ecart-type ; EIQ=Espace interquartile*

### 4.3. Les caractéristiques de la prise en charge

Les caractéristiques de la prise en charge sont résumées dans le **Tableau 2**.

#### ➤ Identification bactériologique

Parmi les espèces de *Staphylococcus spp* mises en évidence sur les prélèvements, 48 / 58 étaient des SAMS (83%) et 10 / 58 étaient des SCN (17%) (**Figure 11**).



**Figure 11 : Répartition des *Staphylococcus spp* dans l'étude**

#### ➤ Score VIRSTA

Le nombre de patients ayant un score de VIRSTA > 3, était de 32 / 58 (55,2%).

#### ➤ Efficacité clinique et microbiologique

Le délai moyen d'apyrexie était de 2,6 jours (médiane 1 jour).

La durée moyenne des bactériémies était de 4,45 jours (médiane 4 jours) et 12 / 41 patients avaient toujours une hémoculture positive après 5 jours d'antibiothérapie (29,3%).

#### ➤ Durée du séjour

La durée moyenne du séjour était de vingt-deux jours (médiane 17,5 jours).

➤ **Intervention chirurgicale**

Au total vingt-huit patients (48,3%) ont bénéficié d'une intervention chirurgicale dont 12 lavages articulaires.

➤ **OPAT**

Quatorze patients ont bénéficié d'une antibiothérapie parentérale ambulatoire (24%).

➤ **Distribution des antibiotiques**

La céfazoline a été administrée chez tous les patients, mais seuls 3 / 58 ont bénéficié d'une monothérapie par céfazoline tout le long de la prise charge (5,2%).

La posologie moyenne de céfazoline administrée était de 6,5 g/j (médiane 6 g/j).

La durée moyenne d'un traitement par céfazoline était de 21,5 jours (médiane 14 jours).

Les associations d'antibiotiques les plus fréquemment retrouvées dans l'étude étaient :

- Céfazoline et aminoside chez 25 / 58 patients (43,1%)
- Céfazoline et fluoroquinolone chez 18 / 58 patients (31%)
- Céfazoline et rifampicine chez 14 / 58 patients (24,1%)
- Céfazoline et clindamycine chez 5 / 58 patients (8,6%)
- Céfazoline et cotrimoxazole chez un seul patient (1,7%)

Un total de 31 / 58 patients avait bénéficié d'une antibiothérapie probabiliste (53,4%).

La durée moyenne des antibiothérapies probabilistes était de 4,9 jours.

Parmi les schémas d'antibiothérapies probabilistes, l'association bêtalactamine et aminoside ou anti-SARM et aminoside était rencontrée chez respectivement 10 / 31 patients (32,2%) et 6 / 31 patients (19,3%).

Un total de 32 / 58 patients avait bénéficié d'une antibiothérapie *per os* en relais (58,2%).

La durée moyenne des antibiothérapies en relais était de 37 jours.

Les schémas d'antibiothérapies *per os* les plus fréquemment rencontrés étaient :

- Fluoroquinolone et rifampicine chez 10 / 32 patients (31,2%)
- Fluoroquinolone et acide fusidique chez 3 / 32 patients (9,3%)
- Fluoroquinolone et cotrimoxazole chez 4 / 32 patients (12,5%)
- Fluoroquinolone et clindamycine chez 8 / 32 patients (13,8%)

**Tableau 2 : Les caractéristiques de la prise en charge des patients et les résultats de l'étude**

<b>Variabes</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>Moyenne (ET)</b>	<b>Médiane (EIQ)</b>
SAMS	48	83		
SCN	10	17		
Score VIRSTA > 3	32	55,2		
ETT	42	72,4		
ETO	22	37,9		
Délai d'apyrexie (jours)			2,6 (3,5)	1 (0 ; 3)
Durée de la bactériémie (jours)			4,45 (3,6)	4 (2 ; 6)
Durée du séjour (jours)			22 (16,9)	17,5 (10 ; 29)
<b>Intervention chirurgicale</b>	<b>28</b>	<b>48,3</b>		
Lavage intra-articulaire	12 / 28	42,9		
<b>OPAT</b>	<b>14</b>	<b>24</b>		
<b>Céfazoline</b>	<b>58</b>			
Monothérapie	3	5,2		
Durée (jours)			21,5 (18,8)	14 (8 ; 37)
Dose (g/j)			6,5 (3)	6
Céfazoline + aminosides	25	43,1		
Céfazoline + fluoroquinolone	18	31		
Céfazoline + rifampicine	14	24,1		
Céfazoline + clindamycine	5	8,6		
Céfazoline + cotrimoxazole	1	1,7		
<b>Antibiothérapies probabilistes</b>	<b>31</b>	<b>53,4</b>		
Durée (jours)			4,9	
Bêta lactamine + aminoside	10 / 31	32,2		
Anti-SARM + aminoside	6 / 31	19,3		
<b>Antibiothérapies per os en relais</b>	<b>32</b>	<b>58,2</b>		
Durée (jours)			37	
Fluoroquinolone + rifampicine	10 / 32	31,2		
Fluoroquinolone + acide fusidique	3 / 32	9,3		
Fluoroquinolone + cotrimoxazole	4 / 32	12,5		
Fluoroquinolone + clindamycine	8 / 32	13,8		
<b>Critère de jugement principal</b>				
Succès à la fin du traitement	52	89,7		
<b>Critères de jugement secondaires</b>				
Succès à distance de l'arrêt du traitement	36	62		
Négativisation des hémocultures < 5 jours	29 / 41	70,7		

*N=Effectif ; ET= Ecart-type ; EIQ= Espace interquartile*

## 4.5. Critère de jugement principal

Le nombre de patients répondant au critère de jugement principal, asymptomatique, ayant une disparition du syndrome inflammatoire biologique et une négativation des éventuels prélèvements à visée bactériologique à la fin du traitement antibiotique, était de 52 / 58 soit 89,7% de la population (**Tableau 2**).

## 4.6. Critères de jugement secondaires

La guérison clinique à distance du traitement antibiotique (asymptomatique, disparition du syndrome inflammatoire biologique et négativation des éventuels prélèvements à visée bactériologique au cours du suivi lors d'une consultation ou en hôpital de jour) était obtenue chez 36 / 58 patients (62%) et une négativation des hémocultures dans un délai de 5 jours était obtenue chez 29 / 41 patients (70,7%) (**Tableau 2**).

### ➤ La tolérance de la céfazoline

Près de 14% des patients (8 / 58) ont présenté un événement indésirable (**Tableau 3**).

Les événements rapportés étaient pour quatre patients une insuffisance rénale (6,9%), pour deux patients un trouble de la coagulation (3,4%), pour un patient une hépatotoxicité (1,7%) et pour un patient une toxicité neurologique (1,7%). Parmi les huit événements indésirables, seuls trois ont entraîné un arrêt prématuré de la céfazoline (5,2%), dont deux suite à une augmentation de la créatininémie et un suite à une toxicité neurologique.

Parmi les huit patients ayant présenté des événements indésirables imputables à la céfazoline, deux patients ont présenté un effet grave (Grade OMS 3-4) soit seulement 3,4% de l'échantillon.

**Tableau 3 : La tolérance de la céfazoline**

Variables	N	%	Score OMS (grade 1-2)	Score OMS (grade 3-4)	Arrêt prématuré (n=3)
Cutané	0	0	0	0	
Neurologique	1	1,7	NSP	NSP	1
Augmentation créatininémie	4	6,9	3	1	2
Augmentation transaminases	1	1,7	1	0	
Baisse du TP	2	3,4	1	1	
<b>Total (n)</b>	<b>8</b>	<b>13,8</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>3</b>

N=effectif ; %= pourcentage ; NSP= Ne sait pas

➤ **Les tests de dépistage des BMR par écouvillonnage**

Les résultats des écouvillonnages sont présentés dans le **Tableau 4**.

**Tableau 4 : Les résultats des écouvillonnages**

Ecouvillons	N (%)
<b>Nasal (n, %)</b>	
à l'inclusion (n / 58)	38 / 58 (65,5)
en fin de traitement (n / 38)	33 / 38 (86,8)
SARM détecté à l'inclusion (n / 38)	0 / 38 (0)
SARM détecté en fin de traitement (n / 33)	0 / 33 (0)
<b>Rectal (n, %)</b>	
à l'inclusion (n / 58)	37 / 58 (63,8)
en fin de traitement (n / 37)	32 / 37 (86,5)
EBLSE détecté à l'inclusion (n / 37)	4 / 37 (10,8)
EBLSE détecté en fin de traitement (n / 32)	3 / 32 (9,3)

Trente-huit patients ont bénéficié d'un écouvillon nasal à l'inclusion (65,5%). Parmi eux, trente-trois ont été prélevés à la fin du traitement par céfazoline (86,8%).

Aucun SARM n'a été détecté sur les écouvillons réalisés que ce soit à l'inclusion ou à la fin du traitement par céfazoline.

Trente-sept patients ont bénéficié d'un écouvillon rectal à l'inclusion. Parmi eux, trente-deux ont été prélevés à la fin du traitement par céfazoline (86,5%).

Quatre patients étaient porteurs d'une EBLSE à l'introduction de l'antibiothérapie (10,8%). Parmi eux, trois étaient toujours porteurs d'une EBLSE à l'arrêt du traitement (9,3%) et le quatrième patient n'avait pas bénéficié du second écouvillon.

Ainsi, aucun patient exempt d'une EBLSE à l'inclusion, n'a été détecté porteur d'une EBLSE sur le second écouvillon réalisé à la fin du traitement par céfazoline.

En définitif, la céfazoline à visée curative ne semble pas être associée à l'émergence de SARM ou d'EBLSE lorsque la méthode diagnostique de dépistage fait appel aux écouvillons.

➤ **Bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe)**

Pendant le séjour de certains patients, plusieurs cas de BHR affectant d'autres patients ont été signalés. Dans ce cadre, les patients hospitalisés ont également bénéficié d'écouvillons afin de dépister le portage de BHR en plus des écouvillons prévus dans l'étude.

Douze patients inclus ont bénéficié d'un écouvillon rectal à la recherche d'un *Entérocoque* résistant aux glycopeptides (ERG) parmi lesquels 1 / 12 patients a été détecté porteur d'une ERG (8,3%).

Vingt-deux patients ont bénéficié d'un écouvillon rectal à la recherche d'une entérobactérie productrice de carbapénémase (EPC), parmi lesquels 2 / 22 patients ont été détectés porteurs d'une EPC (9%).

## 5. Discussion

Les infections à SAMS sont très fréquentes et à l'origine de nombreuses hospitalisations et de morbi-mortalité.

La céfazoline est couramment utilisée depuis la rupture de stock des pénicillines M pour le traitement des infections à SAMS hormis celles du système nerveux central.

L'utilisation de la céfazoline a longtemps été limitée devant la crainte d'une moindre efficacité que les PAS compte tenu d'un effet inoculum supposé mais jamais confirmé. Longtemps non expliqué, cet effet inoculum a récemment été argumenté par le biais de gène de résistance spécifique tel que le gène blaZ.

L'impact de cet effet inoculum, notamment sur les échecs cliniques suite à l'utilisation de la céfazoline, a longtemps été débattu, et les études les plus récentes qui ont comparé la céfazoline et les PAS n'ont pas retrouvé d'infériorité en terme de mortalité à 90 jours (9).

La rupture de stock des PAS a été l'amorce d'une réutilisation massive de la céfazoline, toutefois de nombreuses inconnues persistent tant sur l'efficacité que sur un grand nombre d'indications (spondylodiscite, endocardite infectieuse, infection de matériel ostéo-articulaire) ainsi que sur l'impact de cette céphalosporine de première génération sur les flores et l'écologie bactérienne.

### ➤ Critère de jugement principal

Notre étude a confirmé l'efficacité de la céfazoline, avec un taux de succès évalué à 89,7% à l'arrêt de l'antibiothérapie. Ce résultat est en accord avec les articles récents publiés dans la littérature internationale : l'équipe de Li, qui concernait 59 bactériémies dont 31% d'infections ostéo-articulaires et 23,7% d'endocardites infectieuses, rapporte un taux de 95% de guérison clinique à la fin de l'antibiothérapie (29) tandis que celle de Flynt, qui concernait 68 bactériémies dont 19,1% d'infections ostéo-articulaires et 16,2% d'endocardites infectieuses, rapporte un taux de 82,4% (5).

De nombreuses études ont été publiées ces dernières années sur l'efficacité et la tolérance de la céfazoline par rapport aux PAS. Les critères de jugement principaux sont différents de celui de notre étude ce qui rend la comparaison de nos résultats respectifs délicate. Parmi ces études, aucune n'a montré de différence significative sur l'échec ou la mortalité dans le traitement des infections à SAMS comparativement aux PAS (3,6,27–30).

En 2017, deux études ont montré que la céfazoline est associée à une baisse significative de la mortalité, encourageant les praticiens à l'utiliser comme antibiothérapie définitive dans les infections à SAMS hormis celles du système nerveux central (7,8).

➤ Critères de jugement secondaires

Dans notre étude, le délai moyen avant la confirmation de la stérilité des hémocultures était de 4,65 jours (médiane 4 jours) soit inférieur à 5 jours. Certaines études rapportent des temps inférieurs telles que celles de Rao *et al* et de Pollet *et al* avec respectivement une médiane de 3 et de 1,3 jours (3,6).

Par ailleurs, la négativation des hémocultures dans un délai de 5 jours a été obtenue chez 29 / 41 de nos patients, soit 70,7% de l'échantillon.

Ce résultat peut s'expliquer en partie par le fait que les hémocultures répétées n'étaient pas toutes réalisées de manière rapprochée contrairement aux «bundles» (toutes les 48 heures) préconisées.

Par ailleurs, rappelons que l'échantillon comprenait un total de 36 / 58 bactériémies compliquées soit 62% dont le pronostic est plus sévère et l'inoculum bactérien plus important.

La guérison clinique à distance a été obtenue chez seulement 36 / 58 patients soit 62% des cas. L'équipe de Paul M avait un taux de 60% de guérison à distance de l'infection tandis que celle de Bai avait un taux de 74% de succès à distance (27,30).

Notre résultat s'explique tout d'abord par un certain nombre de données manquantes.

D'une part, certains patients n'avaient pas honoré leur consultation de suivi et ont été perdus de vue (n=3) et d'autre part, les patients inclus en fin d'étude (n=3) n'avaient pas bénéficié de leur consultation de suivi au moment de clôturer le recueil des données.

Néanmoins, quatre patients sont décédés, deux patients ont présenté une récurrence de l'infection et un patient a bénéficié d'une reprise chirurgicale.

Concernant les neuf autres patients, il s'agissait probablement des patients transférés dans un autre établissement ou confiés à des professionnels de santé qui n'exerçaient pas au Centre Hospitalier de la Côte Basque, pour lesquels le dossier n'avait pas pu être consulté.

La bonne tolérance de la céfazoline est connue et représente l'une des raisons pour lesquelles cet antibiotique est considéré comme une alternative aux PAS.

Dans notre étude, 13,8% de la population a présenté un effet indésirable (n=8 / 58).

Ce résultat est superposable aux données de la littérature : 11,7% d'effets indésirables pour l'équipe de Youngster (4) et 13% dans celle de Flynt (5).

Quatre patients ont présenté une insuffisance rénale soit un taux de 6,9% dans notre étude, Flynt Lk *et al.* rapportent quant à eux un taux de 13% de survenue de cas d'insuffisance rénale (5).

Dans le suivi de nos patients, nous avons noté un total de trois arrêts prématurés (5,2%). L'un faisait suite à une toxicité neurologique et les deux autres à une insuffisance rénale.

L'étude de Youngster notait quant à elle un taux d'arrêts prématurés de la céfazoline de 6,7% (4).

Nos résultats confirment que la céfazoline est un antibiotique dont le profil de tolérance est excellent. De plus, les données de la littérature semblent s'accorder pour dire que le profil de tolérance de la céfazoline est meilleur que celui des pénicillines anti staphylococciques (4,5,29).

Bien que l'impact des céphalosporines de troisième génération sur le microbiote intestinal soit connu, aucune étude n'a clairement montré l'impact d'une céphalosporine de première génération telle que la céfazoline sur l'écologie bactérienne (9).

Notre étude s'est donc attachée à mesurer l'incidence de survenue de BMR type SARM et EBLSE au décours d'un traitement par céfazoline.

Aucun SARM n'a été détecté que ce soit sur les écouvillons réalisés à l'inclusion ou sur ceux réalisés à la fin du traitement par céfazoline.

Une EBLSE était détectée sur l'écouvillon rectal d'inclusion de trois patients et également sur le second écouvillon réalisé à la fin du traitement par céfazoline. En revanche, le quatrième patient porteur d'une EBLSE à l'inclusion n'avait pas bénéficié du second écouvillon.

Chez les patients ayant seulement bénéficié des écouvillons à l'inclusion durant leur séjour hospitalier, nous avons pu réaliser le second écouvillon lors des consultations de suivi ou des visites ambulatoires en hôpital de jour.

Par ailleurs, il faut tout de même souligner que la technique de dépistage n'est pas parfaite. En effet, certains écouvillons rectaux sont faits par auto-prélèvement, et il n'est pas exclu que leur réalisation soit mal effectuée.

Toutefois, la sensibilité des écouvillons est débattue puisqu'il a été constaté, notamment dans les services de réanimation, un portage intermittent d'EBLSE, témoignant d'un défaut de sensibilité de cette méthode.

Nous nous sommes attachés à la recherche de deux mécanismes de résistances que nous n'avons pas trouvés. Il n'est pas exclu que d'autres mécanismes de résistances non étudiés ici, puissent apparaître telles que la production de pénicillinases ou de céphalosporinases.

Nos résultats sont très encourageants et rassurants quant à la sélection de BMR par méthode d'écouvillonnage au décours d'une antibiothérapie par céfazoline.

Il n'existe pas à notre connaissance d'étude récente évaluant l'impact écologique de la céfazoline sur le microbiote intestinal lorsqu'elle est employée à visée curative dans les infections à *Staphylococcus spp.*

➤ Les autres données :

L'étude rapportait 41 bactériémies soit 70,7% de l'échantillon, dont 5 / 58 bactériémies simples (8,6%) et 36 / 58 bactériémies compliquées (62%).

Un total de 17 / 58 patients présentait une infection de matériel ostéo-articulaire (29,3%) et 22 / 58 une endocardite (38%) parmi lesquelles on comptait 19 endocardites sur valve native (32,8%) et 3 endocardites sur sonde de pacemaker (5,2%).

Nous objectivons donc un taux très conséquent d'infection sévère avec des foyers septiques profonds et un inoculum bactérien important.

Le manque de bactériémies compliquées et d'endocardites dans les études qui comparaient l'efficacité de la céfazoline à celle des pénicillines anti staphylococciques dans les infections à SAMS, a longtemps été considéré comme une limite aux résultats rapportés.

Or, notre étude a ainsi répertorié 62% de bactériémies compliquées (n=36 / 58) dont 38% d'endocardites (n=22 / 58), une proportion importante comparativement à de nombreuses autres études.

L'étude dirigée par Lee *et al* comprenait 2% d'endocardites tout comme celle de Bai *et al* (28,30). L'essai réalisé par l'équipe de Pollet comportait 15% d'endocardites et celui de Li *et al* en comportait 18% (6,66). L'étude publiée par Rao *et al* avait montré un taux de 28% d'endocardites infectieuses ce qui se rapproche de celui observé dans notre étude (3).

Ces résultats constituent un point fort de notre étude puisque le taux succès approchait les 90% en fin de traitement, alors que la proportion d'infection sévère comprenant des foyers métastatiques septiques profonds était élevée.

Ainsi l'utilisation de la céfazoline dans les infections graves ne semble donc pas associée à plus d'échec.

La posologie moyenne de la céfazoline était de 6 g/j ce qui correspond à une posologie de 80-100 mg/kg/j, recommandée par la SPILF (1). Dans l'étude de Li *et al*, la céfazoline est comparée à l'oxacilline dans les bactériémies à SAMS et sa posologie administrée est de 6 g/j également (66). Les patients inclus dans l'essai de Youngster *et al* qui s'intéresse à la tolérance de la céfazoline,

bénéficiaient d'une posologie de 6 g/j également (4). Ces données sont également en accord avec la posologie utilisée chez les patients de notre étude.

La bactérie la plus fréquemment retrouvée dans les endocardites infectieuses est le SAMS (67), ainsi une équipe française a proposé un score prédictif, le score de VIRSTA, afin de quantifier le risque d'EI dans les 48 heures suivant le diagnostic d'une bactériémie à SAMS (19). Un score supérieur ou égale à trois est fortement prédictif d'une greffe sur l'endocarde et doit motiver la réalisation d'une ETO.

Les patients présentant une bactériémie à SCN n'ont pas bénéficié du calcul de ce score car il n'est validé que dans les bactériémies à SAMS.

Dans notre étude, 32 patients soit 55,2% de notre échantillon avaient un score de VIRSTA > 3.

Cependant, 42 patients ont bénéficié d'une ETT (72,4%), ce qui est supérieur au nombre de patients à risque d'EI si on se réfère au score VIRSTA. Cela témoigne de la tendance des professionnels de santé à prescrire de façon quasiment systématique une ETT devant la survenue d'une bactériémie à SAMS et de la place incontournable que prend l'ETT dans son bilan d'extension.

Le score VIRSTA demeure prédictif d'une éventuelle greffe Oslérienne et doit être pris en compte notamment en cas de négativité de l'ETT afin de répéter les échocardiographies ou de réaliser une ETO pour ne pas méconnaître une végétation valvulaire passée inaperçue lors de la première ETT.

La durée moyenne du séjour des patients inclus dans notre étude était de vingt-deux jours, alors que d'autres études ont mis en évidence une durée de séjour raccourcie à douze jours (4,5).

Cette différence s'explique par le fait que les deux études citées ont pris en compte une population bénéficiant d'une OPAT dont le séjour hospitalier est écourté.

Dans notre étude, 14 patients ont bénéficié d'une OPAT ce qui représente 24% de notre échantillon. L'OPAT est considérée comme sûre pour la prise en charge des EI après deux semaines d'antibiothérapie probabiliste bien menée (24); cependant notre étude comptait 62% de bactériémies compliquées et 38% d'endocardites ce qui peut expliquer que seuls quatorze patients ont pu bénéficier d'une OPAT.

Par ailleurs, parmi les 14 patients ayant bénéficié d'une OPAT, tous présentaient une guérison à la fin du traitement par céfazoline, cela rejoint les données de certains auteurs, qui placent l'OPAT comme une attitude thérapeutique efficace et sûre (24).

L'OPAT tend à se généraliser et son grand avantage est de réduire fortement les coûts en diminuant la durée d'hospitalisation. Le tarif journalier d'un traitement par céfazoline est de 11 dollars tandis que le prix journalier d'un traitement par pénicilline anti staphylococcique est entre 103 et 162

dollars (2). Utiliser davantage l'OPAT peut également avoir un impact économique non négligeable (5).

➤ Les limites

Notre étude a plusieurs limites. Tout d'abord il s'agit d'une étude monocentrique et rétrospective responsable de biais potentiels tels que les biais de suivi et les biais d'information inévitables, entraînant des données manquantes.

Compte tenu du faible effectif, aucune analyse multivariée n'a pu être réalisée pour déterminer les facteurs de risque d'échec ou de sélection de BMR.

En outre, un grand nombre d'antibiothérapies probabilistes (53,4%) et d'antibiothérapies *per os* en relais (58,2%) ont été reçues. Ainsi l'efficacité observée ne peut être résumée à l'action seule de la céfazoline, mais bien à l'ensemble de la prise en charge par antibiotique, du traitement probabiliste jusqu'au relais *per os*. La céfazoline apparaît donc comme un outil efficace au sein d'une prise en charge plus complexe. Il est cependant rare qu'un patient contractant une bactériémie simple ou compliquée ne bénéficie pas d'une antibiothérapie probabiliste dans un contexte de sepsis parfois sévère.

De plus, la méthode de dépistage des SARM et des EBLSE par écouvillonnage n'est probablement pas la plus sensible. Cependant, il n'existe pas à notre connaissance, d'autre méthode validée simple à ce jour, en dehors de celle développée dans le domaine de la recherche.

## 6. Conclusion

La pénicilline M a longtemps été le principal antibiotique utilisé pour la prise en charge des infections à *Staphylococcus spp* méti-sensible.

La céfazoline connue pour son activité sur le *Staphylococcus spp* méti-sensible a quant à elle été relayée en seconde ligne, particulièrement dans le cadre des infections graves, en raison d'un effet inoculum supposé mais jamais confirmé par des données solides.

Les dernières études montrent qu'il s'agit d'un antibiotique efficace dans les infections graves en dehors du système nerveux central et dont le profil de tolérance est meilleur que celui des pénicillines M. La pénurie récente de pénicilline M a été à l'origine d'un usage beaucoup plus important voire quasi exclusif de la céfazoline dans la prise en charge des infections à SAMS, malgré de nombreuses inconnues et la faible expérience dans son usage en pratique courante.

Notre étude a montré l'efficacité de la céfazoline avec un taux de succès à la fin de l'antibiothérapie évalué à 89,7%.

La céfazoline est une molécule réputée pour son bon profil de tolérance, nous avons confirmé cette caractéristique avec un taux d'effets indésirables de 13,8% dont seulement 3,4% étaient graves et un taux d'arrêt prématuré de seulement 5,2%.

L'utilisation régulière de la céfazoline a interrogé certains auteurs sur l'émergence d'une éventuelle acquisition de résistance de certaines bactéries appartenant au microbiote intestinal. Toutefois, aucune étude n'avait évalué l'incidence de l'émergence de bactéries résistantes telles que les SARM ou les EBLSE au décours de l'utilisation de cet antibiotique. Nos résultats montrent une absence de survenue de SARM ou d'EBLSE au décours d'une antibiothérapie par céfazoline. Cette donnée est rassurante sur le plan écologique et le résultat de notre étude inédit.

La recherche de la survenue de bactéries résistantes au décours d'une antibiothérapie définitive par la céfazoline dans les bactériémies simples ou compliquées à SAMS pourrait faire l'objet d'une étude ultérieure afin de confirmer nos données.

## 7. Bibliographie

1. Alternatives à l'oxacilline ou la cloxacilline IV - Alternatives à [Internet]. [cited 2017 Jul 3]. Available from: [http://www.infectiologie.com/fr/actualites/alternatives-a-l-oxacilline-ou-la-cloxacilline-iv\\_-n.html](http://www.infectiologie.com/fr/actualites/alternatives-a-l-oxacilline-ou-la-cloxacilline-iv_-n.html)
2. Li J, Echevarria KL, Traugott KA.  $\beta$ -Lactam Therapy for Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia : A Comparative Review of Cefazolin versus Antistaphylococcal Penicillins. *Pharmacotherapy*. 2017 Mar;37(3):346–60.
3. Rao SN, Rhodes NJ, Lee BJ, Scheetz MH, Hanson AP, Segreti J, *et al.* Treatment outcomes with cefazolin versus oxacillin for deep-seated methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Sep;59(9):5232–8.
4. Youngster I, Shenoy ES, Hooper DC, Nelson SB. Comparative evaluation of the tolerability of cefazolin and nafcillin for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infections in the outpatient setting. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2014 Aug 1;59(3):369–75.
5. Flynt LK, Kenney RM, Zervos MJ, Davis SL. The Safety and Economic Impact of Cefazolin versus Nafcillin for the Treatment of Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections. *Infect Dis Ther*. 2017 Jun;6(2):225–31.
6. Pollett S, Baxi SM, Rutherford GW, Doernberg SB, Bacchetti P, Chambers HF. Cefazolin versus Nafcillin for Methicillin-Sensitive *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infection in a California Tertiary Medical Center. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Aug;60(8):4684–9.
7. McDanel JS, Roghmann M-C, Perencevich EN, Ohl ME, Goto M, Livorsi DJ, *et al.* Comparative Effectiveness of Cefazolin versus Nafcillin or Oxacillin for Treatment of Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Infections Complicated by bacteraemia : A Nationwide Cohort Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2017 Mar 31;
8. Lee S, Song K-H, Jung S-I, Park WB, Lee SH, Kim Y-S, *et al.* Comparative outcomes of cefazolin versus nafcillin for methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia : a prospective multi-center cohort study in Korea. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2017 Jul 7;
9. Loubet P, Burdet C, Vindrios W, Grall N, Wolff M, Yazdanpanah Y, *et al.* Cefazolin versus anti-staphylococcal penicillins for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a narrative review. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2017 Jul 8;
10. Staphylocoque [Internet]. Institut Pasteur. 2016 [cited 2017 Jul 18]. Available from: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/staphylocoque>
11. Laupland KB, Lyytikäinen O, Søggaard M, Kennedy KJ, Knudsen JD, Ostergaard C, *et al.* The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection : a multinational population-based surveillance study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2013 May;19(5):465–71.

12. Gudiol F, Aguado JM, Almirante B, Bouza E, Cercenado E, Domínguez MÁ, *et al.* Diagnosis and treatment of bacteraemia and endocarditis due to *Staphylococcus aureus*. A clinical guideline from the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015 Nov;33(9):625.e1–625.e23.
13. Bassetti M, Peghin M, Treccarichi EM, Carnelutti A, Righi E, Del Giacomo P, *et al.* Characteristics of *Staphylococcus aureus* Bacteraemia and Predictors of Early and Late Mortality. *PloS One*. 2017;12(2):e0170236.
14. Braquet P, Alla F, Cornu C, Goehringer F, Piroth L, Chirouze C, *et al.* Factors associated with 12 week case-fatality in *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2016 Nov;22(11):948.e1–948.e7.
15. Le Moing V, Alla F, Doco-Lecompte T, Delahaye F, Piroth L, Chirouze C, *et al.* *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infection and Endocarditis--A Prospective Cohort Study. *PloS One*. 2015;10(5):e0127385.
16. Rhee Y, Aroutcheva A, Hota B, Weinstein RA, Popovich KJ. Evolving Epidemiology of *Staphylococcus aureus* Bacteraemia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015 Dec;36(12):1417–22.
17. Société de Pathologies infectieuses de Langue Française. Recommandations de pratique clinique. Infections ostéo-articulaires sur matériel (prothèse, implant, ostéosynthèse). 2009. [Internet]. [cited 2017 Jul 17]. Available from: <http://www.infectiologie.com/fr/recommandations.html>
18. del Rio A, Cervera C, Moreno A, Moreillon P, Miró JM. Patients at risk of complications of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2009 May 15;48 Suppl 4:S246–53.
19. Tubiana S, Duval X, Alla F, Selton-Suty C, Tattevin P, Delahaye F, *et al.* The VIRSTA score, a prediction score to estimate risk of infective endocarditis and determine priority for echocardiography in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Infect*. 2016 May;72(5):544–53.
20. López-Cortés LE, Del Toro MD, Gálvez-Acebal J, Bereciartua-Bastarrica E, Fariñas MC, Sanz-Franco M, *et al.* Impact of an evidence-based bundle intervention in the quality-of-care management and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2013 Nov;57(9):1225–33.
21. Tice AD, Rehm SJ, Dalovisio JR, Bradley JS, Martinelli LP, Graham DR, *et al.* Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy. IDSA guidelines. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2004 Jun 15;38(12):1651–72.
22. Candel FJ, Julián-Jiménez A, González-Del Castillo J. Current status in outpatient parenteral antimicrobial therapy: a practical view. *Rev Espanola Quimioter Publicacion Of Soc Espanola Quimioter*. 2016 Apr;29(2):55–68.
23. Lacroix A, Revest M, Patrat-Delon S, Lemaître F, Donal E, Lorréac'h A, *et al.* Outpatient parenteral antimicrobial therapy for infective endocarditis: a cost-effective strategy. *Med Mal*

Infect. 2014 Jul;44(7):327–30.

24. Cervera C, del Río A, García L, Sala M, Almela M, Moreno A, *et al.* Efficacy and safety of outpatient parenteral antibiotic therapy for infective endocarditis: a ten-year prospective study. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011 Oct;29(8):587–92.
25. Yan M, Elligsen M, Simor AE, Daneman N. Patient Characteristics and Outcomes of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy: A Retrospective Study. *Can J Infect Dis Med Microbiol J Can Mal Infect Microbiol Medicale.* 2016;2016:8435257.
26. Winans SA, Luce AM, Hasbun R. Outpatient parenteral antimicrobial therapy for the treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* : a comparison of cefazolin and ceftriaxone. *Infection.* 2013 Aug;41(4):769–74.
27. Paul M, Zemer-Wassercug N, Talker O, Lishtzinsky Y, Lev B, Samra Z, *et al.* Are all beta-lactams similarly effective in the treatment of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteraemia? *Clin Microbiol Infect.* 2011 Oct 1;17(10):1581–6.
28. Lee S, Choe PG, Song K-H, Park S-W, Kim HB, Kim NJ, *et al.* Is Cefazolin Inferior to Nafcillin for Treatment of Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteraemia? *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 Nov 1;55(11):5122–6.
29. Li J, Echevarria KL, Hughes DW, Cadena JA, Bowling JE, Lewis JS. Comparison of Cefazolin versus Oxacillin for Treatment of Complicated Bacteraemia Caused by Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 Sep;58(9):5117–24.
30. Bai AD, Showler A, Burry L, Steinberg M, Ricciuto DR, Fernandes T, *et al.* Comparative effectiveness of cefazolin versus cloxacillin as definitive antibiotic therapy for MSSA bacteraemia: results from a large multicentre cohort study. *J Antimicrob Chemother.* 2015 May;70(5):1539–46.
31. Nannini EC, Stryjewski ME, Singh KV, Bourgogne A, Rude TH, Corey GR, *et al.* Inoculum Effect with Cefazolin among Clinical Isolates of Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* : Frequency and Possible Cause of Cefazolin Treatment Failure. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Aug;53(8):3437–41.
32. Zygmunt DJ, Stratton CW, Kernodle DS. Characterization of four beta-lactamases produced by *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992 Feb;36(2):440–5.
33. Lee SH, Park WB, Lee S, Park S, Kim SW, Lee J-M, *et al.* Association between Type A blaZ Gene Polymorphism and Cefazolin Inoculum Effect in Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 Nov;60(11):6928–32.
34. Rincón S, Reyes J, Carvajal LP, Rojas N, Cortés F, Panesso D, *et al.* Cefazolin high-inoculum effect in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* from South American hospitals. *J Antimicrob Chemother.* 2013 Dec 1;68(12):2773–8.
35. Lee S, Kwon KT, Kim H-I, Chang HH, Lee J-M, Choe PG, *et al.* Clinical implications of cefazolin inoculum effect and  $\beta$ -lactamase type on methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Microb Drug Resist Larchmt N.* 2014 Dec;20(6):568–74.

36. Song K-H, Jung S-I, Lee S, Park S, Kiem SM, Lee SH, *et al.* Characteristics of cefazolin inoculum effect-positive methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infection in a multicentre bacteraemia cohort. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* 2017 Feb;36(2):285–94.
37. Céfazoline et troubles de la coagulation : mesures de précaution | GPIIP [Internet]. [cited 2017 Jul 24]. Available from: <http://gpip.sfpediatricie.com/actualite/c%C3%A9fazoline-et-troubles-de-la-coagulation-mesures-de-pr%C3%A9caution>
38. Ambrose NS, Johnson M, Burdon DW, Keighley MR. The influence of single dose intravenous antibiotics on faecal flora and emergence of *Clostridium difficile*. *J Antimicrob Chemother.* 1985 Mar;15(3):319–26.
39. Knothe H, Dette GA, Shah PM. Impact of injectable cephalosporins on the gastrointestinal microflora: observations in healthy volunteers and hospitalized patients. *Infection.* 1985;13 Suppl 1:S129–33.
40. Takesue Y, Yokoyama T, Akagi S, Ohge H, Imamura Y, Murakami Y, *et al.* Changes in the intestinal flora after the administration of prophylactic antibiotics to patients undergoing a gastrectomy. *Surg Today.* 2002;32(7):581–6.
41. Bassetti M, Righi E, Astilean A, Corcione S, Petrolo A, Farina EC, *et al.* Antimicrobial prophylaxis in minor and major surgery. *Minerva Anesthesiol.* 2015 Jan;81(1):76–91.
42. Liu W, Ni M, Zhang Y, Groen RJM. Antibiotic prophylaxis in craniotomy: a review. *Neurosurg Rev.* 2014 Jul;37(3):407–14; discussion 414.
43. Somma T, Maraolo AE, Esposito F, Cavallo LM, Tosone G, Orlando R, *et al.* Efficacy of ultra-short single agent regimen antibiotic chemo-prophylaxis in reducing the risk of meningitis in patients undergoing endoscopic endonasal transsphenoidal surgery. *Clin Neurol Neurosurg.* 2015 Dec;139:206–9.
44. Gérard JL, Zerr C, Lebreton P, Renouf P, Lecharpentier Y, Khayat A, *et al.* [Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery: 12-hour cefazolin versus 36-hour cefazolin]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1987;6(2):83–7.
45. Wellens F, Pirlet M, Larbuisson R, De Meireleire F, De Somer P. Prophylaxis in cardiac surgery. A controlled randomized comparison between cefazolin and cefuroxime. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 1995;9(6):325–9.
46. Lanckohr C, Horn D, Voeller S, Hempel G, Fobker M, Welp H, *et al.* Pharmacokinetic characteristics and microbiologic appropriateness of cefazolin for perioperative antibiotic prophylaxis in elective cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016 Aug;152(2):603–10.
47. Aznar R, Mateu M, Miró JM, Gatell JM, Gimferrer JM, Aznar E, *et al.* Antibiotic prophylaxis in non-cardiac thoracic surgery: cefazolin versus placebo. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 1991;5(10):515–8.
48. Vieira LDF, De Melo Neto AF, Schio MR, De Oliveira JAV, Almeida CLA, Ferraz AAB.

Controversies in Reduction Mammoplasty: Being A “Clean” Operation, Does It Mandate Antibiotic Prophylaxis? *Surg Infect*. 2016 Oct;17(5):596–600.

49. Recker F, Geroulanos S, Turina M. [Perioperative antibiotic prophylaxis in heart and vascular surgery. A prospective randomized comparative study with cefazolin and ceftriaxone]. *Dtsch Med Wochenschr* 1946. 1987 Jan 23;112(4):135–8.
50. Edwards WH, Kaiser AB, Kernodle DS, Appleby TC, Edwards WH, Martin RS, *et al*. Cefuroxime versus cefazolin as prophylaxis in vascular surgery. *J Vasc Surg*. 1992 Jan;15(1):35–41; discussion 41–2.
51. Marroni M, Cao P, Fiorio M, Maghini M, Lenti M, Repetto A, *et al*. Prospective, randomized, double-blind trial comparing teicoplanin and cefazolin as antibiotic prophylaxis in prosthetic vascular surgery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 1999 Mar;18(3):175–8.
52. Pories WJ, van Rij AM, Burlingham BT, Fulghum RS, Meelheim D. Prophylactic cefazolin in gastric bypass surgery. *Surgery*. 1981 Aug;90(2):426–32.
53. Ise Y, Hagiwara K, Saitoh S, Honjo K, Soh S, Kato A, *et al*. [Comparison of the effects of prophylactic antibiotic therapy and cost-effectiveness between cefazolin (CEZ) and Sulbactam/Ampicillin (SBT/ABPC) in gastric cancer surgery employing clinical pathway]. *Yakugaku Zasshi*. 2004 Nov;124(11):815–24.
54. Cantwell CP, Perumpillichira JJ, Maher MM, Hahn PF, Arellano R, Gervais DA, *et al*. Antibiotic prophylaxis for percutaneous radiologic gastrostomy and gastrojejunostomy insertion in outpatients with head and neck cancer. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 2008 Apr;19(4):571–5.
55. Xu H-W, Wang J-H, Tsai M-S, Wu K-L, Chiou S-S, Changchien C-S, *et al*. The effects of cefazolin on cirrhotic patients with acute variceal hemorrhage after endoscopic interventions. *Surg Endosc*. 2011 Sep;25(9):2911–8.
56. Ferraz ÁAB, Siqueira LT de, Campos JM, Araújo GC de, Martins Filho ED, Ferraz EM. ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS IN BARIATRIC SURGERY: a continuous infusion of cefazolin versus ampicillin/sulbactam and ertapenem. *Arq Gastroenterol*. 2015 Jun;52(2):83–7.
57. Jeníček J, Fait T, Jedlicková A, Zivný J. [Antibiotic prophylaxis of infectious complications in cesarean section--prospective study]. *Ceska Gynekol*. 1999 Sep;64(5):313–6.
58. Popović J, Grujić Z, Sabo A. Influence of pregnancy on ceftriaxone, cefazolin and gentamicin pharmacokinetics in caesarean vs. non-pregnant sectioned women. *J Clin Pharm Ther*. 2007 Dec;32(6):595–602.
59. Grujić Z, Popović J, Bogavac M, Grujić I. Preoperative administration of cephalosporins for elective caesarean delivery. *Srp Arh Celok Lek*. 2010 Oct;138(9-10):600–3.
60. Shakya A, Sharma J. Comparison of single versus multiple doses of antibiotic prophylaxis in reducing post-elective Caesarean section infectious morbidity. *Kathmandu Univ Med J KUMJ*. 2010 Jun;8(30):179–84.

61. Simões JA, Discacciati MG, Poletti GB, Brolazo E, Crema GD, Pereira CF. [Tinidazole versus cefazolin in antibiotic prophylaxis of vaginal and abdominal hysterectomy]. *Rev Bras Ginecol E Obstet Rev Fed Bras Soc Ginecol E Obstet*. 2008 Nov;30(11):544–9.
62. Záhumnenský J, Menzlová E, Zmrhal J, Kučera E. [Antibiotical prophylaxy in gynecology]. *Ceska Gynekol*. 2013 Aug;78(4):360–4.
63. Phoolcharoen N, Nilgate S, Rattanapuntamanee O, Limpongsanurak S, Chaithongwongwatthana S. A randomized controlled trial comparing ceftriaxone with cefazolin for antibiotic prophylaxis in abdominal hysterectomy. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2012 Oct;119(1):11–3.
64. Haute Autorité de Santé - Prothèse de hanche ou de genou : diagnostic et prise en charge de l'infection dans le mois suivant l'implantation [Internet]. [cited 2017 Jul 17]. Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1228574/fr/prothese-de-hanche-ou-de-genou-diagnostic-et-prise-en-charge-de-l-infection-dans-le-mois-suivant-l-implantation](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1228574/fr/prothese-de-hanche-ou-de-genou-diagnostic-et-prise-en-charge-de-l-infection-dans-le-mois-suivant-l-implantation)
65. Société de Pathologie infectieuse de Langue Française. Recommandations pour la pratique clinique. Spondylodiscites infectieuses primitives, et secondaires à un geste intra-discal, sans mise en place de matériel. 2007. [Internet]. [cited 2017 Jul 17]. Available from: <http://www.infectiologie.com/fr/recommandations.html>
66. Li J, Echevarria KL, Hughes DW, Cadena JA, Bowling JE, Lewis JS. Comparison of cefazolin versus oxacillin for treatment of complicated bacteremia caused by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Sep;58(9):5117–24.
67. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG, Bayer AS, *et al*. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2009 Mar 9;169(5):463–73.

## 8. Annexes

### Annexe 1 : Usage de la céfazoline en pratique chez l'adulte

#### Adultes

Situation clinique	Alternatives proposées**	Posologies et modalités d'administration***
<b>Endocardites :</b>		
Valves natives	Céfazoline	80-100 mg/kg/ jour en 3 perfusions quotidiennes ou IVSE après une dose de charge de 30mg/Kg en 1 heure
Valves prothétiques ou pace maker	Céfazoline	80-100 mg/kg/ jour en 3 perfusions quotidiennes ou IVSE après une dose de charge de 30mg/Kg en 1 heure
<b>Infections ostéoarticulaires (IOA) :</b>		
IOA sur matériel	Céfazoline	80-100 mg/kg/ jour en 3 perfusions quotidiennes ou IVSE après une dose de charge de 30mg/Kg en 1 heure
Spondylodiscites infectieuses primitives et secondaires	Céfazoline	80-100 mg/kg/ jour en 3 perfusions quotidiennes ou IVSE après une dose de charge de 30mg/Kg en 1 heure
<b>Infections liées au cathéter (ILC)</b>		
	Céfazoline	80-100 mg/kg/ jour en 3 perfusions quotidiennes ou IVSE après une dose de charge de 30mg/Kg en 1 heure
<b>Bactériémies (hors endocardites et ILC)</b>		
	Céfazoline	80-100 mg/kg/ jour en 3 perfusions quotidiennes ou IVSE après une dose de charge de 30mg/Kg en 1 heure
<b>Infections du SNC ****</b>		
<b>Méningites post-opératoires :</b>		
Antibiothérapie de relais après documentation microbiologique et confirmation d'une infection à staphylocoque sensible.	Plusieurs options thérapeutiques peuvent être discutées. Prendre un avis spécialisé.	
Abcès cérébraux		
Antibiothérapie de relais après documentation microbiologique et confirmation d'une infection à	Plusieurs options thérapeutiques peuvent être discutées. Prendre un avis spécialisé.	

Figure 13 : SPILF propositions d'alternative à l'oxacilline ou la cloxacilline

## Annexe 2 : Place de la céfazoline dans les autres infections à SAMS

staphylocoque sensible.		
<b>Infections cutanées</b>		
Infections du pied diabétique (ostéite exclue et hors choc septique)	Céfazoline Ou Amoxicilline + acide clavulanique	80-100 mg/kg/ jour en 3 perfusions quotidiennes ou IVSE après une dose de charge de 30mg/Kg en 1 heure  50-100 mg/kg/j d'amoxicilline en 3 prises IV ou po sans dépasser 6g /jour
Dermohypodermite staphylococciques	Clindamycine si souche érythro-S Ou Cotrimoxazole Ou Amoxicilline + acide clavulanique Ou Céfazoline	600 mg/8h  800 mg de SMX/ 8-12h  50-100 mg/kg/j d'amoxicilline en 3 prises IV ou po sans dépasser 6g /jour  80-100 mg/kg/ jour en 3 perfusions quotidiennes ou IVSE après une dose de charge de 30mg/Kg en 1 heure
<b>Infections respiratoires basses</b>		
	<i>S. aureus</i> PVL***** -- : Amoxicilline + acide clavulanique Ou Céfazoline  <i>S. aureus</i> PVL + : Céfazoline ET Clindamycine si souche érythro-S OU Linézolide	50-100 mg/kg/j d'amoxicilline en 3 prises IV ou PO  80-100 mg/kg/ jour en 3 perfusions quotidiennes ou IVSE après une dose de charge de 30mg/Kg en 1 heure  80-100 mg/kg/ jour en 3 perfusions quotidiennes ou IVSE après une dose de charge de 30mg/Kg en 1 heure  600mg toutes les 6 à 8heures IV ou PO  600mg toutes les 12 heures IV ou PO
<b>Antibioprophylaxie chirurgicale</b>		
Pose de valve de dérivation interne	Céfazoline	2 g à l'induction

\* Infections probables ou certaines à *Staphylococcus aureus* ou *staphylococcus à coagulase négatif* sensibles aux pénicillines M

\*\* Ce tableau n'indique que les alternatives aux pénicillines M injectables. Le prescripteur devra se référer aux recommandations en vigueur ou à un avis spécialisé pour déterminer si la situation clinique impose le recours à une association d'antibiotiques.

\*\*\* Posologies proposées sur la base d'une fonction rénale normale

\*\*\*\* Voir rationnel « Infections du SNC » ci-dessous

\*\*\*\*\* Toxine de Pantone-Valentine

Figure 14 : SPILF propositions d'alternative à l'oxacilline ou la cloxacilline

## Annexe 3 : Usage en pratique de la céfazoline chez les enfants

### Enfants

Situation clinique	Alternatives proposées	Posologies et modalités d'administration
<b>Infections respiratoires basses de l'enfant</b>		
Pleuropneumopathie à <i>S. aureus</i> méti-S (SASM) statut PVL inconnu ou PVL-	Céfazoline +/- Rifampicine	80 à 100 mg/kg/j en 3 fois ou en perfusion continue après dose de charge de 30 mg/kg +/- 20 mg/kg/j en 2 prises
Pneumonie sévère à <i>S. aureus</i> sécréteur de toxine de Panton et Valentine (PVL+) Méti S	Céfazoline + Clindamycine (1) (1) si souche Ery S  Ou  Céfazoline + Linézolide (hors AMM)	80-100 mg/kg/j en 3 fois ou en perfusion continue après dose de charge de 30 mg/kg 40 mg/kg/j en 3 IVL     80-100 mg/kg/j en 3 fois ou en perfusion continue après dose de charge de 30 mg/kg + 30 mg/kg/j en 2 prises
<b>Endocardites Infectieuses de l'enfant à <i>S. aureus</i> méti S</b>		
Valves natives	Céfazoline	80 à 100 mg/kg/j en 3 fois ou en perfusion continue après dose de charge de 30 mg/kg
Valves prothétiques ou Gore-tex ou Pace-Maker	Céfazoline + Rifampicine	80 à 100 mg/kg/j en 3 fois ou en perfusion continue après dose de charge de 30 mg/kg + 20 mg/kg/j en 2 prises
<b>Infections cutanées de l'enfant</b>		
Epidermolyse aiguë staphylococcique	Amoxicilline / Acide clavulanique  ou  Clindamycine (1) Si souche ery S	80 mg/kg/j IV en 3 inj   40 mg/kg/j en 4 injections
Dermohypodermes bactériennes	Amoxicilline / Acide clavulanique  ou  Clindamycine (1) Si souche ery S	80 mg/kg/j IV en 3 fois   40 mg/kg/j en 4 fois
<b>Bactériémie sur voie veineuse centrale au long cours (type cathéter de nutrition parentérale)</b>		
Bactériémie documentée à <i>S. aureus</i> Méti S	Céfazoline + Rifampicine	80 à 100 mg/kg/j en 3 fois ou en perfusion continue après DC de 30 mg/kg + 20 mg/kg en 2 injections
<b>Infections ostéoarticulaires de l'enfant</b>		
<i>S. aureus</i> Méti S	Céfazoline  Ou  Céfuraxime	80 à 100 mg/kg/j en 3 fois ou en perfusion continue après dose de charge de 30 mg/kg    150 mg/kg/j en 3IVL

Figure 15 : SPILF propositions d'alternative à l'oxacilline ou la cloxacilline

#### Annexe 4 :

##### Le score OMS :

Le score OMS permet de classer les effets indésirables selon leur gravité et donner ainsi une conduite à tenir vis-à-vis du traitement imputable.

La conduite à tenir générale est la suivante :

- Toxicité de grade 1 ou 2 : surveiller.
- Toxicité de grade 3 : arrêter le traitement jusqu' à normalisation et éventuellement réintroduire sous surveillance.
- Toxicité le grade 4 : arrêter et ne jamais réintroduire.

Evénements cliniques	Score OMS Grade I	Score OMS Grade II	Score OMS Grade III	Score OMS Grade IV
Cutanée	Prurit sans éruption	Urticaire localisé	Urticaire généralisée, œdème de Quincke	Anaphylaxie
Hépatique : Transaminases (UI/L)	> 1,25-2,5 N	> 2,5-5 N	> 5-10 N	> 10 N
Rénal : Créatininémie Micromol/L	> 1,25- 2 N	> 2,1-3 N	> 3,1-6 N	> 6 N

Figure 16 : Le score OMS des effets indésirables

## Serment d'Hippocrate

*"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.*

*Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les Hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et mépris si j'y manque".*

---

## Evaluation of efficacy and tolerability of cefazolin for uncomplicated and complicated bacteraemia and bones and joints infections by methicillin-susceptible *Staphylococcus spp* in Centre Hospitalier de la Côte Basque

---

**Background :** In 2016, a Penicillin M shortage has lead the Agence Nationale de sécurité du Médicament (ANSM) and health product to propose cefazolin as a therapeutic alternative for physicians, and no longer resort to penicillin M apart from central nervous system infection. The purpose of this study was to assess efficacy and tolerability of cefazolin for treatment of uncomplicated and complicated bacteraemia or bones and joints infections by methicillin-susceptible *Staphylococcus spp* and to evaluate if its systematic use can lead to antibiotic-resistant strain over methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) or *enterobacteriaceae* of the gut microbiota.

**Methods :** Exhaustive retrospective study of *Staphylococcus spp* cases hospitalized in the Centre Hospitalier de la Côte Basque between january 2015 and july 2017. Patients with bacteraemia and bones and joints infections by methicillin-susceptible *Staphylococcus spp* and who received cefazolin more than 48 hours were included. The primary outcome was the rate of clinical cure at the end of therapy. The secondary outcomes were the evaluation of tolerability of cefazolin and the antibiotic-resistant strain onset as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and extended-spectrum beta-lacatamases *enterobacteriaceae* (ESBL).

**Results :** Fifty-eight patients were included. A MSSA was isolated in 82,8% (48 / 58). The study showed 70,7% of bacteraemia (41 / 58), with 62% of complicated bacteraemia (36 / 58) and 29,3% of bones and joints infections (25 / 58). The clinical cure at the end of therapy was 89,7% (52 / 58). The rate of adverse drug events was 13,8% (8 / 58). Respectively 65,6% (38 / 58) and 63,8% (37 / 58) of patients have got a nasal and rectal swab at the inclusion. No MRSA or ESBL at the end of treatment were detected among patiens who had been tested before cefazolin treatment.

**Conclusion :** Our study shows the efficacy and the safety of cefazolin for treatment of bacteraemia and bones and joints infections by methicillin-susceptible *Staphylococcus spp*. The lack of antibiotic-resistant strains onset needs to be confirmed by another larger study with higher-quality of detection.

**Key-words :** Cefazolin, Bacteraemia, Methicillin-susceptible *Staphylococcus spp*, MRSA and ESBL.

## RESUME :

**Problématique :** En 2016, une pénurie de pénicilline M a conduit l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) à proposer comme alternative thérapeutique pour les professionnels de santé l'utilisation de la céfazoline, et de ne plus avoir recours à la pénicilline M en dehors des infections du système nerveux central. L'objectif de notre étude est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la céfazoline dans les bactériémies simples ou compliquées ou les infections ostéo-articulaires à *Staphylococcus spp* méti-sensible et de déterminer si son usage régulier est à l'origine de sélection de résistances aux antibiotiques sur le SAMS (*Staphylococcus aureus* méti-sensible) et les entérobactéries du microbiote intestinal.

**Matériel et méthodes :** Etude rétrospective, exhaustive, conduite au Centre Hospitalier de la Côte Basque entre janvier 2015 et juillet 2017. Les patients inclus devaient avoir une bactériémie simple ou compliquée ou une infection ostéo-articulaire à *Staphylococcus spp* méti-sensible et avoir reçu au moins 48 heures d'antibiothérapie par céfazoline. Le critère de jugement principal était la guérison clinique à la fin du traitement. Les objectifs secondaires étaient l'évaluation de la tolérance de la céfazoline et la recherche d'une sélection de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) et d'Entérobactérie productrice d'une Bêtalactamase à Spectre Etendu (EBLSE).

**Résultats :** Cinquante-huit patients ont été inclus. Un SAMS était retrouvé dans 82,8% (n=48 / 58) des prélèvements. L'étude rapportait 70,7% de bactériémies (n=41 / 58) parmi lesquelles 62% étaient compliquées (n=36 / 58) et 29,3% d'infections de matériel ostéo-articulaire (n= 15 / 58). Le taux de guérison clinique à la fin du traitement antibiotique était de 89,7% (n=52 / 58). Le taux d'effets indésirables était de 13,8% (n=8 / 58). Respectivement 65,6% (n=38 / 58) et 63,8% (n=37 / 58) des patients ont bénéficié d'un écouvillon nasal et rectal à l'inclusion. Parmi les patients dont les écouvillons d'inclusion n'avaient pas détecté de bactéries multi-résistantes, aucun n'avait un dépistage positif à SARM ou à EBLSE sur le second écouvillon à la fin de l'antibiothérapie.

**Conclusion :** Notre étude confirme l'efficacité et la tolérance de la céfazoline dans les bactériémies simples ou compliquées ou les infections ostéo-articulaires à *Staphylococcus spp* méti-sensible. L'absence de survenue de SARM ou d'EBLSE par méthode d'écouvillonnage dans notre étude, est à confirmer par un autre essai dédié et par des techniques plus avancées.

---

**TITRE EN ANGLAIS :** Evaluation of efficacy and tolerability of cefazolin for uncomplicated or complicated bacteraemia or bones and joints infections by methicillin-susceptible *Staphylococcus ssp* in Centre Hospitalier de la Côte Basque

---

**MOTS-CLES :** Céfazoline, *Staphylococcus spp* méti-sensible, Bactériémie, SARM et EBLSE.