HAL
open science

Analyse comparative des échecs thérapeutiques entre Céfazoline et Oxacilline chez les patients de réanimation traités pour une pneumopathie à Staphylococcus aureus sensible à la méticilline

Juliette Rey

To cite this version:

Juliette Rey. Analyse comparative des échecs thérapeutiques entre Céfazoline et Oxacilline chez les patients de réanimation traités pour une pneumopathie à Staphylococcus aureus sensible à la méticilline. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02087660

HAL Id: dumas-02087660

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02087660

Submitted on 2 Apr 2019

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.

HAL
archives-ouvertes.fr

Analyse comparative des échecs thérapeutiques entre Céfazoline et Oxacilline chez les patients de réanimation traités pour une pneumopathie à Staphylococcus aureus sensible à la méticilline

Juliette Rey

To cite this version:

Juliette Rey. Analyse comparative des échecs thérapeutiques entre Céfazoline et Oxacilline chez les patients de réanimation traités pour une pneumopathie à Staphylococcus aureus sensible à la méticilline. Médecine humaine et pathologie. 2018. <dumas-02087660>

HAL Id: dumas-02087660

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02087660

Submitted on 2 Apr 2019

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 2018 Thèse n°3150

THESE

Pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
Présentée et soutenue publiquement
Le 04 octobre 2018
Par
Juliette REY
Née le 04 mai 1990 à Decazeville (12)

Analyse comparative des échecs thérapeutiques entre Céfazoline et Oxacilline chez les patients de réanimation traités pour une pneumopathie à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline

Directeur de Thèse
Monsieur le Docteur Cédric CARRIE

Rapporteur de thèse
Monsieur le Professeur Charles CAZANAVE

Jury

Monsieur le Professeur Alexandre OUATTARA……Président

Monsieur le Professeur Matthieu BIAIS……..Juge

Monsieur le Professeur Charles CAZANAVE……..Juge

Monsieur le Docteur Louis DE MOLLIENS……Juge

Monsieur le Docteur Cédric CARRIE……..Juge

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Alexandre OUATTARA, Président du Jury

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie pour l'accueil toujours très sympathique que j'ai reçu au sein du SAR 2 de votre part et pour la confiance que vous m'avez accordée depuis mon passage au sein du service de chirurgie cardiaque. Je suis très heureuse de rejoindre vos équipes et j'espère être à la hauteur. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Charles CAZANAVE, Rapporteur de Thèse et Membre du Jury

Vous me faites l'honneur de rapporter et de juger ce travail. Votre expertise en infectiologie est un réel atout pour juger ce manuscrit. Un grand merci pour le temps que vous y avez consacré. Soyez assuré de toute ma reconnaissance et ma considération.

A Monsieur le Professeur Matthieu BIAIS, Membre du Jury

Tu me fais l'honneur de juger ce travail. Je garde un très bon souvenir de mon passage en neurochirurgie, de mes premiers pas en réanimation. Merci pour tes enseignements au lit du malade, riches en pédagogie et toujours dans la bonne humeur. Sois assuré de mon profond respect et de ma sincère considération.

A Monsieur le Docteur Louis de MOLLIENS, Membre du jury

Merci beaucoupe d'accepter de juger ce travail. Bien plus qu'un collègue de travail pour moi, tu es devenu un ami au fil de nos stages en tant que cointernes. J'ai aussi rencontré Solène que j'apprécie énormément. Je suis très flattée de t'avoir au sein de mon jury pour m'accompagner dans ce moment riche en émotions. Sois assuré Louis de mon profond respect et de mon amitié sincère.

A Monsieur le Docteur Cédric CARRIE, Directeur de Thèse et Membre du Jury

Merci Cédric pour ton encadrement et ta confiance. Travailler avec toi est un véritable plaisir. Tu es présent, extrêmement disponible et réconfortant. Ta rigueur et ta recherche de l'excellence sont un

vrai modèle pour moi. Je n'en reviens toujours pas de la rapidité de connexions dans ton cerveau qui force mon admiration ainsi que ta rapidité de travail. Sois assuré de mon profond respect.

A ma famille,

A mes parents, je suis consciente que si je suis là prête à devenir docteur en médecine, dans cette belle spécialité, je vous le dois en grande partie. Si les longues journées passées à travailler sont une des clés pour y arriver, l'environnement que vous m'avez offert est plus qu'essentiel. Merci pour votre immense soutien, pour votre amour, pour votre présence dans les moments décisifs et pour m'avoir autant bichonné toutes ces années (et même pendant quelques moments d'irritabilité). Je vous suis infiniment reconnaissante pour toutes les valeurs que vous m'avez inculquées.

A mes grands parents, vous avez été présents dans tous les moments importants de ma vie. Je garde des souvenirs gravés à jamais de mon enfance à vos côtés et vous êtes toujours là aujourd'hui, pour m'entourer et me soutenir dans tous les évènements importants. Merci pour tout l'amour que vous m'avez donné.

A ma sœur, Popo, le rayon de soleil de la famille. Ta bonne humeur permanente, ta générosité infinie et tes attentions envers toute la famille et tous les gens que tu rencontres sont vraiment des qualités rares et je réalise la chance que j'ai de t'avoir. Merci pour tout le soutien que toi aussi tu m'as apporté pendant toutes ces années et pour m'avoir bichonné à Biarritz cet été.

A mes cousines, Claire et Alice. Quel quatuor de choc nous représentons toutes les quatre et depuis toujours. Je nous vois encore toutes les 4 dans nos robes jaunes sur le port de Capbreton. Le temps a passé mais rien n'a changé, ni la distance, ni nos emplois du temps ne changeront notre attachement toutes les 4 et le bonheur que nous avons à nous retrouver.

A Jean Pascal, nous partageons depuis toujours la passion de la médecine. J'en suis fière et j'en suis heureuse. Je suis sûre que tu seras un des seuls à lire ma thèse en entier. **A Jany**, quel bonheur de te retrouver tous ces étés à Capbreton, je n'oublierai pas tous ces souvenirs partagés en famille. Merci pour ta joie de vivre, tes attentions et tes aventures toujours très bien racontées.

A **Manuela**, la 2ème Rey à avoir choisi cette belle voie. Je suis admirative de ton parcours et très fière de toi. Je suis aussi heureuse de t'avoir à bordeaux et j'ai hâte de t'avoir en stage chez moi même si j'ai l'impression que tu préfères la neurologie à l'anesthésie (mais tu as le temps de changer.)

Aux parents, frères et sœurs d'Antoine, vous avez été vous aussi un socle toutes ces années pour Antoine. Merci de m'avoir accueilli dans votre famille, je suis heureuse de partager la passion pour la médecine avec Xavier, vrai modèle pour son fils. Merci pour tout ce que vous avez fait pour rendre le premier septembre 2018 inoubliable.

A mes amis Anesth donc réa

Mon trio de début d'internat, Rabia, Hélène et Nicolas. Je n'oublierai jamais ce premier semestre où nous avons faits nos premiers pas en tant que bébés anesthésistes, maladroits, timides, un peu perdus au milieu de toutes ses drogues. Je n'oublierai pas notre apéro « brèches dure mériennes ».

Rabia, je suis très heureuse de continuer la suite à tes côtés en réa cardiaque. Comme je t'ai toujours dit ton intelligence et ta rapidité de travail sont un vrai stimulis et modèle pour moi. Profite bien de ton tour du monde et on se retrouve pour nos petits dej biscotte au cardio.

D'Jacob's, quel bonheur d'avoir fait toute cette partie d'internat à tes côtés. Je t'ai apprécié dès les premières secondes, surement la sympathie de ton côté breton. Les visites sans toi marshall ne seront plus les mêmes. Je te souhaite beaucoup de bonheur avec la belle famille que tu es en train de créer avec Jean Bapt que j'apprécié énormément (comme 99,9 % des gens qui le connaissent).

Nicolas, ah tu étais un vrai parisien quand tu es arrivé ! Et on a découvert ton attrait pour la campagne et la détente du sud ouest. J'espère travailler à tes côtés dans un futur proche. Sinon on pourra toujours débattre de nos vies dans ma véranda au Cock and Bull.

Maximus, quel bonheur de travailler avec quelqu'un comme toi. Serviable, travailleur et tellement drôle. Je ne t'en veux même pas pour l'énorme traffic d'externe que tu as organisé pendant tout ton internat où toutes les belles externes travailleuses et dynamiques étaient dans ton secteur pendant que tous tes cointernes se partageaient les boulets. J'espère travailler à tes côtés un jour.

Un grand merci à tous les specimens de ma promo que j'ai énormément apprécié malgré les moqueries incessantes sur mon accent aveyronnais : A **Cécile** notre super cagole niçoise, à **Kheir et Yassin** pour l'ambiance qu'ils mettent partout où ils passent (vous faites vraiment la paire), à **Eva** que

je repère partout au CHU avec son sac bleu de rideuse (c'est toujours un grand plaisir de papoter avec toi), à **Delphine** que je regrette de n'avoir pas plus connu car ça vaut vraiment le détour, aux gars **Philippe, Pierre, Julien, Quentin, Joris** pour votre humour, à **Marianne, à Deborah**. Vraiment merci à tous pour votre simplicité et votre bonne humeur permanente.

Un petit mot à tous ceux que j'ai eu plaisir à cotoyer dans les promos du dessus et du dessous. **Nicolas P** (merci encore pour ce que tu as fait pour moi), **Laura, Emilie, Guillaume, Emeline, Stephanie, Typhaine, Joffrey, Jonhatan, Eloise, Julien** (mon meilleur externe),… A **Pierre L et Thibaut**, quel semestre à vos côtés ! J'ai hâte de vous retrouver au cardio.

A tous ceux que j'ai cotoyé et aux côtés de qui j'ai adoré apprendre.

A l'équipe du cardio qui m'a fait aimer cette spécialité et donné envi de venir les rejoindre pour la suite. A Alain C, Alain R, Bruno, Hamide, Karine, Youssef, à toute l'équipe paramédicale que j'ai rencontré là bas et beaucoup apprécié (Anne Laure, Marie, Mélissa, Charlotte, Alice et tant d'autres…). A John que j'ai particulièrement hâte de retrouver, je n'oublierai pas notre fameuse CEC en duo qui a occupé notre nuit.

A l'équipe du déchocage, où j'ai adoré prendre des gardes tout au long de l'internat, pas seulement pour l'intérêt pédagogique mais aussi pour l'équipe qui y est. Merci à Laurent, Marie et Pierre Emmanuel, Barbara, Antoine quel bonheur de bosser avec vous.

A l'équipe de la réanimation chirurgicale que j'ai toujours un grand plaisir à recroiser. Merci pour votre encadrement sur mes premières gardes séniorisées et pour votre confiance. Mélanie, notre maman à tous, merci pour nous avoir accompagné sur les premières gardes, tu es toujours bienveillante à l'égard de tout le monde.

A l'équipe d'orthopédie avec qui j'ai beaucoup aimé travailler tout le long de mon internat. (Lucie, Adélaide, Benoit, Cécile, Didier…)

A l'équipe de Bayonne tant à l'équipe médicale et paramédicale. Vous avez vécu avec moi deux moments forts de ma vie ce semestre, merci de m'avoir soutenu et d'avoir été si attentionné. Je me plais beaucoup à travailler dans votre équipe. Merci à mes cointernes Anne Iris, Marine, Alexis et Louis pour m'avoir laissé du temps pour rédiger ma thèse et merci pour votre bonne humeur.

A mes amis d'externat,

Marie, ça a été dur de couper le cordon avec toi Marie, et pas que d'un point de vu administratif. Nos vies ont pris des chemins différents alors que nous avons tout fait ensemble depuis le début. C'est sûr que la réanimation et la médecine de campagne n'ont pas beaucoup de points communs. Depuis toujours tu es un modèle de courage, tu as une volonté de fer et rien ne t'arrête. Tu as confirmé ça par ton choix de vie. Je suis fière de toi et heureuse de tous ces moments partagés avec toi.

Oliii, malgré la distance et le temps rien ne change à chaque fois que je te revois. On se voit et ça repart comme si hier encore on était sur l'île du Ramier en train de faire les 400 coups. Aussi proches dans les moments difficile de l'externat que dans les meilleures soirées, ces années d'externat à tes côtés ont été inoubliables et je sais que notre amitié va durer de longues très longues années même..

Hugo Didi, ta bonne humeur, ton humour sans faille et ta sérénité ont été précieux pendant ces années de dur labeur. J'ai été heureuse de t'avoir pendant tous ces moments qu'ils soient de rigolade (on n'oubliera pas tes performances en P2), sportif (même si tu es toujours aussi agaçant en sport) ou sérieux (team sous colleur). Merci pour tout Didi.

Sarah, Alex, Mathieu, je suis heureuse d'avoir partagé tous ces bons moments avec vous.

A mes belles découvertes bordelaises,

Laura, tu es l'une de mes plus belles découvertes bordelaises. J'aime ton côté original et atypique, même si nous n'aimons pas les mêmes films au cinéma et que nous ne lisons pas les mêmes livres. Que ce soit sur les pistes de ski, sur les quais de Bordeaux lors de nos footing, dans un bar bordelais à refaire le monde, les moments passés avec toi sont un grand bol d'air frais pour moi.

Manos, ma petite cassos, une belle rencontre au bloc opératoire de Pau, où déjà tu chambrais les anesthésistes alors que tu faisais tout juste tes premières incisions. Manos c'est simple je t'ai apprécié à la première seconde : ton humour, tes yeux pétillants, et ta simplicité sont des qualités que j'ai desuite adoré. A Simon, une belle découverte grâce à toi. Soyez heureux tous les trois.

Pauquetos, « on n'est pas bien payé mais qu'est ce qu'on se lole », tu n'es certes pas une référence avec tes expressions de cassos médocaine, tu n'es pas non plus une référence musicale, mais une très bonne référence en terme de générosité et d'attentions envers tes amis. Merci pour ton amitié

fidèle et durable j'en suis sure. Je vous souhaite une belle vie remplie de bonheur avec Maxence, un beau mariage à venir dans quelques heures…

Florent, même si parfois tu me donnes la migraine, même si j'ai souvent envi de te perfuser une seringue de propofol en continu, les souvenirs des moments passés en ta compagnie sont juste incroyables. Avec toi ça déménage, on ne s'ennuie jamais, des calanques Marseillaises à clubber sur le catamaran, aux pistes de Val thorens à tracer pour descendre la piste en moins de 6 minutes… Merci pour ta bonne humeur et ton amitié fidèle.

Clément, quelle belle découverte à l'internat de Périgueux.. Bien que pas le dernier pour faire la fête, ton calme et ta sérénité sont essentiels dans notre bande de déjanté. Tu sais entretenir les amitiés avec tous les gens que tu rencontres, j'espère qu'il en sera de même pour nous deux.

Sophie R, je ne garde que d'excellents souvenirs en ta compagnie (ski, minicup, Dublin). J'aime ta joie de vivre, ton humour et les accents terribles que tu peux prendre parfois…

Aux amis Périgourdins d'Antoine, j'ai été ravi de tous vous rencontrer grâce à Antoine vous êtes vraiment géniaux !!
A la team des 21010 les neurologues, j'ai été ravie de faire votre connaissance même si vous râlez un peu contre les anesthésistes et les déchoqueurs je vous pardonne tout aujourd'hui.

A mes amis d'enfance : Marion, Simon, Thibaut, Jenny, Pascaline, Mylène et Jess qui ne m'ont pas boudé et qui ont su garder notre amitié malgré ces années de médecine pas toujours joignable, pas toujours dispo pour partager des moments, souvent de garde ou dans les livres. Quel bonheur de partager encore une belle amitié avec vous après toutes ces années. Vous êtes toujours là et malgré l'éloignement (Singapour, Nice, Montpell...) et nos voies différentes notre amitié est là toujours intacte et rien ne change à chacune de nos retrouvailles. Je suis heureuse de vous avoir dans ma vie.

Antoine, tu sais déjà tout. J'ai toujours eu l'œil et je ne me suis pas trompée quand je t'ai repéré il y a 10 ans dans les amphithéatres. Je suis fière et heureuse d'avoir concrétisé cet été cette magnifique relation. La plus belle rencontre de ma vie c'est bien toi.

TABLE DES MATIERES

Index des figures……10

Index des tableaux……11

Résumé……12

Abstract……13

Abréviations……14

INTRODUCTION……15

1. Les pneumopathies à staphylococcus aureus méticilline sensible (SAMS) en réanimation……15
   - 1.1 Morbi-mortalité des pneumopathies en réanimation……15
   - 1.2 Particularités des pneumopathies à SAMS……16
     - 1.2.1 Incidence et facteurs de risque……16
     - 1.2.2 Morbi mortalité du SAMS…… 17
     - 1.2.3 Mécanismes de résistance aux antibiotiques……18
   - 1.3 Principes de prise en charge des pneumopathies à SAMS……20
     - 1.3.1 Traitement préventif ……20
     - 1.3.2 Traitement curatif ……21
       - 1.3.2.1 Traitement probabiliste……22
       - 1.3.2.2 Traitement adapté……25
2. Controverses sur l'efficacité et la tolérance de la Céfazoline en réanimation……27
   - 2.1 CMI et effet inoculum……27
   - 2.2 Optimisation PK/PD et sous dosage en réanimation……30
   - 2.3 Profil de tolérance……35
3. Rationnel et hypothèses……37
4. Objectifs de l'étude……37

MATERIEL ET METHODE……38
1. Schéma d'étude ……38
2. Population……38
3. Acquisition des données……39
4. Critère de jugement……40
5. Analyse statistique……41
RESULTATS……42
1. Population……42
2. Analyse des échecs thérapeutiques……47
DISCUSSION……50
CONCLUSION……56
Références……57
Serment d'Hippocrate……67

-

INDEX DES FIGURES

Figure 1 : Vagues d'émergence de résistance de SA…….19

Figure 2 Particularités pharmacocinétiques en réanimation…….31

Figure 3 : Représentation des concentrations libres de Céfazoline (µg/ml) par quartile de clairance de créatinine Cr_{CL} (ml/min) ……..……33

Figure 4 : Diagramme de flux……43

Figure 5 : Répartition des groupes de traitement en fonction du temps……..……45

Figure 6 : Répartition des taux d'échec thérapeutique au cours du temps……45

Figure 7 : Répartition des échecs thérapeutiques selon le service de réanimation ……..……46

Figure 8 : Analyse univariée de la durée avant échec stratifiée selon le groupe de traitement……..49

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1. Principaux traitements anti staphylococciques…….21

Tableau 2. Tableau de synthèse des alternatives aux pénicillines M dans un contexte de rupture de stock, chez l'adulte…….25

Tableau 3. Corrélation entre la CMI à la Céfazoline et la taille d'inoculum sur 98 souches [D'après Nannini (73)]……..28

Tableau 4. Caractéristiques de la population…….33

Tableau 5. Pourcentage d'obtention des objectifs PK/PD selon différentes valeurs de CMI et de Cr_{CL} …….34

Tableau 6. Principales caractéristiques des patients selon le traitement…….44

Tableau 7. Critères de jugement des pneumopathies à SAMS selon le groupe de traitement…….48

Tableau 8. Variables associées à l'échec thérapeutique en analyse multivariée……..48

RESUME

INTRODUCTION : Le *Staphylococcus aureus* méticillino-sensible (SAMS) est l'un des agents pathogènes les plus fréquemment incriminés dans les pneumopathies en réanimation. Depuis la rupture de stock de l'oxacilline, la céfazoline est l'antibiotique recommandée pour les infections à SAMS, mais la non-infériorité de la céfazoline reste à démontrer chez les patients de réanimation. Un inoculum important peut être responsable d'une réduction significative de la sensibilité à la céfazoline, fréquemment responsable d'un sous-dosage notamment en cas d'augmentation de la clairance rénale (ACR). Les objectifs de cette étude étaient de comparer l'efficacité de la céfazoline et de l'oxacilline pour le traitement des pneumopathies à SAMS en réanimation et d'identifier les facteurs de risque d'échec.

MATERIEL ET METHODE : Au cours d'un période de 5 ans, les patients présentant une pneumopathie à SAMS traités par oxacilline ou céfazoline après moins de 5 jours d'antibiothérapie probabiliste étaient inclus de manière rétrospective dans les réanimations médico-chirurgicales du CHU de Bordeaux. Le critère de jugement principal était la survenue d'un échec thérapeutique, défini par la persistance ou l'aggravation des signes de pneumopathie en cours de traitement justifiant une escalade thérapeutique ou la récidive d'une pneumopathie à SAMS (à taux significatif) justifiant une reprise d'antibiothérapie dans les 15 jours suivant l'arrêt des antibiotiques. Les facteurs associés à l' échec thérapeutique étaient recherchés en analyse uni et multivariée selon un modèle de régression logistique.

RESULTATS : 127 patients ont été inclus ; 23 % ont présenté un échec clinique . Le taux d'échec thérapeutique n'était pas statistiquement différent entre les patients traités par oxacilline et céfazoline (22 vs. 24 % p=0,78). L'échec thérapeutique était associé à une augmentation des durées de ventilation et d'hospitalisation, sans différence de mortalité. Les facteurs de risque d'échec thérapeutique étaient la présence d'une ACR supérieure à 130 ml/min/1,73m^2 . La dose d'antibiotique ou la taille d'inoculum ($\geq 10^7$ UFC/ml) n'étaient pas statistiquement associés à l'échec thérapeutique.

DISCUSSION : Le taux d'échec thérapeutique n'est pas différent entre oxacilline ou céfazoline dans les pneumopathies de réanimation à SAMS. L'influence de l'effet inoculum n'est pas démontrée. L'ACR est un des facteurs principaux associés à l'échec thérapeutique dans les deux groupes. La nécessité d'augmenter les posologies chez les patients présentant une ACR et une pneumopathie à fort inoculum reste à démontrer.

ABSTRACT

INTRODUCTION : In the intensive care setting, Methicillin-susceptible Staphylococcus aureus (MSSA) is one of the most common pathogen involved in respiratory tract infections. Since the recent shortage of oxacillin, cefazolin is now the preferential antimicrobial agent prescribed for MSSA infections, but the non-inferiority of cefazolin remains to be documented in critically ill patients. Several concerns about an inoculum effect could be responsible for cefazolin underexposure, especially in patients with augmented renal clearance (ARC). The objective of this study was to compare the efficacy of cefazolin and oxacillin as appropriate antibiotic therapy in critically ill patients with MSSA-pneumonia and to identify factors associated with therapeutic failure.

METHODS : Over a 5-year period, in the intensive care units in Bordeaux, patients who presented a pneumonia due to MSSA treated by oxacillin or cefazolin with less than 5 days of empirical antimicrobial therapy were included retrospectively. The main outcome was the rate of therapeutic failure defined by an impaired clinical response with a need for escalating antibiotics or a new pulmonary infection (with MSSA growing at a significant concentration) needing the resumption of antibiotic therapy within 15 days after end-of-treatment. Factors associated with therapeutic failure were analyzed with an univariate and multivariate analysis with a logistic regression.

RESULTS : 127 patients were included. The overall therapeutic failure rate was 23%. The therapeutic failure rate was not statistically different between oxacillin-treated patients and cefazolin-treated patients (22 vs. 24%, $p = 0.78$). Patients experiencing therapeutic failure were more likely to have a longer median duration of mechanical ventilation, ICU or hospital length of stay, without statistical difference in the mortality rate. Factors associated with therapeutic failure were ARC > 130 ml/min/1,73m^2. Daily dose, high inoculum ($\geq 10^7$ CFU/ml) were not associated with therapeutic failure.

DISCUSSION : After adjusting for multiple confounders, our study suggests that cefazolin is no worse than oxacillin for the treatment of MSSA-pneumonia in critically ill patients. . The inoculum effect was not documented. ARC remains a major factor associated with the important rate of therapeutic failure.

ABREVIATIONS

- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
- APACHE : Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
- ARC : Augmentation de la Clairance rénale
- BLSE : Beta lactamase à spectre élargi
- BPCO : Broncho pneumopathie chronique obstructive
- C1G : Céphalosporine de 1ère génération
- C2G : Céphalosporine de 2ème génération
- C3G : Céphalosporine de 3ème génération
- CKD-EPI : Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration
- CLSI : Clinical Laboratory Standard Institute
- CMI : Concentration Minimale Inhibitrice
- DFG : Débit de filtration glomérulaire
- ECBC : Examen cyto bactériologique des crachats
- EI : Endocardite infectieuse
- ELF : Epithelial lining fluid
- ESC : European Society of Cardiology
- GISA : Staphylococcus Aureus de sensibilité intermédiaire aux glycopeptides
- GPIP : Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique
- IGS2 : Index de Gravité Simplifie
- IOA : Infection ostéo articulaire
- IV : Intraveineuse
- LBA : Liquide Broncho Alvéolaire
- MDRD : Modification of diet in Renal disease
- Minimum Inhibitory Concentration : MIC
- MODSA : Modifier Staphylococcus Aureus
- MSSA : Methicillin-susceptible Staphylococcus aureus
- OR : Odds ratio
- PAC : Pneumopathie aigue communautaire
- PAVM : Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique
- PK/PD : Pharmacocinétique/pharmacodynamique
- PLP2a : Protéine de Liaison à la Pénicilline Additionnelle
- QI : Quotient Inhibiteur
- RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
- RFE : Recommandations Formalisées d'Experts
- SA : Staphylococcus Aureus
- SAMS : SA sensible à la méthicilline
- SARM : SA résistant à la méthicilline
- SOFA : Sepsis related Organ Failure Assessment
- SPILF : Société de pathologie infectieuse de langue française
- SFAR : Société Française d'Anesthésie Réanimation
- TP : Taux de Prothrombine
- VISA : SA de sensibilité intermédiaire à la Vancomycine

INTRODUCTION

1. Les pneumopathies *à Staphylococcus Aureus* sensible à la méthcilline (SAMS) en réanimation

1.1 Morbi-mortalité des pneumopathies en réanimation

Les pneumopathies recensées en réanimations regroupent les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM), les pneumopathies aigues communautaires (PAC) sévères et les pneumopathies d'inhalation. C'est une problématique quotidienne en réanimation puisque la PAVM est l'infection la plus fréquemment développée en réanimation avec un taux variant entre 25 et 50 % et 10 % des patients hospitalisés pour une PAC nécessitent une prise en charge en réanimation (1–4).

Ces pneumopathies engendrent une surmortalité avec un taux de décès entre 20 % et 55 % pour les PAVM, estimé entre 11 et 40 % pour les PAC. Les PAVM augmentent la morbidité, la durée de ventilation mécanique, la durée de séjour en réanimation et de séjour hospitalier et engendrent un réel surcoût hospitalier (1,5).

L'échec thérapeutique du traitement des PAVM est associé à une augmentation de la durée de ventilation mécanique, de la durée de séjour, de la durée d'antibiothérapie, de la survenue de résistance (6). D'autres études montrent une surmortalité liée à une antibiothérapie inadéquate sur les PAVM et une surmortalité en cas d'échec thérapeutique (7–10).

Les facteurs de risque d'échec de traitement PAVM sont nombreux. Les plus fréquents peuvent être liés (8,10–12) :

- Au non-contrôle de la source : bactériémie, foyer profond (abcès pulmonaire, pleurésie non drainée) et/ou foyers infectieux secondaires
- A une antibiothérapie inadaptée : spectre trop étroit ou posologie insuffisante (augmentation du volume de distribution ou de la clairance rénale)
- Au terrain du malade : immunodépression, l'âge, les comorbidités.
- A la bactérie : mutation ou transmission de résistances acquises.

1.2 Particularité des pneumopathies à SAMS

1.2.1 Incidence et facteurs de risque

Le SAMS est l'une des bactéries la plus isolée impliqué dans les PAVM avec un taux variant entre 16 et 33 % (2,13,14). Il est le premier germe, atteignant 44 % des PAVM dans les réanimations traumatologiques. (15,16) Si le SAMS est peu représenté dans les PAC en réanimation (≤5%) (17), il est l'une des trois principales bactéries incriminée dans les pneumopathies d'inhalation aux côtés des streptocoques et des bacilles à Gram négatif (18,19).

Le *Staphylococcus aureus* (SA) est un cocci à Gram positif dont le réservoir naturel est l'homme. C'est une bactérie commensale de la peau et des muqueuses présentes fréquemment, chez 30 % des patients. Il est retrouvé surtout dans la muqueuse nasale, pharyngée et du périnée. (20) La colonisation à SA, la présence de plusieurs comorbidités (corticothérapie, BPCO, chirurgie, diabète,…) et le coma sont ainsi les principaux facteurs de risque de pneumopathie à SAMS. (21–23) Il est déjà depuis longtemps constaté une population de réanimation particulièrement à risque qui sont les traumatisés crâniens avec un taux de pneumopathie à SAMS avoisinant les 20 à 25 %. Les hypothèses de prédisposition à ces pneumopathies seraient d'abord la fréquence accrue de colonisation à SA en lien possiblement avec la prise en charge de ces patients (hypothermie, sédation profonde…) mais aussi une altération spécifique des défenses des voies respiratoires et le taux important d'inhalation dans ce contexte. (23,24)

L'impact du *SA* résistant à la méticilline (SARM) dans les établissements de santé et en réanimation en France est évalué annuellement par le Réseau BMR-Raisin et REA-Raisin. Les derniers résultats de 2016 retrouvent une diminution nette de la densité d'incidence (DI) globale évaluée à 0,75 en réanimation ce qui représente une diminution globale de 70 % pour la réanimation en comparaison à 2002. Le SA est impliqué dans 13,5 % des infections nosocomiales. Parmi ces infections à SA, 15,2 sont à SARM contre 47,5 % en 2005 (25). On constate donc une très nette régression du SARM en réanimation, que ce soit pour les pneumopathies ou toute infection confondue en lien avec l'impact positif des actions de prévention. Le SARM est plus représenté dans les pneumopathies nosocomiales tardives alors que le SAMS est plus fréquent dans les pneumopathies précoces.

1.2.2 Morbi mortalité du SAMS

La mortalité liée aux pneumopathies à SAMS est variable selon les études ; estimée entre et 7 et 56 %. Malgré cette variabilité, la grande partie des études récentes trouve un taux important, entre 29 % et 40 % de mortalité en lien avec le SAMS. (26) Malgré ce taux élevé de mortalité, les études comparant la mortalité des PAVM en fonction de la bactérie ne montrent pas une surmortalité en lien avec le SAMS comparé aux autres bactéries. (27,28) Dans l'étude de Rincon, s'intéressant aux PAVM chez les traumatisés crâniens, il n'est pas retrouvé de surmortalité en lien avec le SA comparé aux autres bactéries. (29) Seuls certains pathogènes à haut risque sont probablement responsables d'une surmortalité (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*…) en lien surtout avec leur profil de résistance ou leur virulence et/ou leur terrain de survenue (30,31) De la même manière, la majorité des études semble retrouver une surmortalité avec le SA résistant à la méthicilline (SARM) en comparaison au SAMS ; néanmoins après analyse multivariée et appariement sur les facteurs confondant, le SARM n'est plus trouvé comme un facteur de risque indépendant de mortalité. (26,32) Le pronostic aggravé avec le SARM semble donc davantage lié au le terrain qu'à la bactérie en elle-même (patients plus âgés, plus souvent immunodéprimés et avec plus de comorbidités) (6,20).

Le SA est fréquemment impliqué dans des PAVM bactériémiques. Dans l'étude de Kemal *et al*. les PAVM non bactériémiques étaient comparées aux PAVM bactériémiques. 22,4 % des PAVM bactériémiques étaient dues à SAMS. Cette étude montre, comme nombreuses études une surmortalité en lien avec la bactériémie (33).

Dans une étude récente de Carrié *et al*. évaluant les échecs de traitements de PAVM en réanimation chirurgicale, 26 % des patients présentaient un échec thérapeutique. Plus du tiers (44 %) de ces échecs concernaient les PAVM à SAMS (15). Le taux d'échec thérapeutique constaté était élevé (25,3 %) des PAVM à SA. Une autre étude de Zahar dénombre un taux de récidive de PAVM à SAMS après traitement adapté de 13,8 % et un taux de surinfection de 3 % (32). Il existe donc une différence de taux d'échecs entre les études, probablement en lien avec les caractéristiques d'admission des patients. Dans l'étude de Zahar les patients étaient à 80 % des patients de réanimation médicale alors que l'étude de Carrie concernait des patients traumatisés crâniens, population fréquemment touchés par des phénomènes d'augmentation de clairance rénale (ACR) et de sous dosage en antibiotiques (15).

1.2.3. Mécanismes de résistance aux antibiotiques

La résistance du SA aux β-lactamines est essentiellement de deux types.

- La première est une résistance extrinsèque par production de β-lactamases hydrolysant le cycle β-lactame des pénicillines. C'est un mode fréquent de résistance (80 à 90 %) expliquant la résistance aux pénicillines A, G aux carboxypénicillines et aux uréidopénicillines. Les inhibiteurs des β-lactamases permettent de restaurer l'efficacité des β-lactamines. Un gène connu, le gène *blaZ* est souvent incriminé dans cette synthèse de pénicillinase (34).
- La seconde est une résistance intrinsèque par production d'une protéine de liaison à la pénicilline additionnelle : la PLP2a. Cette synthèse de PLP2a a une moins bonne affinité pour la méthicilline et est à l'origine de la résistance à la méticilline (35). C'est un gène chromosomique (*mecA*) qui code pour la PLP2a.

Moins fréquentes, il existe des souches de SA de résistance intermédiaire à la méticilline. Il existe notamment les souches de type modified SA (MODSA) qui par modification de PLP autres que la PLP2a présente une résistance homogène de bas niveau à l'oxacilline (34). Enfin certaines souches de SA par une hyperproduction de pénicillinases ou par la production de méticillinase confèrent une autre résistance du SA à la méticilline (34).

Des souches de bactéries résistantes aux glycopeptides sont survenues dans les suites de l'utilisation intensive des glycopeptides, seule alternative dans le passé au SARM. D'abord décrites au Japon les souches de SA de sensibilité intermédiaire aux glycopeptides (GISA) ont été isolées dans le monde entier et les souches de SA de sensibilité intermédiaire à la vancomycine (VISA) ont été isolées ensuite. (36) L'usage de glycopeptides intensif mais aussi de β-lactamines et de fluoroquinolones seraient à l'origine de ces souches de GISA.

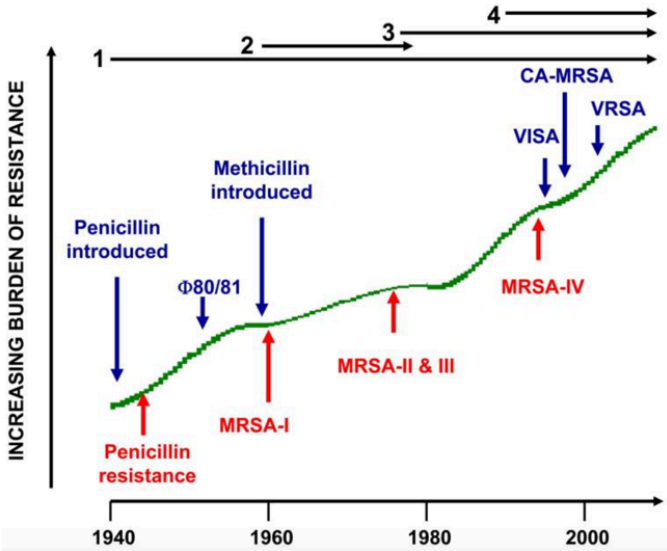
Plus récemment des souches de SARM sont décrites dans un population communautaire, chez une population en bonne santé. Ces SARM communautaires émergent mondialement et sont à l'origine d'une véritable épidémie aux Etats Unis. Ces souches sont virulentes et associées à des pneumonies nécrosantes sévères. (37)

Bien que très rare, certaines souches de SA, le plus souvent des SAMS, sont capables de produire des

facteurs de virulence particulier. C'est le cas de la leucocidine de Panton Valentine. Cette toxine est responsable d'une pneumonie nécrosante communautaire staphylococcique caractérisée par des hémoptysies, des infiltrats alvéolares multilobaires et une leucopénie mais surtout connue pour sa gravité avec une moratlité avoisinant les 75 % en lien avec un état de choc ou un syndrome de détresse respiratoire aigue. (38)

Les vagues de résistance du SA sont résumées dans la **figure 1**. (37)

Figure 1. Vagues d'émergence de résistance de SA (37)



Même si l'étude des SARM ne fait pas l'objet de ce travail, cet historique de vagues d'émergence de résistants au cours du temps nous rappelle l'intêret d'un usage raisonné des anti staphylococciques.

Le SAMS est l'une des bactéries les plus fréquemment rencontrées dans les PAVM et les pneumopathies d'inhalation. La morbi-mortalité des pneumopathies est importante en réanimation et elle est largement majorée par un échec du traitement antiinfectieux. Les échecs thérapeutiques et les récidives de pneumopathie à SAMS sont fréquents et les facteurs de risque d'échec sont plus nombreux en réanimation. Dans ce contexte, l'enjeu d'un traitement efficace est majeur.

1.3. Principes du traitement des pneumopathies à SAMS

1.3.1 Traitement préventif

Diminuer l'incidence des PAVM par des mesures préventives est un enjeu important en réanimation. La diminution des micro inhalations passe par la vérification régulière de la pression du ballonnet de la sonde endotrachéale, la réalisation d'aspirations sous glottique avec sonde endotrachéale adaptée, le positionnement de la tête de lit à plus de 30 degré, la préférence pour une voie orotrachéale pour l'intubation. (39–41) Les moyens visant à diminuer les doses, durées de sédations et à favoriser le sevrage respiratoire (protocoles de sédation, épreuves de sevrage respiratoire…), de même que favoriser le recours à une ventilation non invasive pour éviter l'intubation ont montré leur preuve dans la prévention des PAVM. (42,43) L'intérêt d'une nutrition entérale précoce dans les 48 premières heures a montré son impact dans la réduction des PAVM. (44,45) Les recommandations récentes de la Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR) statuent sur l'importance de stratégie multimodale de prévention des PAVM afin d'en diminuer l'incidence et la morbi-mortalité. (46)

La transmission du SA serait davantage manu portée que par voie aérienne et l'utilisation régulière de solution hydro alcoolique a un impact dans la réduction de du taux de SARM. (47)

Le portage de SA étant un facteur de risque identifié de pneumopathie à SA, la question de la décontamination semble licite. Si la décontamination orale par les bains de bouche d'antiseptique n'a pas montré de différence en termes de mortalité, les études retrouvent une diminution de la survenue de PAVM. (48) La Chlorhexidine semble être une alternative satisfaisante en ce qui concerne les Cocci gram positif puisqu'ils semblent être les plus sensibles à l'effet de la Chlorhexidine. (49) Les deux agents les plus souvent utilisés pour la décontamination cutanée et nasale sont respectivement la Chlorhexidine et la mupirocine. Ils ont montré une efficacité, utilisés conjointement dans la réduction de la colonisation à SARM. (50) La mupirocine n'a pas montré de preuve dans la diminution des infections nosocomiales à SA malgré cette réduction de portage. (51,52)

1.3.2 Traitement curatif des pneumopathies à SAMS

Les traitements anti staphylococciques sont résumés dans le tableau suivant. **Tableau 1** (20)

Tableau 1. Principaux traitements antistaphylococciques (20)

	Spectre	Voies	Pharmacocynétique, Administration	Toxicité
Bêta-lactamines				
Oxacilline Cloxacilline	= référence sur SASM	IV, IM *per os*	AB temps dépendant Administration discontinue (x1 à 4/j) Continue possible pour certaine Pas de dosage	Réactions allergiques Néphropathies immunoallergiques
Céphalosporine, penems	SASM	IV		Réactions allergiques
Glycopeptides			AB temps dépendant avec effet persistant	Toxicité rénale, hématologique, auditive, digestive
Vancomycine	SARM	IV	Administration discontinue x 2 / j; continue possible Dosage et adaptation de dose nécessaires	
Teicoplanine		IV, IM		
Aminosides			AB concentration dépendant avec effet post antibiotique	
Gentamicine	SASM +/- SARM	IV, IM	Administration discontinue x 1/j Administration uni quotidienne possible Dosage et adaptation de dose souhaitables	Toxicité rénale et cochléovestibulaire
Lincosamides		IV, IM,	AB temps dépendant	Troubles digestifs, colite pseudo-membraneuse, réactions allergiques
Lincomycine	SA	*per os*	Administration discontinue x 2 à 3/j	
Clindamycine		IV, IM		
Fluoroquinolones	SAMS	IV et *per os*	AB concentration dépendant avec effet post antibiotique Administration discontinue x 1 à 2/j Pas de dosage	Troubles digestifs, tendinopathies, photosensibilisation, cytolyse hépatique
Divers				
A. Fusidique	SA	IV, *per os*	Administration discontinue x 1 à 3/j	Troubles digestifs et hépatiques, réaction allergique cutanée, veinite.
Rifampicine	SA	IV, *per os*	Administration discontinue x 2/j	Hépatotoxicité, accidents d'hyper sensibilité, Troubles digestifs Interférences médicamenteuses
Fosfomycine	SAMS et SAMR,	IV	Administration discontinue x 2 à 3/j	Veinite, apport sodé (1 g/1 g de fosfomycine)
Cotrimoxazole	SAMS et SAMR	IV ; *per os*	Administration discontinue x 2 /j	Troubles immuno-allergiques, cutanés, digestifs, hématologiques
Oxazolidinones	SAMR	IV et *per os*	AB temps dépendant	Céphalées, troubles digestifs, thrombopénie
Linézolide	Staphylocoque coagulase négative		Administration discontinue x 1/j	anémie

SAMS : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline, Strepto : streptocoque, *S. pneumoniae* : *Streptococcus pneumoniae*, péni-S : sensible à la pénicilline, IV : intra-veineux, IM : intra-musculaire, SAMR : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline, AB : antibiotique.

1.3.2.1 Antibiothérapie probabiliste

Devant une pneumopathie sévère en réanimation, les antibiothérapies initiales sont le plus souvent probabilistes.

Les schémas thérapeutiques suggérés sont résumés dans les Recommandations Formalisées d'Experts (RFE) de 2017. (46)

- Dans le cas d'une PAVM précoce (< 5 jours), en l'absence de choc septique ou facteurs de risque de BMR, le choix thérapeutique recommandé se porte sur l'amoxicilline/acide clavulanique ou une céphalosporine de 3ème génération (C3G).
- En cas de forme sévère avec choc septique, la gentamycine est recommandé en association.
- En cas seulement de facteurs de risque de SARM, de la vancomycine ou du linézolide est recommandé en plus.

Les schémas thérapeutiques indiqués dans les PAC sévères nécessitant une hospitalisation en réanimation doivent cibler le Streptococcus pneumonie (germe le plus fréquent) mais aussi les germes intracellulaires, ainsi une association C3G (céfotaxime ou ceftriaxone) associé à un macrolide IV ou de la lévofloxacine est recommandée. (53)

Des études se sont posées la question : « Est-ce que toutes les β-lactamines sont de bons anti-staphylococciques ? ».

- **Problématique des céphalosporines de 3ème génération**

Il n'est plus recommandé depuis 2013 de tester la sensibilité du SAMS face à l'ensemble des β-lactamines d'après les recommandations du Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI) devant la faible prévalence de résistance du SAMS à la céfazoline et à la ceftriaxone. Les sensibilités à la céfazoline et à la ceftriaxone sont donc déduites de la CMI à la cefoxitine . (54) Néanmoins, une étude récente remet en question cette déduction de sensibilité concernant la ceftriaxone, montrant un taux conséquent (entre 2,6 et 15,5 %) de sensibilité intermédiaire à la ceftriaxone. (55)

On retrouve les limites des C3G dans une étude de Paul et coll. où les céphalosporines de 1ère génération (C1G) (céfazoline), les céphalosporines de 2ème génération (C2G) (céfuroxime) et les C3G

parentérales (ceftriaxone et céfotaxime) étaient évaluées dans une cohorte rétrospective sur 541 patients porteurs de bactériémies à SA. Cette étude a montré une supériorité de la cloxacilline et de la céfazoline en termes de mortalité à 30 et 90 jours par rapport aux deux céphalosporines de 2ème et 3ème génération sur les bactériémies à SAMS. (56) De plus ces molécules à plus large spectre ont un pouvoir sélectionnant, à risque d'acquisition de résistance. Wynn et coll., n'a pas retrouvé les même résultats en comparant de manière rétrospective divers antibiotiques prescrits par voie parentérale dans le traitement de diverses infections à SAMS. Les principaux antibiotiques prescrits comprenaient les β-lactamines (ceftriaxone, céfazoline, oxacilline, nafcilline). Cette étude elle n'avait trouvé aucune différence sur les critères d'efficacité thérapeutique. (57)

Zelenitsky et al. a montré les limites de la ceftriaxone en traitement des bactériémies à SAMS à l'aide d'un modèle in vitro pharmacodynamique démontrant que l'injection unique de ceftriaxone 2g réalisé communément était à l'origine d'une moins bonne bactéricides à 24 h en comparaison à la céfazoline réalisée en 2 injections IV de 2 grammes. (58) Bien que la très bonne efficacité apparente dans cette étude de la céfazoline en 2 injections semble à prendre avec précaution dans un contexte d'infections sévères en réanimation où les modifications d'interactions Pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) semblent orienter vers des injections continues, cette étude montre néanmoins un intérêt supérieur à la céfazoline face à la ceftriaxone.

La ceftazidime, céphalosporine de 3ème génération, molécule d'intérêt pour le *Pseudomonas Aeruginos*a a montré une activité limitée et inférieure aux autres céphalosporines sur quelques bactérie à Gram positif dont le SA. (59)

- **Problématique des antibiotiques anti-SARM**

Les anti-SARM ne semblent pas être des traitements adéquats pour traiter le SAMS.

Kim et *al.* a évalué dans une cohorte rétrospective utilisant un score de propension le devenir de 249 patients dans 2 hôpitaux sur 7 ans traités pour une bactériémie à SAMS par vancomycine (groupe cas) ou par une autre β-lactamine (groupe contrôle). La vancomycine se révèle comme étant un facteur indépendant d'augmentation de la mortalité. (60) Peuvent être incriminés dans cette surmortalité, une pénétration tissulaire moindre de la vancomycine et des paramètres pharmacocinétiques inter-individuels variables engendrant une moindre efficacité sur le SAMS, mais

aussi une toxicité notable. La vancomycine a été testée en remplacement à l'oxacilline ou à la céfazoline dans les bactériémies à SAMS en cas d'allergie aux traitements de première intention. La Vancomycine s'avère être responsable de plus de récidive thérapeutique, de plus de réactions allergiques et de plus d'évènements indésirables notamment néphrologiques. (61) Une autre étude a comparé les patients présentant une bactériémie, traités par Vancomycine même après antibiogramme et indentification d'un SAMS versus ceux adaptés à l'antibiogramme et traités par nafcilline ou céfazoline en relais de la vancomycine. Les patients traités par vancomycine avaient une mortalité à 30 jours plus importante. (62)

Le linézolide, anti-SARM plus récent trouve sa place face à la vancomycine, du fait des méfiances vis-à-vis de la vancomycine et devant l'émergence de SA avec des CMI de vancomycine de plus en plus élevées et l'apparition GISA et VISA. (36) Une méta analyse de 2013 a comparé l'efficacité et la sécurité de l'emploi du linézolide en comparaison aux glycopeptides pour l'ensemble des infections à SA. Cette méta analyse ne montre pas de différence dans le succès thérapeutique entre les deux molécules sur les pneumopathies à SA. En revanche il est noté une meilleure éradication des souches de SA ainsi que de SARM par un traitement empirique par linézolide versus vancomycine, toute infection confondue. (63) Le Linézolide n'a pas été testé sur des infections à SAMS en comparaison à d'autres molécules recommandées (oxacilline ou céfazoline). Le linézolide présente une toxicité notable avec des effets indésirables hématologiques, sont à risque d'acidose lactique et d'atteintes neurologiques par atteinte mitochondriale. (64)

Ces études préconisant la prudence vis-à-vis des anti-SARM ont participé à la limitation de l'indication des anti-SARM en systématique devant une pneumonie en réanimation. Devant le recul de l'incidence des SARM en réanimation, les recommandations préconisent un anti-SARM uniquement dans les situations à risque. (46) Une étude randomisée ayant comparé des traitements probabilistes sur les PAVM dont l'un comprenait un anti-SARM en systématique montre une augmentation de l'émergence de SARM chez les patients traités en probabiliste par de la vancomycine. (65)

Aucun des traitements prescrits en probabiliste sur les pneumopathies en réanimation ne semble être un bon anti-SAMS. Les recommandations recommandent de procéder à une désescalade par monothérapie dès documentation de la bactérie. (46) Devant la documentation d'un SAMS, des propositions récentes de la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) guident notre thérapeutique.

1.3.2.2. Traitement adapté

Suite à l'émergence des pénicillinases, l'oxacilline a longtemps été la molécule de référence, pour le traitement du SAMS. (34)

- La Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) de l'oxacilline est faible, comprise entre 0,125 et 0,5 mg/l. (66)
- Le phénomène d'effet inoculum, connu dès 1946 et défini comme l'augmentation significative de la CMI avec l'augmentation de la taille d'inoculum n'a jamais été démontré avec l'oxacilline. (67)
- Le spectre d'activité de l'oxacilline est étroit, rassurant vis-à-vis des craintes permanentes d'émergences de résistance. (67)
- Cette molécule présente une bonne diffusion dans l'ensemble des tissus, notamment le poumon ou le système nerveux central. (68)

Suite à la rupture de stock d'oxacilline en 2016, les sociétés savantes ont proposé des alternatives à l'Oxacilline ou la Cloxacilline par voie intraveineuse (IV) chez l'adulte et l'enfant (68) Les propositions de la SPILF en ce qui concerne les infections respiratoires basses sont résumées dans le tableau suivant et les posologies correspondent à une fonction rénale normale. **Tableau 2** (68)

Tableau 2. Tableau de synthèse des alternatives aux pénicillines M dans un contexte de rupture de stock, chez l'adulte (68)

******* Toxine de Panton Valentine**

Infections respiratoires basses		
	S. aureus PVL***** – :	
	Amoxicilline + acide clavulanique	50-100 mg/kg/j d'amoxicilline en 3 prises IV ou PO
	Ou	
	Céfazoline	80-100 mg/kg/ jour en 3 perfusions quotidiennes ou IVSE après une dose de charge de 30mg/Kg en 1 heure
	S. aureus PVL + :	
	Céfazoline	80-100 mg/kg/ jour en 3 perfusions quotidiennes ou IVSE après une dose de charge de 30mg/Kg en 1 heure
	ET	
	Clindamycine si souche érythro-S	600mg toutes les 6 à 8heures IV ou PO
	OU	
	Linézolide	600mg toutes les 12 heures IV ou PO

Selon la SPILF la céfazoline est l'alternative la plus acceptable dans la majorité des cas du fait d'études rapportant une efficacité équivalente à l'oxacilline et d'un bon profil de tolérance.

- La céfazoline a fait preuve aux côtés de l'oxacilline de sa supériorité sur la vancomycine et sur les C3G dans les bactériémies à SAMS dans plusieurs études que nous avons développées précédemment. Néanmoins ces études ne comparaient pas directement céfazoline et oxacilline. (56,61,62)
- Deux études intéressantes ont comparé de manière rétrospective la céfazoline et l'oxacilline sur le traitement des bactériémies à SAMS.(69,70) Rao et al. a comparé rétrospectivement les échecs thérapeutiques de 161 patients traités pour une bactériémie à SAMS sur 3 ans dans 2 hôpitaux de la région de Chicago. Quel que soit le sous-groupe considéré, la molécule n'était pas associée à un sur risque d'échec thérapeutique. (69) Bai et al. a comparé dans une grosse étude de cohorte canadienne la mortalité et les récidives dans le traitement des bactériémies à SAMS soit par cloxacilline soit par céfazoline. Bien que rétrospective, cette étude est intéressante de par son effectif (356 patients), le caractère multicentrique (6 établissements) et l'utilisation d'un score de propension rendant l'étude plus proche d'une évaluation prospective randomisée. La mortalité à 90 jours dans le groupe céfazoline est comparable à celle de l'oxacilline. (70)
- Enfin une troisième étude rétrospective a étudié les bactériémies compliquées définies par l'existence d'une localisation infectieuse secondaire, une infection prothétique ou une EI. L'idée de considérer des infections compliquées provient d'études précédentes avec des bactériémies simples qui pouvait ne pas répondre aux préoccupations sur l'effet inoculum. Cette étude montre également l'absence de différence entre les deux molécules chez 89 patients dans le traitement malgré le caractère compliqué. (71)

Néanmoins, quelques réserves sont émises sur les infections profondes.

- Dans l'étude de Bai et al. les quelques récidives d'infection sous céfazoline étaient dans les cas d'infections profondes. (70)
- Dans les recommandations de la SPILF, la daptomycine est proposée dans certains cas d'EI, notamment celles à fort inoculum et surtout en cas d'EI valvulaires.

La Céfazoline a été proposée comme alternative à l'Oxacilline pour la majorité des infections à SAMS hors système nerveux central. Une littérature récente témoigne en faveur d'une équivalence en termes d'efficacité entre les 2 molécules. Cependant, ces propositions dérivent uniquement d'études rétrospectives. La justification de la prescription de Céfazoline sur les infections respiratoires basses dérive du profil de sensibilité du SAMS, de l'extrapolation des résultats des études sur les autres types d'infection et du spectre étroit de la Céfazoline sans qu'aucune étude n'ai comparé les deux molécules dans le traitement des pneumopathies de réanimation.

2. Controverses sur l'efficacité et la tolérance de la Céfazoline en réanimation

2.1. Effet inoculum

L'effet inoculum concerne diverses bactéries envers divers antibiotiques mais concerne essentiellement les β-lactamines (72). Ce phénomène est connu depuis des décennies et Luria a été le premier en 1946 à décrire l'effet inoculum sur les staphylocoques traités par β-lactamines. (73)

Le phénomène d'effet inoculum est défini comme l'augmentation significative de la CMI avec l'augmentation de la taille d'inoculum. (72) Ainsi certaines bactéries sont sensibles à un antibiotique lorsque l'inoculum est faible et résistant lorsque l'inoculum est fort.

La CMI modale de la céfazoline pour les souches S (mg/L) de SA est de 0,5 mg/l (identique à la CMI modale de l'oxacilline). En pratique, la sensibilité du SA aux céphalosporines est déduite de la sensibilité à la cefoxitine ; la CMI à la céfazoline n'est pas réalisée. (74) L'étude de Nannini de 2009, étudie 98 souche de SAMS incriminées dans des EI, infections cutanéomuqueuses et PAVM. Dans cette étude sont étudiées les CMI à la céfazoline des SAMS en fonction des tailles d'inoculum (faible, standard, intermédiaire, fort) ainsi que les analyses génomiques de ces souches. Cette étude retrouve des CMI croissantes à la céfazoline avec la taille d'inoculum. La CMI à la céfazoline est multipliée d'un coefficient de 8 à 16 en comparant un inoculum standard (5 X 10^5 CFU/ml) à un fort inoculum (1 X 10^8 CFU/ml). **Tableau 3** (75)

Tableau 3. Corrélation entre la CMI à la céfazoline et la taille d'inoculum sur 98 souches (75)

Inoculum size	% of strains inhibited at cefazolin concn (μg/ml)							
	≤1	2	4	8	16[a]	32	64	≥128
Low	100	0	0	0	0	0	0	0
Standard	89	5	6	0	0	0	0	0
Intermediate	33	50	8	2	2	1	3	0
High	23	12	20	24	5	9	3	2

[a] CLSI breakpoint for nonsusceptibility.

L'effet inoculum existerait pour seulement certains types de SA et est dû à la production de certaines β-lactamases. 80 à 90 % des SA produisent des β-lactamases. (75,76) Il est décrit 4 types de variants phénotypiques de β-lactamases (A, B, C et D) codés par les gènes blaZ. (75,77) Ces 4 variants ont des capacités d'hydrolyse différentes des β-lactamines. Le variant A a montré une efficacité plus importante d'hydrolyse de la céfazoline et présente un effet inoculum fort à la céfazoline (77–79). L'étude de Nannini retrouve ces mêmes données en montrant que l'effet inoculum était surtout présente pour les variant A du gêne blaZ (75,78–80).

La prévalence de l'effet inoculum du SA à la céfazoline est variable selon les études entre 19 et 36 % (75,80).

Il a été démontré que cet effet inoculum avait des effets pharmacologiques. En présence d'un fort inoculum, la concentration en céfazoline décroit et le temps d'élimination des souches de SA augmente faisant craindre une augmentation des échecs thérapeutiques (81).

Quelques études, des études de cas relatent des échecs de traitement par la céfazoline sur des EI. L'analyse de ces échecs retrouve des souches de SA présentant des CMI élevées à la céfazoline en cas de forts inoculum bactérien (81–83).

Néanmoins, aucune étude avec un niveau de preuve notable n'a prouvé cliniquement cet effet inoculum en pratique clinique. Il existe des études négatives, confirmant l'effet inoculum sans impact clinique. Chong et al. met en évidence dans une cohorte sur des bactériémies à SAMS l'effet inoculum sur 13 % des souches, surtout exprimé par les souches de type A mais il n'y avait pas d'augmentation d'échec thérapeutique dans ces souches (79). L'étude de Livorsi et al. a retrouvé un taux de 4 % de souches avec un effet inoculum sur 185 patients présentant des bactériémies à SAMS. Il n'y avait pas d'échec thérapeutique dans les souches avec effet inoculum (76). Lee et al. a comparé sur des bactériémies à SAMS dans une étude rétrospective un groupe de patients présentant un effet inoculum à la Céfazoline et un groupe sans effet inoculum. Il n'y avait pas de différence significative en terme d'échec thérapeutique entre les deux groupes (84).

De nombreuses études microbiologiques ont prouvé l'existence d'un effet inoculum à la Céfazoline qui existe pour 1/3 des infections à SAMS. Cet effet inoculum, pourrait être à l'origine d'échec thérapeutique via l'augmentation de la CMI à la Céfazoline. Cet effet inoculum est cependant controversé en pratique clinique.

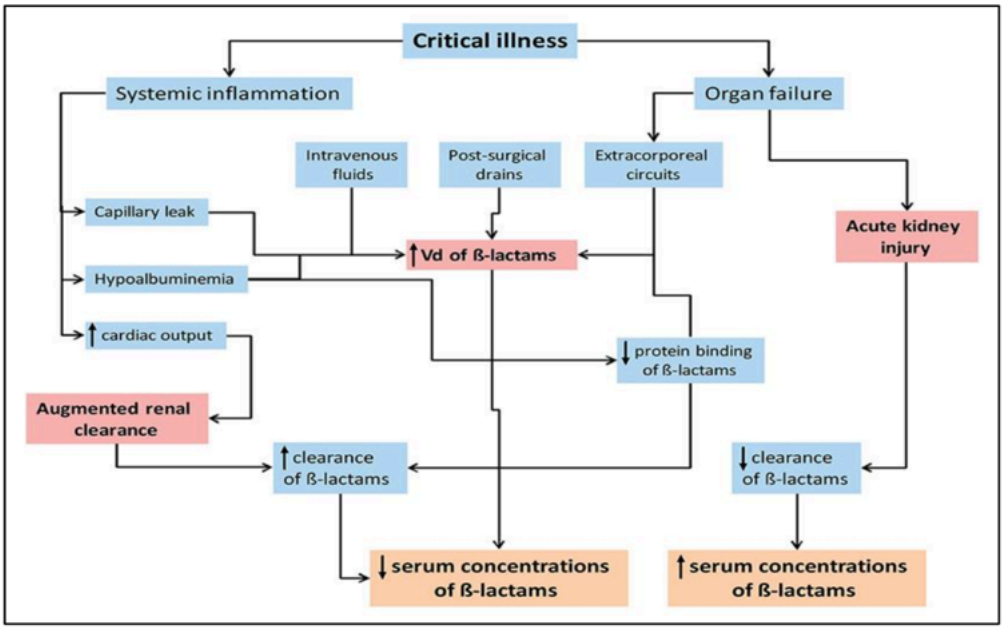
2.2. Intéraction PK/PD en réanimation et sous dosages en réanimation

Les patients de réanimations ont des conditions physiopathologiques particulières qui modifient considérablement les paramètres pharmacocinétiques des antibiotiques, notamment leur distribution et leur élimination.

Les β-lactamines sont des antibiotiques temps dépendant pour lesquels la bactéricidie maximale est atteinte pour des concentrations supérieures à 4 à 10 fois la CMI pendant 100 % du temps ($fT>_{4\text{-}10\ CMI}$ à 100 %) (85–87). En effet des études ont suggéré que la durée passée à des concentrations supérieurs à la CMI ($fT_{>CMI}$) est le paramètre le mieux corrélé au succès thérapeutique et que les patients évoluaient plus favorablement lorsqu'ils avaient un $fT_{>CMI}$ pendant 100 % du temps (OR = 1,56 ; 95 % CI : 1,15 - 2,13 ; $p < 0,03$) (88–90).

Or, plusieurs études ont démontré une incidence fréquente du sous dosage en réanimation : 30 à 60 % d'antibiotiques sont sous dosés ou inadaptés en réanimation (91). La cause de ces sous dosages en antibiotiques en réanimation est multifactorielle et a été étudiée dans plusieurs études. Les facteurs principaux sont l'augmentation du volume de distribution, l'hyperdébit cardiaque, le rôle des techniques de support d'organe (Extracorporeal membrane oxygenation, épuration extra rénale…) (91). Les particularités pharmacocinétiques en réanimation sont résumées **Figure 2** (91).

Figure 2. Particularités pharmacocinétiques en réanimation (91).



L'un des facteurs de risque de sous dosage en β-lactamines en réanimation est l'ACR (91,92). Il s'agit d' un état supra physiologique du débit de filtration glomérulaire (DFG) défini par une clairance rénale de la créatinine supérieure à 130 ml/min/1,73m^2. (93)

Sa physiopathologie est complexe, encore mal connue et semble multifactorielle associant phénomènes inflammatoires et hémodynamiques (augmentation du débit sanguin rénal avec les phénomènes de syndrome de réponse inflammatoire systémique, effet des drogues vasopressives…), phénomènes neuroendocrine (rôle du facteur natriurétique atrial chez le cérébrolésé), probable augmentation de la sécrétion tubulaire rénale. (94–97)

Les phénomènes d'ACR ont une prévalence forte en réanimation estimée entre 20 et 65 % dans les sept premiers jours d'hospitalisation (98–100). La prévalence est encore plus importante dans certaine population de patients à savoir les polytraumatisés, les traumatisés crâniens et cérébrolésés, les brulés. Les autres facteurs de risque d'ACR sont l'âge jeune, la perfusion d'amines vasopressives, le sepsis, la grossesse, le contexte de post opératoire de chirurgie majeure (101–103).

Udy démontre une association entre ACR et des concentrations en β-lactamines inférieures à 4 fois la CMI (104). Enfin, plusieurs études ont suggéré une association entre ACR, sous dosage plasmatique en β-lactamines et échec thérapeutique (15,105).

Une étude bordelaise prospective, monocentrique réalisée sur des patients en réanimation traumatologique a été réalisée sur une période de 9 mois pour évaluer l'association entre ACR, sous dosage en β-lactamines et échec thérapeutique. Tous les patients traités par β-lactamines pour une infection documentée étaient inclus. La clairance urinaire de la créatinine et les dosages plasmatiques d'antibiotiques était dosés et calculés les 3 premiers jours d'antibiothérapie L'ACR était dans cette étude associée à des sous dosage en β-lactamines (OR = 10,1 [2,4 – 41,6], p = 0,001) et les patients sous dosés avaient plus d'échec thérapeutique (OR = 6,3 [1,2 – 33,2], p = 0,03) (106).

Une analyse secondaire en sous-groupe des patients traités par céfazoline pour une PAVM à SAMS (N = 11) a été présentée sous forme d'abstract (107).

Les critères d'inclusion étaient les patients traités par céfazoline (80 à 100 mg/jour) IVSE après dose de charge de 2g) pour une PAVM après moins de 72h d'antibiothérapie probabiliste. Le critère de jugement principal était le taux de sous dosage en céfazoline, défini par une concentration libre en Céfazoline inférieure à 4 fois la CMI du SAMS. A noter que la CMI à la Céfazoline était déduite de la CMI à la Céfoxitine. Le critère de jugement secondaire était le taux de sous dosage ajusté à l'inoculum, défini par une concentration libre inférieure à la CMI ajustée à l'effet inoculum. La CMI ajustée à l'effet inoculum était fixée à 2 µg/ml pour un inoculum standard (≥ 10^5 UFC/ml), 4 µg/ml pour un inoculum intermédiaire (≥ 10^6 UFC / ml) et 16 µg/ml pour un inoculum élevé (≥ 10^7 UFC/ml) en rapport avec l'étude de Nannini *et al* (75). Le taux d'échec thérapeutique était également recueilli.

Les résultats retrouvaient **(Tableau 4)** :

1) une relation inverse entre concentrations libres en céfazoline et ACR (R^2 = 0.4, *p < 0.0001*). L'association est décrite **Figure 3.**
2) Un forte incidence de sous-dosage en céfazoline (33% ; 11/33 échantillons) et de sous-dosage ajusté. Le pourcentage d'atteinte des objectifs PK/PD est décrit **Tableau 5.**
3) Une forte incidence d'échec thérapeutique (4/11 ; 36%). Les facteurs associés à cet échec en analyse univariée étaient :

- Un inoculum élevé (*p = 0,02*)
- Une Cr_{CL} moyenne ≥ 200 ml/min (*p = 0,04*)
- Une sous-exposition ajustée à l'effet inoculum (*p = 0,04*).
- Une sous-exposition non ajustée ($fT_{>4xCMI}$<100%) n'était pas associée à un échec thérapeutique (*p = 0,47*).

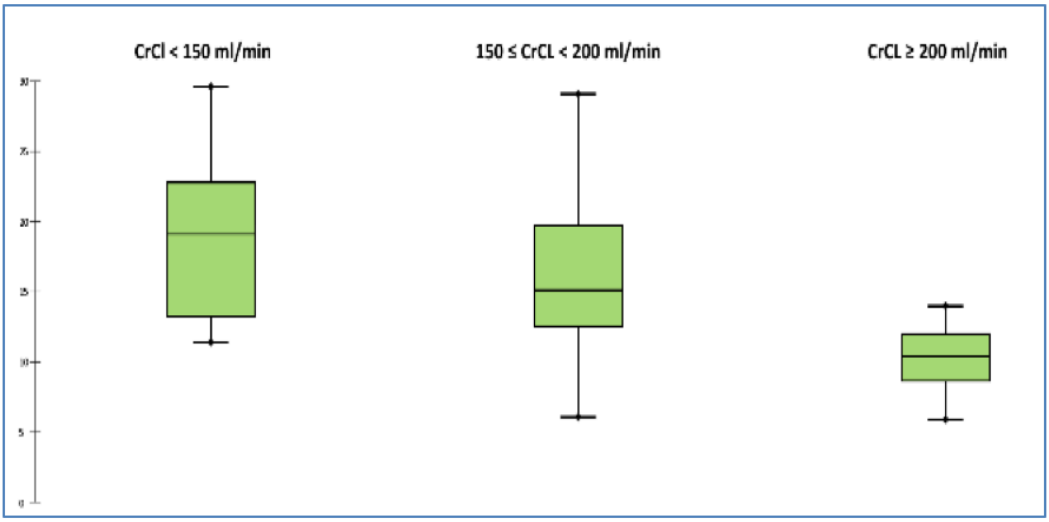
Tableau 4. Caractéristique de la population (105)

* score de SOFA modifié sans les composantes rénales et neurologiques

** standard ≥ 10^5 UFC/ml, intermédiaire ≥ 10^6 UFC / ml et élevé ≥ 10^7 UFC/ml (75)

Patient	Délai infection (jour)	Bactériémie	SOFA score (*)	Taille inoculum (**)	CMI cefoxitin (µg/ml)	Posologie (mg/kg/jour)	Cr_{CL} moyenne (ml/min)	Concentration moyenne (µg/ml)	Durée d'antibiothérapie	Echec thérapeutique
1	2	Oui	5	Elevé	4	110	221	8.2	10	Oui
2	6	Non	6	Elevé	2	90	233	11.6	7	Oui
3	9	Non	1	Standard	2	105	256	7.4	10	Non
4	8	Oui	6	Intermédiaire	2	110	127	15.8	15	Non
5	15	Non	2	Elevé	2	80	175	20.5	8	Non
6	5	Non	6	Elevé	4	90	358	12.3	9	Oui
7	5	Non	3	Standard	4	100	161	10.8	8	Oui
8	5	Non	1	Intermédiaire	2	100	144	12.7	7	Non
9	9	Non	4	Elevé	2	110	84	25.4	9	Non
10	5	Non	3	Intermédiaire	2	100	170	21.1	7	Non
11	10	non	2	Elevé	2	80	121	20.1	7	Oui

<u>Figure 3</u>. Représentation des concentrations libres de Céfazoline (µg/ml) par quartile de CrCL(ml/min) (107)



<u>Tableau 5</u>. Pourcentage d'obtention des objectifs PK/PD selon différentes valeurs de CMI et de Cr_{CL} (105)

	Cr_{CL} < 150 ml/min N = 11	150 ≤ Cr_{CL} < 200 ml/min N = 11	Cr_{CL} ≥ 200 ml/min N = 11
CMI ≥ 2 µg/ml	100 [100 – 100]	100 [100 – 100]	100 [100 – 100]
CMI ≥ 4 µg/ml	100 [100 – 100]	100 [100 – 100]	100 [100 – 100]
CMI ≥ 8 µg/ml	100 [100 – 100]	91 [74 – 100]	82 [59 – 100]
CMI ≥ 16 µg/ml	100 [100 – 100]	45 [16 – 75]	0 [0 – 0]

L'hypothèse soutenue par ce travail préliminaire est donc la suivante : Les posologies recommandées (80 – 100 mg/kg/jour IVSE) sont suffisantes pour couvrir des CMI élevées, même en cas d'effet inoculum. Celles-ci pourraient être insuffisantes chez les patients présentant une ACR où les concentrations libres seraient inférieures au CMI induites par un fort inoculum. Il est donc possible que les conséquences cliniques de l'effet inoculum (échec thérapeutique) pourrait être révélé chez les patients avec une ACR traités par posologies usuelles de céfazoline.

2.4. Profil de tolérance

Toutes les β-lactamines sont connues pour être associées à certaines effets indésirables : Les principaux effets secondaires connus des β-lactamines sont allergiques. On connaît également les effets secondaires neurologiques, néphrites interstitielles, hépatotoxicité (67).

Deux études comparant la céfazoline et l'oxacilline pour le traitement des bactériémies à SAMS ont montré des effets secondaires significativement plus élevés avec les pénicillines M qu'avec la céfazoline (30 % contre 3%) essentiellement une augmentation des transaminases et une augmentation des phénomènes allergiques engendrant plus d'arrêt de traitements (71,108).

Quelques publications laissent supposer des troubles de coagulation en lien avec la céfazoline notamment lors de prescriptions prolongées à fortes doses. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a publié en 2017 des mesures de précaution concernant la Céfazoline devant 4 cas déclaration de pharmacovigilance de troubles de coagulation. En effet 4 patients traités pour une EI auraient présenté une baisse des facteurs vitamine K dépendant associés à une chute du TP allant jusqu'à moins de 20 % et ayant entraîné des syndromes hémorragiques graves. La perturbation du bilan de coagulation sous céfazoline n'est pas décrite explicitement dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) mais la nécessité de le mentionner est en cours de discussion. Des revues de cas sont régulièrement publiées dénonçant cette anomalie biologique associée à un saignement clinique (109,110).

Il est décrit des désordres du bilan hépatique en lien avec des injections de céfazoline. Une étude a évalué 1212 patients présentant des altérations du bilan hépatique en lien avec des médicaments dont 33 étaient induits par les céphalosporines dont une partie par la céfazoline. Les manifestations étaient moins sévères avec la Céfazoline qu'avec les autres céphalosporines (111).

Comme beaucoup de β-lactamines, des cas d'encéphalopathies à la céfazoline ont été décrit avec des manifestations convulsives, des troubles de vigilances. Quelques case reports ont été publiés à propos de ces manifestations. Ces complications survenaient chez des patients insuffisants rénaux et les dosages sanguins d'antibiotiques retrouvaient des dosages largement supérieurs aux dosages habituels (112).

On retrouve dans deux études évaluant les colites à *Clostridium difficile* comme facteur de risque de développer cette infection l'utilisation de céfazoline (113,114).

Les études sont peu nombreuses et essentiellement rétrospectives. L'innocuité de la céfazoline à fortes doses reste donc à démontrer.

3. Rationnel et hypothèses

La céfazoline est proposée en alternative à l'oxacilline dans le traitement des infections respiratoires basses sans étude comparative existante dans ce type d'infection.

La céfazoline offre des avantages pharmacologiques, notamment la possibilité d'administration continue et la bonne tolérance. Mais les interrogations sur la mise en évidence d'un effet inoculum font craindre le risque de sous dosage, notamment en réanimation où les particularités pharmacodynamiques / pharmacocinétiques (PK/PD) sont sources de sous-dosage antibiotiques et d'échecs thérapeutiques.

Nous formulons l'hypothèse que l'utilisation de céfazoline est associée à un risque d'échec thérapeutique accru, notamment chez les patients en hyperclairance rénale présentant une pneumopathie à fort inoculum.

4. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude rétrospective est de comparer l'efficacité thérapeutique et la tolérance de la céfazoline et de l'oxacilline chez des patients de réanimation présentant une pneumopathie à SAMS.

Les objectifs secondaires sont l'évaluation des facteurs associés à l'échec thérapeutique.

MATERIEL ET METHODE

1. Schéma d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective conduite dans les réanimations du CHU de Bordeaux comprenant la Réanimation Chirurgicale et Traumatologique, la Réanimation Neurochirurgicale, la Réanimation Médicale, la Réanimation des Brûlés, la Réanimation Urologique et Vasculaire, la Réanimation Digestive et Thoracique, la Réanimation Cardiaque. Sur une période d'étude s'étalant sur 5 ans (2013 à 2018), les dossiers présentant le diagnostic de pneumopathie à staphylocoque (code PMSI J152) étaient analysés rétrospectivement. Le caractère rétrospectif et non interventionnel de notre étude a été confirmé par le Comité d'Ethique pour la Recherche en Anesthésie (IRB 00010254-2018-061).

2. Population

Les patients étaient inclus s'ils présentaient tous les critères suivants :

(1) Age ≥ 18 ans

(2) Présentant une pneumopathie avérée

- Soit une pneumopathie communautaire sévère diagnostiquée par la présence de signes généraux (fièvre, malaise, frisson, myalgies), des signes fonctionnels respiratoires (dyspnée, douleur thoracique, toux, expectoration), un foyer auscultatoire, une radiographie pulmonaire prouvant l'atteinte alvéolaire.
- Soit une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique définie par l'apparition d'un foyer radiologique associée à au moins deux des critères suivants : fièvre (≥ 38,3°) ou hypothermie (≤ 35°) persistante, hyperleucocytose (leucocytes > 12 000/mm^3) ou leucopénie (leucocytes < 4 000/mm^3) et des sécrétions bronchites purulentes. (3,46,115)

(3) Une culture quantitative positive à SAMS à taux significatif

- ≥ 10^7 pour les examens cytobactériologiques des crachats,
- ≥ 10^6 CFU/ml pour les aspirations endotrachéales
- ≥ 10^3 ou 10^4 pour les lavages bronchiolo-alvéolaires. (3,46,115)

(4) Traités par céfazoline ou par oxacilline à posologie recommandée (80 – 100 mg/kg/jour pour céfazoline hors insuffisance rénale, 6 8 à 12 g/jour pur l'oxacilline en 4 à 6 prises)

(5) Après moins de 5 jours d'antibiothérapie probabiliste.

Les patients étaient exclus s'ils présentaient :

(1) Une antibiothérapie inadaptée (durée totale < 5 jours, infection poly microbienne avec germe résistant à la céfazoline ou à l'oxacilline)

(2) Une évaluation impossible du critère de jugement (décès dans les 28 jours suivant l'infection en l'absence d'échec thérapeutique.

3. Acquisition des données

Le recueil de données était extrait à partir des dossiers médicaux et incluait les variables suivantes : données démographiques et antécédents médicaux, service d'hospitalisation, motif d'hospitalisation, scores de sévérité (Index de Gravité Simplifie [IGS2], Sequentiel Organ Failure Assessment [SOFA] modifié), caractéristiques de l'infection (délai d'apparition, choc septique, SDRA [$PaO_2/FiO_2 \leq 200$], présence d'une bactériémie), caractéristique du germe (type de prélèvement, taille d'inoculum, présence ou non de pénicillinase, CMI à l'oxacilline et à la céfoxitine), caractéristiques de l'antibiothérapie (type et durée d'antibiothérapie probabiliste, doses de céfazoline ou d'oxacilline, utilisation d'une bithérapie avec aminosides, quinolones ou rifampicine, durée totale d'antibiothérapie) et fonction rénale au cours du traitement.

Les patients cérébrolésés incluaient les patients admis en réanimation pour traumatisme crânien, hémorragie sous arachnoïdienne, accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique, prise en charge post-opératoire de neurochirurgie. Les patients immunodéprimés comprenaient ceux recevant un traitement immunosuppresseur, des corticoïdes ou une chimiothérapie dans les six derniers mois précédent l'hospitalisation, ceux porteurs d'une hémopathie maligne ou du virus d'immunodéficience humaine (VIH). La taille d'inoculum état relevée uniquement sur les aspirations trachéales, excluant les LBA et les ECBC. Le score de SOFA modifié excluait les composantes rénales et neurologiques, calculé le premier jour de l'antibiothérapie. La créatinine plasmatique, les taux d'ASAT et ALAT et le taux de prothrombine (TP) étaient recueillis le premier et le dernier jour de l'antibiothérapie. Le débit de filtration glomérulaire estimé (eDFG) était calculé par l'équation de Cockcroft et Gault le premier jour de l'antibiothérapie. L'hyperclairance rénale était défini par une clairance > 130 ml/min/1,73m^2 (93)

4. Critère de jugement

Le critère de jugement principal était l'échec thérapeutique à J_{28} et/ou sortie d'hospitalisation, défini comme :

(1) Un décès directement attribuable à la pneumopathie à SAMS

(2) La persistance ou l'aggravation des signes de pneumopathie (*cf. critères d'inclusion*) en cours de traitement justifiant une escalade thérapeutique malgré une antibiothérapie adaptée contre le (les) germe(s) retrouvé(s)

(3) La récidive d'une deuxième pneumopathie à SAMS (à taux significatif) justifiant une reprise d'antibiothérapie dans les 28 jours suivant le premier épisode infectieux (8,11,12)

Les surinfections à une nouvelle bactérie autre qu'un SAMS n'étaient pas considérées comme des échecs thérapeutiques (11).

Les critères de jugement secondaires étaient :

- Le taux de décès
- La durée de ventilation mécanique
- La durée de séjour en réanimation
- La durée de séjour hospitalier
- L'incidence d'effets indésirables et l'acquisition de résistances.
    - Dysfonction rénale : augmentation de plus de 50 % de la créatinine plasmatique entre le début et la fin du traitement
    - Dysfonction hépatique définie comme une augmentation de 50 % des enzymes hépatiques (ASAT ALAT) entre le début et la fin du traitement
    - Coagulopathie : Diminution de plus de de 50 % du TP entre le début et la fin du traitement.

- L'acquisition secondaire de résistance, définie par une surinfection à BGN non fermentant multi résistant, entérobactéries avec beta lactamases à spectre élargi (BLSE) ou avec céphalosporinase déréprimée

- La survenue d'une colite à *Clostridium difficile*.

5. Analyse statistique

Les variables quantitatives étaient décrites en termes de moyenne ± déviation standard ou en médiane (échelles d'interquartile de 25 % à 75 %). Les variables qualitatives étaient décrites en termes de nombre (pourcentage). La normalité de distribution était analysée par un test de Kolmogorov-Smirnov. Les variables qualitatives étaient comparées à l'aide du test de χ^2 ou du test de Fisher et les variables quantitatives étaient comparées par un test *t* de Student ou un test de Mann-Whitney selon la normalité de la distribution.

Premièrement, une analyse univariée permettait de déterminer les variables associées à l'échec thérapeutique. Un Odds Ratio et son intervalle de confiance à 95% (OR [IC95%]) était déterminé par régression logistique bivariée. Une analyse multivariée était ensuite réalisée pour évaluer le critère de jugement principal après contrôle des variables de confusion par une procédure par étape croissante. La stratégie thérapeutique par Céfazoline ou Oxacilline était le principal paramètre d'intérêt et cette variable était forcée dans chaque modèle. Toutes les covariables associées à l'échec thérapeutique en analyse univariée avec un $p < 0,1$ était incluses dans un modèle de régression logistique. Le modèle final était construit pour un obtenir le plus faible critère d'information d'Akaike (AIC). L'ajout de covariables était arrêté quand on ne trouvait pas de diminution supplémentaire de l'AIC. Le modèle était finalisé avec une sélection décroissante en utilisant le rapport de vraisemblance. Une covariable était retenue si le rapport de vraisemblance était significativement modifié ($p < 0,1$) après suppression du modèle initial.

Un effectif de 118 patients (59 par groupe) était nécessaire pour démontrer que le risque d'échec à la Céfazoline est 3 fois plus élevé que l'oxacilline, en supposant un taux d'échec de 30 % chez les patients sous Céfazoline (risque $\alpha = 0.05$ et $\beta = 0.8$) (107).

Une valeur de $p < 0,05$ a été retenue comme statistiquement significative.
L'analyse statistique a été réalisée par le logiciel XLSTAT 2015 (Addinsoft Paris, France).

RESULTATS

1. Population

Au cours de la période d'étude, 127 patients de réanimation présentant une pneumopathie à SAMS traité par Céfazoline ou Oxacilline ont été inclus. Le diagramme de flux est résumé **Figure 4**. Les caractéristiques de la population sont présentées **Tableau 6**. Aucun décès n'a été relié directement à la pneumopathie à SAMS.

La posologie médiane quotidienne n'était pas statistiquement différente entre le groupe traité par oxacilline et le groupe traité par Céfazoline (8 [6 – 10] vs 8 [6 – 8] ; *p = 0,17*). La durée totale d'antibiotique était significativement plus courte chez les patients traités par Céfazoline (8 [6 – 10] vs 7 [6 – 8] ; *p = 0,05*). Les patients traités par Céfazoline avaient des scores SOFA modifiés plus élevés (*p=0,04*) et avaient plus fréquemment une bactériémie associée (*p = 0,08*), mais recevaient moins de combinaisons d'antibiotiques (*p = 0,03*).

La répartition du groupe de traitement et des taux d'échecs thérapeutiques au cours du temps sont résumés **Figures 5 et 6.** Il n'y avait pas de différence significative sur les taux d'échecs thérapeutique au cours du temps.

La répartition des taux d'échecs thérapeutiques en fonction des services de réanimation est reportée **Figure 7.** Il n'y avait pas de différence significative sur les taux d'échecs thérapeutique en fonction des services de réanimation.

Figure 4. Diagramme de flux

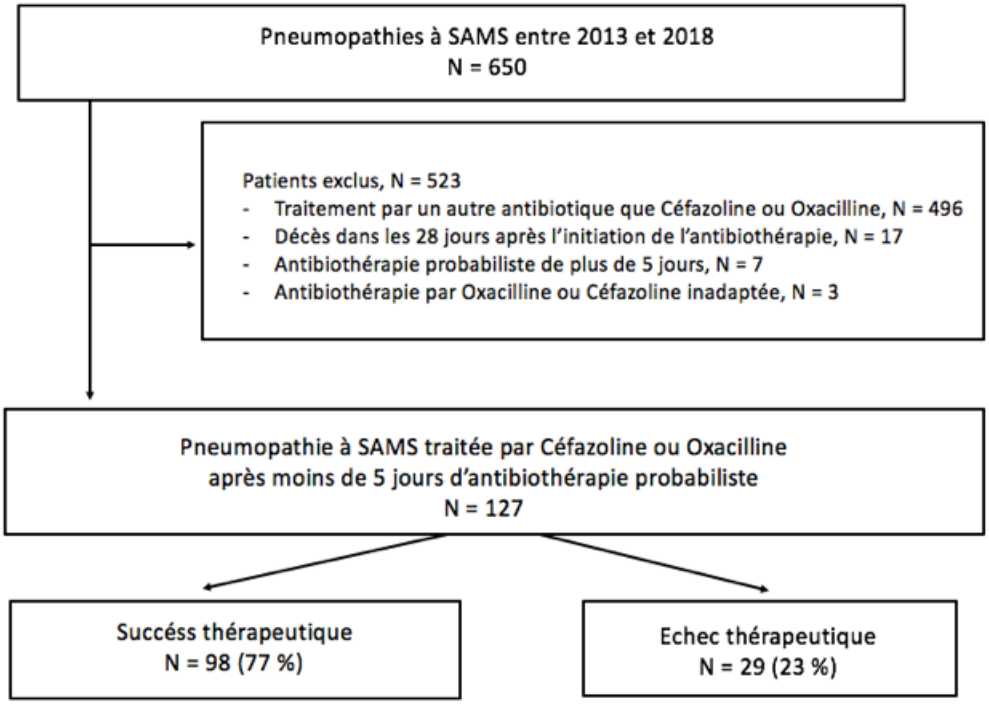


Tableau 6. Principales caractéristiques de la population selon le traitement

Variables	Oxacilline	Céfazoline	*p*	Echec thérapeutique	OR d'échec thérapeutique analyse univariée	*p*
Données démographiques						
Age (ans)	47 ± 20	47 ± 19	*0.75*	42 ± 16	0.98 [0.96 – 1.1]	*0.11*
Sexe masculin	50 (68)	34 (63)	*0.52*	19 (66)	0.97 [0.41 – 2.28]	*0.94*
BMI, kg/m²	25 ± 7	26 ± 7	*0.59*	25 ± 8	0.97 [0.91 – 1.04]	*0.25*
Caractéristiques des patients						
Admission						
- Polytraumatisme	39 (53)	25 (46)	*0.43*	17 (59)	1.54 [0.67 – 3.51]	*0.31*
- Chirurgie non traumatique	15 (21)	20 (37)	*0.04*	8 (28)	1 [0.40 – 2.48]	*0.99*
- Médical	19 (26)	10 (19)	*0.32*	4 (14)	0.45 [0.16 – 1.40]	*0.19*
SAPS 2	42 ± 18	45 ± 18	*0.23*	45 ± 17	1.01 [0.98 – 1.03]	*0.42*
Patients traumatisés crâniens	34 (47)	32 (59)	*0.16*	16 (62)	1.18 [0.52 – 2.68]	*0.69*
Immunosuppression	2 (3)	3 (6)	*0.42*	0 (0)	-	*0.22*
Insuffisance rénale chronique	17 (23)	8 (15)	*0.24*	4 (14)	0.59 [0.19 – 1.78]	*0.36*
Caractéristiques de la pneumopathie						
Ventilation mécanique	70 (96)	51 (94)	*0.70*	29 (100)	-	*0.17*
Utilisation de vasopresseurs	27 (37)	25 (46)	*0.29*	13 (45)	1.23 [0.54 – 2.80]	*0.63*
SDRA (PaO_2 / FiO_2 < 200)	18 (25)	19 (35)	*0.20*	11 (38)	1.69 [0.72 - 4]	*0.24*
Score de SOFA modifié	4 ± 2	5 ± 3	*0.04*	5 ± 3	1.11 [0.95 – 1.28]	*0.07*
Bactériémie	6 (8)	10 (19)	*0.08*	6 (21)	2.3 [0.78 – 6.65]	*0.14*
Caractéristiques du SAMS						
Inoculum ≥ 10^7 dans les aspirations trachéales (N = 112)	49 (67)	24 (44)	*0.03*	17/27 (63)	0.88 [0.36 – 2.13]	*0.78*
Pénicillinase	57 (78)	44 (81)	*0.64*	27 (93)	4.44 [1.12 – 17.5]	*0.04*
Caractéristiques de l'antibiothérapie						
Antibiothérapie probabiliste	40 (55)	28 (52)	*0.74*	16 (55)	1.11 [0.49 – 2.52]	*0.81*
Association avec un aminoside ou une fluoroquinolone	33 (45)	14 (26)	*0.03*	11 (38)	1.08 [0.47 – 2.52]	*0.86*
Durée totale d'antibiothérapie avant échec (jours)	9 ± 3	7 ± 3	*0.04*	12 (41)	2.41 [1.01 – 5.72]	*0.05*
Fonction rénale pendant traitement						
eGFR moyen (ml/min/1.73m²)	158 ± 87	152 ± 68	*0.85*	176 ± 68	1.01 [1 – 1.01]	*0.07*
Augmentation de clairance rénale (eGFR > 130 ml/min/1.73m²)	42 (58)	30 (56)	*0.82*	21 (72)	2.42 [1 – 5.9]	*0.05*
Total	**73 (57)**	**54 (43)**		**29 (23)**		

Figure 5. **Répartition des groupes de traitement en fonction du temps**

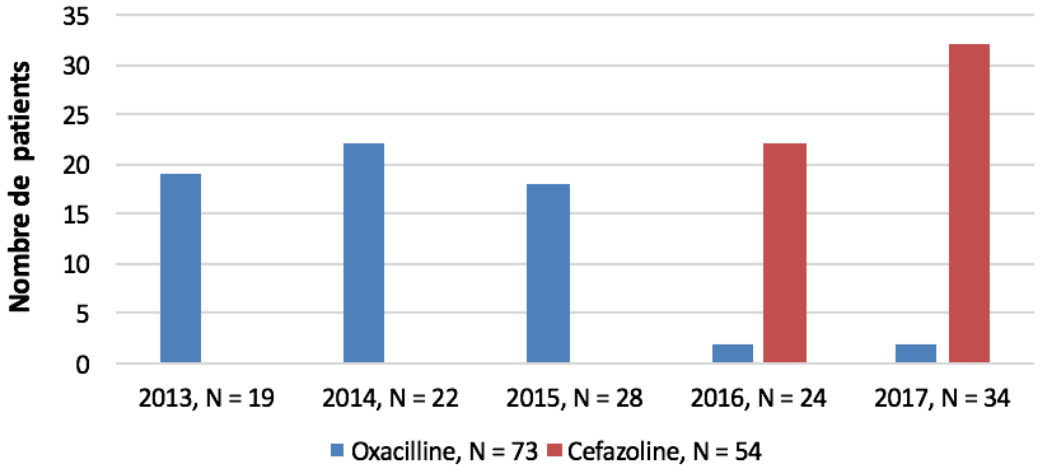
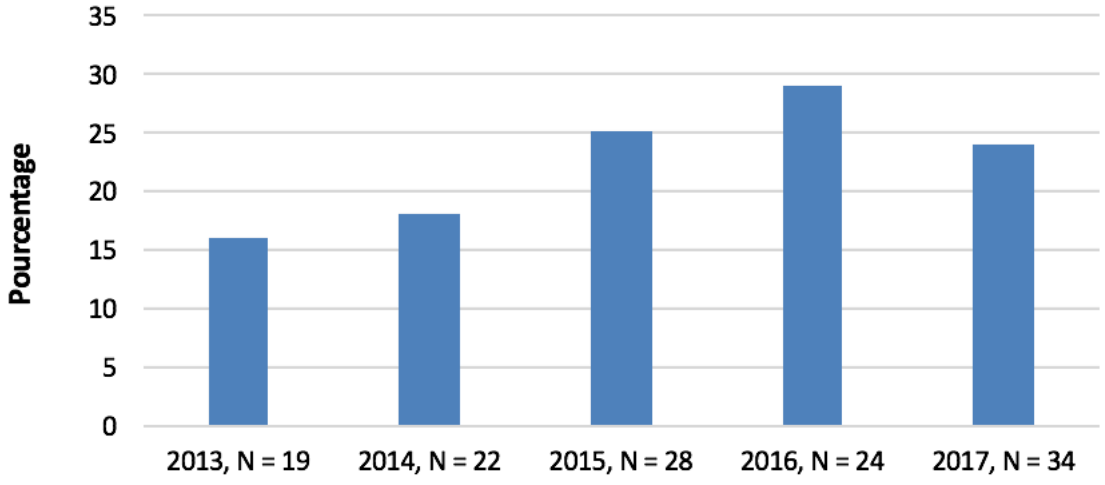
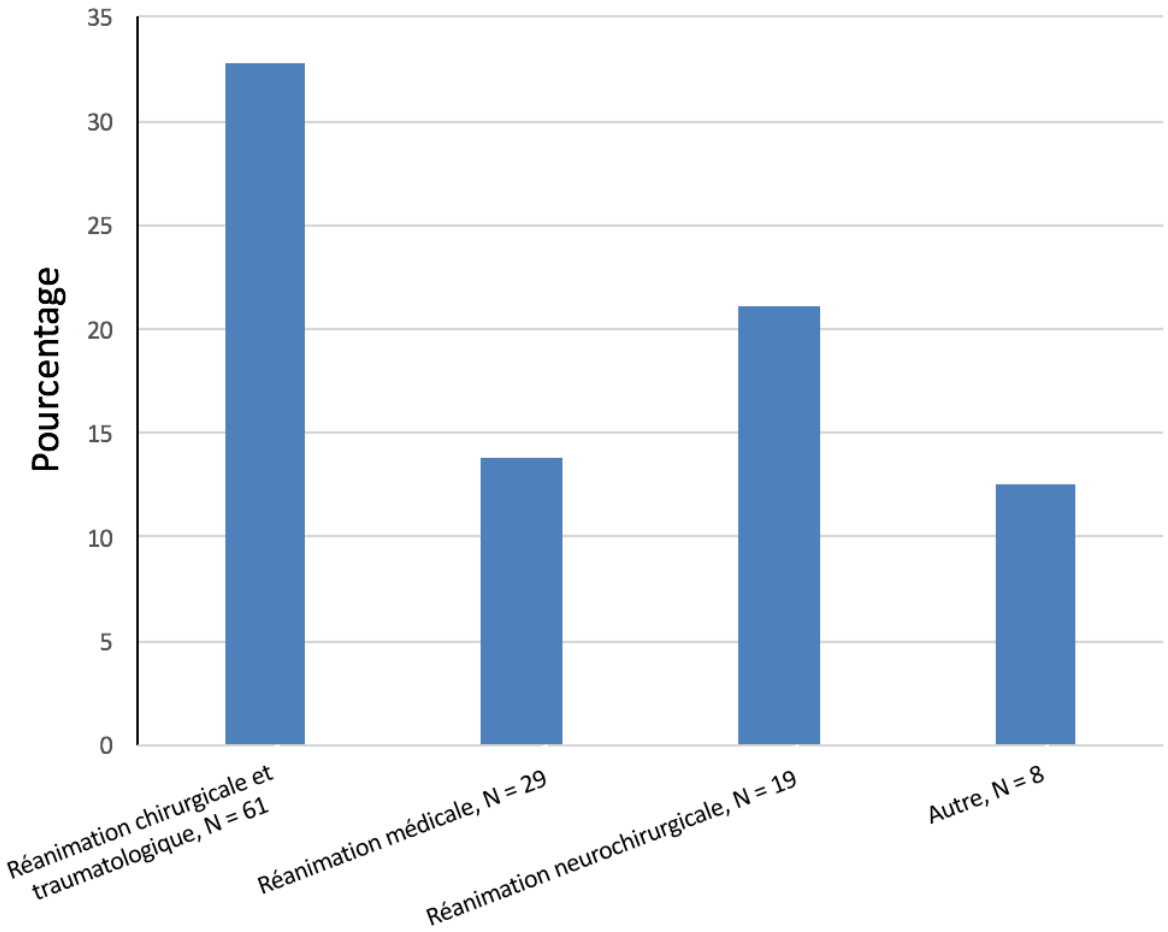


Figure 6. **Répartition des taux d'échecs thérapeutiques au cours du temps**



<u>Figure 7</u>. Répartition des échecs thérapeutiques selon le service de réanimation



2. Analyse des échecs thérapeutiques

Le taux moyen d'échec thérapeutique était de 23 %. Les patients présentant un échec thérapeutique avaient une durée de ventilation mécanique plus longue (10 [4 – 18] vs. 20 [10 – 38] ; *p = 0,003*), une durée d'hospitalisation en réanimation et une durée totale d'hospitalisation plus longues (19 [13 – 29] vs. 34 [19 – 54] ; *p = 0,001*; 34 [20 – 52] vs. 50 [41 – 119] ; *p < 0,0001* respectivement) sans différence significative sur la mortalité (14% vs. 9% ; *p = 0,47*). Les critères de jugement comparés entre Céfazoline ou Oxacilline sont résumés **Tableau 7.**

L'échec thérapeutique n'était pas statistiquement différent entre le groupe traité par oxacilline et le groupe traité par Céfazoline (24 vs 22 % ; *p = 0,78*). Sur les 112 patients diagnostiqués par aspiration trachéale, il n'y avait pas d'association entre la taille d'inoculum et l'échec thérapeutique. La durée totale d'antibiothérapie n'était pas statistiquement plus courte chez les patients présentant une récidive de pneumopathie à SAMS. La CMI médiane à l'oxacilline était de 0,5 [0,25 – 0,5] µg/ml et la CMI médiane à la Cefoxitine était de 2 [2 ; 2] µg/ml. Les CMI n'étaient pas associées à l'échec thérapeutique.

Les facteurs associés à l'échec thérapeutique en analyse multivariée sont résumés **Tableau 8**. L'AIC (modèle n) était de 120, alors que le modèle paramétré avec les covariables suivantes (taille d'inoculum, durée totale d'antibiothérapie, modèle n+1) avait un AIC à 128 et n'était pas statistiquement différent du modèle n selon le rapport de vraisemblance (*p = 0,12*). La durée avant l'échec thérapeutique n'était pas statistiquement différente entre le groupe traité par oxacilline et le groupe traité par Céfazoline (*p = 0,94*). L'analyse univariée du temps jusqu'à l'évènement par groupe de traitement est décrite **Figure 8.**

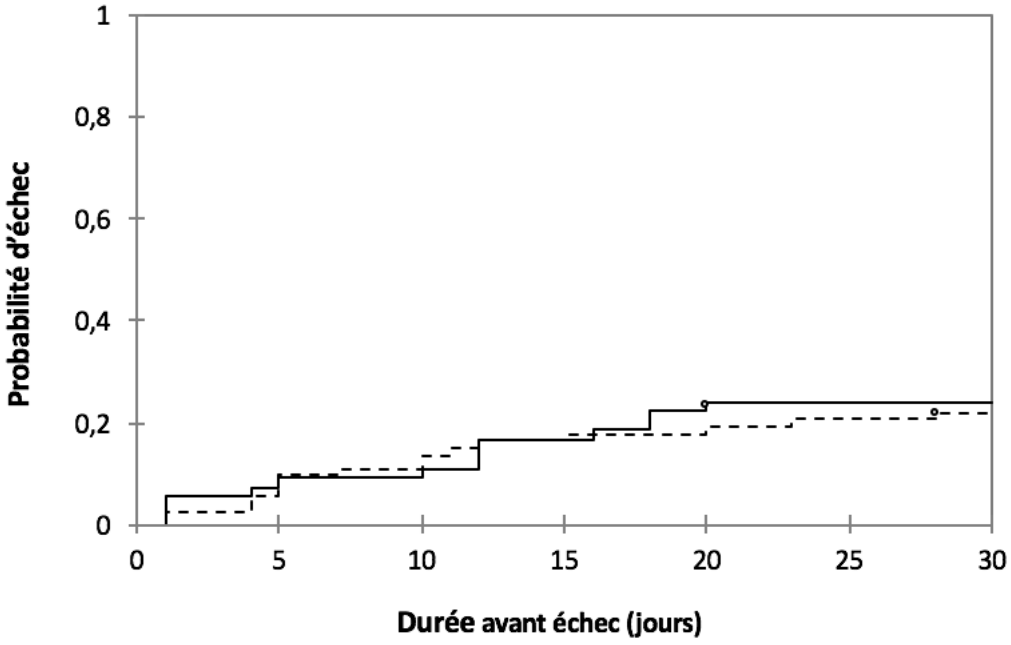
Tableau 7. Critères de jugement des pneumopathies à SAMS selon le groupe de traitement

Variables	Population totale N = 127	Oxacilline N = 73	Céfazoline N = 54	*p*
Critères de jugement				
Echec thérapeutique	29 (23)	16 (22)	13 (24)	*0.78*
- Escalade sous traitement adapté	12 (9)	8 (11)	4 (7)	*0.50*
- Récidive	17 (13)	8 (11)	9 (17)	*0.35*
Acquisition secondaire de bactéries multirésistantes	10 (8)	9 (12)	1 (2)	*0.03*
Clostridium difficile	2 (2)	1 (1)	1 (2)	*0.83*
Evènements indésirables				
- Coagulopathie	1 (1)	0 (0)	1 (2)	*0.25*
- Néphrotoxicité	4 (3)	3 (4)	1 (2)	*0.46*
- Hépatotoxicité	5 (4)	3 (4)	2 (4)	*0.89*
Nombre de jorus hors ventilation mécanique à 28 jours	14 ± 9	12 ± 9	16 ± 9	*0.03*
Durée de séjour en réanimation (jours)	27 ± 21	30 ± 24	23 ± 16	*0.24*
Durée de séjour hospitalier (jours)	49 ± 40	53 ± 43	42 ± 36	*0.1*
Mortalité intra hospitalière	13 (10)	7 (10)	6 (11)	*0.78*

Tableau 8. Variables associées à l'échec thérapeutique en analyse multivariée

	OR [95%CI]	***Valeur de p***
Traitement par Céfazoline	1.1 [0.5 – 2.6]	*0.86*
Pénicillinase	5.5 [1.2 – 25.8]	*0.03*
Augmentation de clairance rénale	2.8 [1.01 – 7.7]	*0.05*

Figure 8 . Analyse univariée de la durée avant échec stratifiée selon le groupe de traitement (Oxacilline [ligne pointillée] vs. Céfazoline [ligne pleine])



DISCUSSION

L'hypothèse de ce travail était qu'une hyperclairance rénale pouvait démasquer un sous-dosage induit par l'effet inoculum, responsable d'un taux d'échec thérapeutique accru sous céfazoline.

Or nos résultats ne retrouvent pas de différence des taux d'échec thérapeutique entre les patients traités par Céfazoline et Oxacilline pour une pneumopathie à SAMS. Les taux d'échecs sont cependant élevés (24 % pour la Céfazoline et 22 % pour l'Oxacilline), notamment en réanimation chirurgicale et traumatologique (30%). Les facteurs associés à l'échec étaient la présence d'une pénicillinase et d'une hyperclairance rénale. La taille d'inoculum n'était pas associée à l'échec thérapeutique.

Cette étude est importante car traiter efficacement les pneumopathies à SAMS en réanimation est un enjeu majeur pour plusieurs raisons. Une pneumopathie en réanimation a un impact lourd sur le devenir des patients, par l'augmentation de la morbidité et de la mortalité. (3) Le SAMS est l'un des microorganismes les plus fréquemment rencontré dans ce contexte (2,15,16). Le taux d'échec thérapeutique est fréquent en réanimation, avec un impact néfaste sur le devenir des malade de ces échecs : augmentation de la durée de ventilation mécanique, augmentation de la durée d'hospitalisation en réanimation et totale, et surtout surmortalité. (8–10) Dans une réflexion également plus collective, les échecs thérapeutiques favorisent l'émergence de mutants résistants. Il semblait donc important, que la proposition d'instauration de la Céfazoline en alternative à l'Oxacilline publiée par la SPILF soit évaluée chez nos patients de réanimation. Nos résultats sont en accord avec les résultats des études précédentes sur une population et des infections différentes. (56,69,70,108) La majorité ont évalué les bactériémies à SAMS comprenant parfois des EI et des infections ostéo articulaires. Une étude a également comparé les deux molécules dans des bactériémies compliquées avec foyer secondaire, EI, infection prothétique et a également trouvé une équivalence des deux molécules. (71) A notre connaissance, notre étude était la première à comparer les deux molécules dans les pneumopathies de réanimation.

Nos résultats convergent également avec les études précédentes quant à la bonne tolérance de la Céfazoline. Les études comparatives d'innocuité sont nombreuses et sont en faveur de l'usage de la Céfazoline sur le critère de la tolérance. Youngster a montré une différence très importante dans la survenue d'effets secondaires tous confondus avec l'Oxacilline comparé à la Céfazoline avec un taux d'effets indésirables pour 1000 patients-jour très supérieur dans le groupe Oxacilline (16,9 vs 4,8 ; $p < 0,01$). Les effets secondaires étaient significativement plus importants avec l'Oxacilline concernant les rash cutanés, les dysfonctions rénales, les anomalies du bilan hépatique et les neutropénies. (116) Néanmoins, la Céfazoline semblait dans les études être plus spécifiquement responsable de coagulopathie et de colites à Clostridium difficile. (109,110,113,114) Dans nos résultats, l'Oxacilline et la Céfazoline ont un profil de tolérance similaire. La coagulopathie a concerné un de nos patients ; un patient a également présenté une colite à Clostridium difficile, résultats similaires avec l'Oxacilline. Aucun patient n'a présenté d'effet indésirable grave. L'émergence de résistance est dans notre étude supérieure dans le groupe Oxacilline, résultat surprenant étant donné un spectre plus étroit pour l'Oxacilline. On peut néanmoins trouver des explications à ces résultats, puisque les patients sous Oxacilline avaient une durée d'antibiothérapie plus longue et étaient plus souvent traités par bithérapie avec quinolones.

Le premier point important à noter dans notre étude est la constatation d'un taux d'échec thérapeutique important évalué à 23 % des patients traités pour une pneumopathie à SAMS soit proche d'un patient sur quatre. Ces résultats sont superposables à ceux retrouvés dans une précédente étude réalisée chez des patients traumatisés crâniens puisque 25 % des patients traités pour des PAVM à SAMS étaient face à un échec thérapeutique. L'étude de Zahar, incluant plus de 80 % admis pour une cause médicale ne retrouvait que 13,8 % d'échec. (15,32) Plusieurs hypothèses peuvent être formulées pour interpréter nos chiffres élevés.

- Tout d'abord nous retrouvons des données qui convergent avec les résultats de multiples études récentes : l'ACR est également dans notre étude un facteur de risque d'échec thérapeutique. Plus de la moitié de nos patients avaient une ACR. D'ailleurs les échecs dans notre étude survenaient essentiellement dans nos populations de réanimation neurochirurgicale et de réanimation chirurgicale et traumatique, populations plus à risque d'ACR. (91) L'association entre ACR et concentrations sub-thérapeutiques en β-lactamines défini par une non atteinte de $fT_{>4\text{-}CMI}$ >100 % a été démontré dans plusieurs études. (104) D'autres études ont démontré un impact de l'ACR dans les

échecs thérapeutiques notamment sur les pneumopathies. (15,99) D'ailleurs les études récentes suggèrent d'augmenter les doses de β-lactamines afin d'arriver aux objectifs PK/PD et de privilégier une administration continue. (11,117) De manière surprenante, la dose n'impactait pas notre critère de jugement principal. Enfin le mode d'administration, continu versus discontinu n'a pas été évalué dans notre étude alors qu'il pourrait influencer les résultats. Certaines études suggèrent une augmentation de la durée d'antibiothérapie, notamment chez les traumatisés crâniens pour augmenter le taux d'efficacité thérapeutique ; dans notre étude la durée avait également un impact sur l'efficacité thérapeutique. (11) L'utilisation d'une bithérapie ne diminuait pas en revanche les échecs dans notre étude.

- Une étude récente a montré la difficulté des antibiothérapies à SAMS sur l'éradication de la colonisation chez les patients ventilés et pourrait expliquer également ce fort taux d'échec thérapeutique. (118) Dans cette étude, 48 patients présentant des prélèvements d'aspiration trachéale à SAMS positifs et traités par au moins deux jours d'antibiothérapie adaptée étaient inclus. Ces antibiothérapies étaient débutées à visée préventive d'infection grave, d'autres devant des signes évocateurs d'infection. L'Oxacilline ne permettait pas d'éradiquer la colonisation dans 22 % des cas et certains développaient ensuite une pneumopathie à SAMS. Cette difficulté d'éradication de la colonisation à SAMS est expliquée dans cette étude par la formation dans les sondes d'intubation d'un biofilm avec les germes provenant de l'oropharynx ; engendrant une baisse de pénétration des antibiotiques. La colonisation à SAMS est fréquente chez les patients neurolésés et ces patients ont souvent des durées d'intubation prolongées. (23)

Malgré la forte incidence de l'hyperclairance dans notre cohorte, un inoculum important n'était pas associé à un risque accru d'échec. Les premières études anciennes de cas sur les échecs thérapeutiques de bactériémies et EI sous Céfazoline laissant présager l'impact de l'effet inoculum ont même été reconsidérées par Li, montrant que les échecs pouvaient avoir d'autres origines (une EI notamment était compliquée d'abcès cérébral hors on connaît la mauvaise diffusion cérébrale de la Céfazoline). (67,83) Il remet en question également le fait que certaines études interprétaient les échecs par le possible effet inoculum sans évaluation des beta lactamases produites par les souches de SAMS et sans identification d'effet inoculum. Les études plus récentes et plus robustes notamment celles de Chong et de Livorsi qui ont démontré l'existence d'effet inoculum sur des bactériémies à SAMS n'avaient pas démontré plus d'échec thérapeutique en lien. (76,79) On peut néanmoins incriminer le faible effectif dans ces deux études : 8 souches avec un effet inoculum dans l'étude de Livorsi et 29 dans l'étude de Chong. A notre connaissance la seule étude dont l'objectif principal était la comparaison des échecs thérapeutiques dues à l'effet inoculum était l'étude de Lee,

une étude rétrospective comparant le groupe « souche avec effet inoculum » et « souche sans effet inoculum » sur les bactériémies à SAMS. Cette étude réalisée sur 113 échantillons était négative. (84) Nos résultats sont donc en accord avec ces études.

Néanmoins, notre étude diffère des précédentes. Dans la nôtre, nos patients de réanimation présentaient plus de 56 % d'ACR dans le groupe Oxacilline et 58 % dans le groupe Céfazoline. L'étude récente de Carrie et al. laissait suggérer que la sous exposition en Céfazoline ajustée à l'effet inoculum était associée à l'échec clinique et les patients présentant une sous exposition ajustée à l'effet inoculum avaient des clairances rénales significativement plus élevées. (107) Ces échecs survenaient malgré des fortes doses et une injection continue de Céfazoline. La littérature démontrant un sous dosage en β-lactamines en lien avec l'ACR et l'impact sur les échecs thérapeutiques est aujourd'hui relativement abondante et convergente. (11,104–106) L'effet inoculum est défini par une hausse d'un facteur 4 de la CMI du SAMS à la Céfazoline entre un inoculum standard et un inoculum élevé et un inoculum élevé pourrait produire plus de 100 fois plus de beta lactamases qu'un inoculum standard avec une augmentation de l'hydrolyse de l'antibiotique et une diminution de sa concentration (67). Une étude animale a suggéré un impact de l'effet inoculum sur la non atteinte des objectifs PK/PD. Cette étude pré clinique de Chapman et al. évaluait *in vitro* et *in vivo* l'efficacité des β-lactamines dont la Céfazoline sur des animaux infectés par des souches de SAMS. Il était retrouvé une surmortalité avec la Céfazoline en comparaison aux autres β-lactamines sur les souches à SAMS avec effet inoculum et une surmortalité sur ces souches en comparaison aux souches sans effet inoculum. Par ailleurs l'augmentation des doses de Céfazoline sur les souches avec effet inoculum augmentait la survie. (119) D'autres études avaient évalué la relation entre les objectifs PK/PD et le succès d'antibiothérapie par Céfazoline dans les infections à SAMS mais elles ne tenaient compte ni de l'effet inoculum ni de l'ACR. Une étude de simulation pharmacologique suggérait que 6 g/jour de Céfazoline administré de manière intermittente étaient suffisant pour obtenir moins de 10 % de sous dosage chez le patient de réanimation ayant une ClCr entre 50 et 120 ml/min. (120) La principale limite de cette étude était un objectif PK/PD défini par un $fT_{>CMI}$ pendant plus de 30 % du temps. L'effet inoculum et l'ACR, deux causes potentielles de non atteintes des objectifs PK/PD semblaient surtout en cumulant ces deux facteurs jouer un rôle dans une augmentation des échecs à la Céfazoline.

Si l'on considère ces faits, plusieurs hypothèses pourraient expliquer la négativité de nos résultats.

- Premièrement, le calcul du nombre de patient nécessaire a été réalisé pour démontrer un

risque d'échec à la Céfazoline 3 fois plus élevé qu'à l'Oxacilline, en supposant un taux d'échec de 30 % chez les patients sous Céfazoline. Démontrer un taux d'échec trois fois supérieur à la Céfazoline semble ambitieux, sachant déjà que l'effet inoculum ne concernerait qu'entre 19 et 36 % des souches de SAMS. (75,80) De plus dans le groupe Céfazoline, moins de la moitié des pneumopathies étaient à fort inoculum. Si on reprend l'étude de Lee ne montrant pas de différence significative entre le groupe « souche avec effet inoculum » et « souche sans effet inoculum » il existe quand même une tendance à une augmentation de mortalité avec l'effet inoculum mais la faible taille d'échantillon a peut-être masqué la différence.

- Deuxièmement, dans notre étude nous avons testé l'impact de la taille d'inoculum sur l'échec thérapeutique et non l'effet inoculum directement. En effet le taux de souches bactériennes concernées par l'effet inoculum n'était pas connu puisque la CMI à la Céfazoline n'est pas mesurée car déduite de la CMI à la Cefoxitine. De plus cette CMI est mesurée à partir d'un inoculum standard. Dans notre étude, le taux de souche avec effet inoculum est peut être faible ou peut être que les souches présentant un effet inoculum à la Céfazoline était présentes avec une faible taille d'inoculum.
- Troisièmement, les situations infectieuses où l'on retrouve justement une forte densité bactérienne semblent plus représentées par les EI surtout prothétiques ou encore les abcès. Les échecs thérapeutiques en lien avec l'effet inoculum serait plus évident à démontrer dans ce type d'infections que dans les pneumopathies. Des réserves sont d'ailleurs mises par la SPILF sur les situations à fort inoculum notamment les EI sur prothèse valvulaire suggérant d'envisager un traitement par Daptomycine dans ces situations ou suggérant la cloxacilline. (68)

Enfin, nos résultats sont soumis à des limites inhérentes au type d'étude.

- Les premières limites de notre étude résidait dans son caractère rétrospectif, potentiellement responsable d'un biais de sélection. Le groupe Céfazoline avait des chiffres de SOFA significativement plus élevés, avaient tendance à avoir plus de pneumopathies bactériémiques, avait moins de pneumopathies à fort inoculum et comprenait plus de patients hospitalisés pour chirurgie non traumatique.
- De plus, un des biais notable était la distribution des groupes de traitement dans le temps rendant la prise en charge des patients non uniforme durant ces 5 années d'inclusion. En effet les patients étaient surtout traités par Oxacilline de 2013 à 2015 alors les patients étaient traités par Céfazoline entre 2016 et 2017. L'une des différences notables est le nombre de jours passé hors ventilation mécanique à J 28 significativement plus long dans le groupe Oxacilline. Cette durée de ventilation plus courte dans la période Céfazoline est en lien avec l'amélioration des pratiques et les progrès dans les démarches de sevrage respiratoire et d'extubation précoce. On peut se demander si

l'augmentation de durée de ventilation mécanique dans le groupe Oxacilline n'augmenterait pas les récidives de pneumopathie et ce d'autant plus que des études ont montré l'impact du biofilm des sondes d'intubation dans la colonisation persistante à SAMS. (118) De plus on peut s'interroger sur la prise en compte de la clairance rénale dans la période la plus ancienne, les doses, le mode d'administration étaient-ils autant adaptés aux fonctions rénales en 2013 qu'en 2017 ?

- Troisièmement, la clairance de la créatinine dans notre étude n'était qu'une clairance estimée par la formule de Cockroft et Gault. La référence est la clairance calculée des 24h mais le ionogramme urinaire n'est pas pratiqué de manière quotidienne dans les service sur toutes la durée de l'étude. Or les formules communément utilisées pour estimer le de débit de filtration glomérulaire sont imprécises dans les cas d'ACR. Quelques données suggèrent une meilleure valeur prédictive du Cockcroft-Gault comparé au Modification of diet in Renal disease (MDRD) ou au Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) pour identifier les patients avec une ARC. (93,121)
- Enfin, Il est regrettable de ne pas avoir d'effet inoculum documenté afin d'interpréter les échecs à la Céfazoline. Les antibiogrammes étant réalisés par le laboratoire de microbiologie en utilisant un inoculum standard. D'autres part les antibiogrammes à la Céfazoline n'étaient pas réalisés systématiquement en routine et la CMI de la Céfazoline était déduite de la sensibilité à la Cefoxitine.

Seule une étude prospective randomisée comparant l'Oxacilline et la Céfazoline sur l'efficacité du traitement des pneumopathies à SAMS réalisée en réanimation pourrait répondre à notre question d'équivalence des deux molécules.

Perpectives

L'impact clinique de l'effet inoculum n'ayant pas été révélé par notre étude, il serait intéressant de réaliser une étude prospective sur des pneumopathies à SAMS traitées par Céfazoline en réanimation ciblant l'effet inoculum. Cette étude pourrait recueillir les taux d'ACR et évaluer les CMI à la Céfazoline et ces CMI ne devraient pas être mesurée sur des inoculums standards, ce qui permettrait de connaître les souches présentant un effet inoculum. Cette étude comparerait le taux d'échec thérapeutique dans le groupe effet inoculum et le groupe sans effet inoculum. Si elle démontrait l'impact d'un effet inoculum sur les échecs thérapeutiques nos pratiques pourraient être modifiées, comprenant notamment la réalisation de CMI Céfazoline afin d'adapter nos prescriptions sur les souches à effet inoculum.

CONCLUSION

Le taux d'échecs thérapeutiques entre l'oxacilline et la céfazoline chez les patients de réanimation traités pour une pneumopathie à SAMS n'est pas statistiquement différent. Nos résultats trouvent un fort taux d'échec thérapeutique dans les deux groupes de traitement en lien avec l'ACR. Le risque accru d'échec lié à un fort inoculum n'a pas été démontré. La tolérance de la Céfazoline semble acceptable. La céfazoline ne semble donc pas être une mauvaise alternative à l'oxacilline La nécessité d'augmenter les posologies chez les patients présentant une ACR et une pneumopathie à fort inoculum reste à démontrer.

REFERENCES

1. Koulenti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2017;36(11):1999‑2006.

2. Koulenti D, Lisboa T, Brun-Buisson C, Krueger W, Macor A, Sole-Violan J, *et al.* Spectrum of practice in the diagnosis of nosocomial pneumonia in patients requiring mechanical ventilation in European intensive care units: Crit Care Med. 2009;37(8):2360‑9.

3. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, *et al.* Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin Infect Dis. 2016;63(5):e61‑111.

4. Almirall J, Bolíbar I, Vidal J, Sauca G, Coll P, Niklasson B, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. Eur Respir J. 2000;15(4):757‑63.

5. Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. Crit Care Med. 2005;33(10):2184‑93.

6. Combes A, Luyt C-E, Fagon J-Y, Wolff M, Trouillet J-L, Chastre J. Early predictors for infection recurrence and death in patients with ventilator-associated pneumonia: Crit Care Med. 2007;35(1):146‑54.

7. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis*: Crit Care Med. 2003;31(12):2742‑51.

8. Ioanas M, Ferrer M, Cavalcanti M, Ferrer R, Ewig S, Filella X, et al. Causes and predictors of nonresponse to treatment of intensive care unit–acquired pneumonia*: Crit Care Med. avr 2004;32(4):938‑45.

9. Domínguez AA, Arango MV, Torres A. Treatment Failure in Patients with Ventilator-Associated Pneumonia. Semin Respir Crit Care Med. 2006;27(01):104‑14.

10. Gursel G, Aydogdu M, Ozyilmaz E, Ozis TN. Risk factors for treatment failure in patients with ventilator-associated pneumonia receiving appropriate antibiotic therapy. J Crit Care. 2008;23(1):34‑40.

11. Carrie C, Bentejac M, Cottenceau V, Masson F, Petit L, Cochard J-F, *et al.* Association between augmented renal clearance and clinical failure of antibiotic treatment in brain-injured patients with ventilator-acquired pneumonia: A preliminary study. Anaesth Crit Care Pain Med. 2018;37(1):35‑41.

12. Bassetti M, Montero JG, Paiva JA. When antibiotic treatment fails. Intensive Care Med. janv 2018;44(1):73‑5.

13. Meyer E, Schwab F, Gastmeier P. Nosocomial methicillin resistant staphylococcus aureus pneumonia - epidemiology and trends based on data of a network of 586 German ICUs (2005-2009). Eur J Med Res. 2010;15(12):514.

14. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(4):388‑416.

15. Carrie C, Bentejac M, Cottenceau V, Masson F, Petit L, Cochard J-F, *et al.* Association between augmented renal clearance and clinical failure of antibiotic treatment in brain-injured patients with ventilator-acquired pneumonia: A preliminary study. Anaesth Crit Care Pain Med. 2018;37(1):35‑41.

16. Lepelletier D, Roquilly A, Demeure dit latte D, Mahe PJ, Loutrel O, Champin P, *et al.* Retrospective Analysis of the Risk Factors and Pathogens Associated With Early-onset Ventilator-associated Pneumonia in Surgical-ICU Head-trauma Patients: J Neurosurg Anesthesiol. 2010;22(1):32‑7.

17. Fekih Hassen M, Ben Haj Khalifa A, Tilouche N, Ben Sik Ali H, Ayed S, Kheder M, *et al*. Pneumopathies communautaires sévères en réanimation : caractéristiques cliniques, bactériologiques et facteurs pronostiques : une expérience tunisienne. Rev Pneumol Clin. 2014;70(5):253‑9.

18. Leroy O, Vandenbussche C, Coffinier C, Bosquet C, Georges H, Guery B*, et al.* Community-acquired Aspiration Pneumonia in Intensive Care Units: Epidemiological and Prognosis Data. Am J Respir Crit Care Med. déc 1997;156(6):1922‑9.

19. Torres A, Serra-Batlles J, Ferrer A, Jiménez P, Celis R, Cobo E, et al. Severe Community-acquired Pneumonia: Epidemiology and Prognostic Factors. Am Rev Respir Dis. 1991;144(2):312‑8.

20. Benhamou D, Carrié AS, Lecomte F. Staphylococcus aureus : place et impact dans la prise en charge des pneumopathies nosocomiales. Rev Mal Respir. sept 2005;22(4):595‑603.

21. George DL, Falk PS, Wunderink RG, Leeper KV, Meduri GU, Steere EL, *et al.* Epidemiology of Ventilator-acquired Pneumonia Based on Protected Bronchoscopic Sampling. Am J Respir Crit Care Med. déc 1998;158(6):1839‑47.

22. Watanakunakorn C. Bacteremic Staphylococcus aureus pneumonia. Scand J Infect Dis. 1987;19(6):623‑7.

23. Campbell W, Hendrix E, Schwalbe R, Fattom A, Edelman R. Head-injured patients who are nasal carriers of Staphylococcus aureus are at high risk for *Staphylococcus aureus* pneumonia. Crit Care Med. 1999;27(4):798‑801.

24. Espersen F, Gabrielsen J. Pneumonia due to *Staphylococcus aureus* during mechanical ventilation. J Infect Dis. 1981;144(1):19‑23.

25. Étude et enquête surveillance des infections nosocomiales en réanimation adultes - Réseau REA-Raisin, France. Résultats 2015.

26. Athanassa Z, Siempos II, Falagas ME. Impact of methicillin resistance on mortality in Staphylococcus aureus VAP: a systematic review. Eur Respir J. 1 mars 2008;31(3):625‑32.

27. Melsen WG, Rovers MM, Bonten MJM. Ventilator-associated pneumonia and mortality: A systematic review of observational studies*: Crit Care Med. oct 2009;37(10):2709‑18.

29. Myny D, Depuydt P, Colardyn F, Blot S. Ventilator-associated pneumonia in a tertiary care unit : analysis of risk factors for acquisition and mortality. Acta Clin Belg. 2005;60(3):114‑21.

29. Rincon-Ferrari MD, Flores-Cordero JM, Leal-Noval SR, Murillo-Cabezas F, Cayuelas A, Munoz-Sanchez MA, et al. Impact of Ventilator-Associated Pneumonia in Patients with Severe Head Injury: J Trauma Inj Infect Crit Care. 2004;57(6):1234‑40.

30. Bercault N, Boulain T. Mortality rate attributable to ventilator-associated nosocomial pneumonia in an adult intensive care unit: a prospective case-control study. Crit Care Med. 2001;29(12):2303‑9.

31. Boots RJ, Lipman J, Bellomo R, Stephens D, Heller RF. Disease risk and mortality prediction in intensive care patients with pneumonia. Australian and New Zealand practice in intensive care (ANZPIC II). Anaesth Intensive Care. 2005;33(1):101‑11.

32. Zahar J-R, Clec'h C, Tafflet M, Garrouste-Orgeas M, Jamali S, Mourvillier B, et al. Is Methicillin Resistance Associated with a Worse Prognosis in Staphylococcus aureus Ventilator-Associated Pneumonia? Clin Infect Dis. 2005;41(9):1224‑31.

33. Agbaht K, Diaz E, Muñoz E, Lisboa T, Gomez F, Depuydt PO, et al. Bacteremia in patients with ventilator-associated pneumonia is associated with increased mortality: A study comparing bacteremic vs. nonbacteremic ventilator-associated pneumonia*: Crit Care Med. 2007;35(9):2064‑70.

34. Quincampoix J, Mainardi J. Mécanismes de résistance des cocci à Gram positifMechanisms underlying resistance of Gram-positive bacteria. Réanimation. 2001;10(3):267‑75.

35. Ryffel C, Kayser FH, Berger-Bächi B. Correlation between regulation of mecA transcription and expression of methicillin resistance in staphylococci. Antimicrob Agents Chemother. 1992;36(1):25‑31.

36. Wang G, Hindler JF, Ward KW, Bruckner DA. Increased Vancomycin MICs for Staphylococcus aureus Clinical Isolates from a University Hospital during a 5-Year Period. J

Clin Microbiol. 2006;44(11):3883‑6.

37. Chambers HF, DeLeo FR. Waves of resistance: Staphylococcus aureus in the antibiotic era. Nat Rev Microbiol. 2009;7(9):629‑41.

38. Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, Fournet J-C, Lina G, Bes M, et al. Association between Staphylococcus aureus strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. The Lancet. 2002;359(9308):753‑9.

39. Caroff DA, Li L, Muscedere J, Klompas M. Subglottic Secretion Drainage and Objective Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Crit Care Med. 2015;1.

40. Lorente L, Lecuona M, Jiménez A, Lorenzo L, Roca I, Cabrera J, et al. Continuous endotracheal tube cuff pressure control system protects against ventilator-associated pneumonia. Crit Care. 2014;18(2):R77.

41. Holzapfel L, Chastang C, Demingeon G, Bohe J, Piralla B, Coupry A. A Randomized Study Assessing the Systematic Search for Maxillary Sinusitis in Nasotracheally Mechanically Ventilated Patients: Influence of Nosocomial Maxillary Sinusitis on the Occurrence of Ventilator-associated Pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159(3):695‑701.

42. Cabrini L, Landoni G, Oriani A, Plumari VP, Nobile L, Greco M, et al. Noninvasive Ventilation and Survival in Acute Care Settings: A Comprehensive Systematic Review and Metaanalysis of Randomized Controlled Trials*. Crit Care Med. avr 2015;43(4):880‑8.

43. Quenot J-P, Ladoire S, Devoucoux F, Doise J-M, Cailliod R, Cunin N, et al. Effect of a nurse-implemented sedation protocol on the incidence of ventilator-associated pneumonia. Crit Care Med. 2007;35(9):2031‑6.

44. Doig GS, Heighes PT, Simpson F, Sweetman EA, Davies AR. Early enteral nutrition, provided within 24 h of injury or intensive care unit admission, significantly reduces mortality in critically ill patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. Intensive Care Med. 2009;35(12):2018‑27.

45. ESICM Working Group on Gastrointestinal Function, Reintam Blaser A, Starkopf J, Alhazzani W, Berger MM, Casaer MP, et al. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. Intensive Care Med. 2017;43(3):380‑98.

46. SFAR. Pneumonies associées aux soins de réanimation RFE commune SFAR SRLF 2017.

47. Sroka S, Gastmeier P, Meyer E. Impact of alcohol hand-rub use on meticillin-resistant *Staphylococcus aureus:* an analysis of the literature. J Hosp Infect. mars 2010;74(3):204‑11.

48. Pileggi C, Bianco A, Flotta D, Nobile CG, Pavia M. Prevention of ventilator-associated pneumonia, mortality and all intensive care unit acquired infections by topically applied

antimicrobial or antiseptic agents: a meta-analysis of randomized controlled trials in intensive care units. Crit Care. 2011;15(3):R155.

49. Kõljalg S, Naaber P, Mikelsaar M. Antibiotic resistance as an indicator of bacterial chlorhexidine susceptibility. J Hosp Infect. 2002;51(2):106‑13.

50. Ridenour G, Lampen R, Federspiel J, Kritchevsky S, Wong E, Climo M. Selective Use of Intranasal Mupirocin and Chlorhexidine Bathing and the Incidence of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Colonization and Infection Among Intensive Care Unit Patients. Infect Control Hosp Epidemiol. 2007;28(10):1155‑61.

51. Laupland KB, Conly JM. Treatment of Staphylococcus aureus Colonization and Prophylaxis for Infection with Topical Intranasal Mupirocin: An Evidence-Based Review. Clin Infect Dis. 2003;37(7):933‑8.

52. Brun-Buisson C, Rauss A, Legrand P, Mentec H, Ossart M, Eb F, et al. Traitement du portage nasal de Staphylococcus aureus par la mupirocine nasale et prévention des infections acquises en réanimation. Etude multicentrique contrôlée. Médecine Mal Infect. 1994;24(12):1229‑39.

53. Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte Pneumonie aiguë communautaire Exacerbations de Bronchopneumopathie Chronique Obstructive Mise au point AFSSAPS 2010.

54. CLSI Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing ; January 2013.

55. Gern BH, Greninger AL, Weissman SJ, Stapp JR, Tao Y, Qin X. Continued in vitro cefazolin susceptibility in methicillin-susceptible Staphylococcus aureus. Ann Clin Microbiol Antimicrob [Internet]. déc 2018 [cité 17 juill 2018];17(1). Disponible sur: https://ann-clinmicrob.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12941-018-0257-x

56. 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. oct 2011;17(10):1581‑6.

57. Wynn M, Dalovisio JR, Tice AD, Jiang X. Evaluation of the Efficacy and Safety of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy for Infections With Methicillin-sensitive Staphylococcus aureus: South Med J. juin 2005;98(6):590‑5.

58. Zelenitsky SA, Beahm NP, Iacovides H, Ariano RE, Zhanel G. Limitations of ceftriaxone compared with cefazolin against MSSA: an integrated pharmacodynamic analysis. J Antimicrob Chemother. 1 juill 2018;73(7):1888‑94.

59. Richards DM, Brogden RN. Ceftazidime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. Drugs. févr 1985;29(2):105‑61.

60. Kim S-H, Kim K-H, Kim H-B, Kim N-J, Kim E-C, Oh M -d., et al. Outcome of

Vancomycin Treatment in Patients with Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52(1):192‑7.

61. Blumenthal KG, Parker RA, Shenoy ES, Walensky RP. Improving Clinical Outcomes in Patients With Methicillin-Sensitive *Staphylococcus aureus* Bacteremia and Reported Penicillin Allergy. Clin Infect Dis. 2015;61(5):741‑9.

62. Schweizer ML, Furuno JP, Harris AD, Johnson JK, Shardell MD, McGregor JC, et al. Comparative effectiveness of nafcillin or cefazolin versus vancomycin in methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia. BMC Infect Dis [Internet]. 2011 [cité 19 juin 2018];11(1). Disponible sur: http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-11-279

63. Fu J, Ye X, Chen C, Chen S. The Efficacy and Safety of Linezolid and Glycopeptides in the Treatment of *Staphylococcus aureus* Infections. van Veen HW, éditeur. PLoS ONE. 6 2013;8(3):e58240.

64. Place du linézolide dans la prise en charge de pneumonies nosocomiales à Staphylococcus aureus résistants à la méticilline (SARM) - Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien 2014.

65. Kim J, Chung J, Choi S-H, Jang H, Hong S-B, Lim C-M, et al. Early use of imipenem/cilastatin and vancomycin followed by de-escalation versus conventional antimicrobials without de-escalation for patients with hospital-acquired pneumonia in a medical ICU: a randomized clinical trial. Crit Care. 2012;16(1):R28.

66. Thérapeutique des infections à *Staphylococcus aureus* sensible la méticilline.

67. Li J, Echevarria KL, Traugott KA. β-Lactam Therapy for Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Comparative Review of Cefazolin versus Antistaphylococcal Penicillins. Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther. 2017;37(3):346‑60.

68. SPILF 2017 Propositions d'alternatives à l'oxacilline ou la cloxacilline par voie IV chez l'adulte et l'enfant en contexte de rupture de stock.

69. 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;59(9):5232‑8.

70. 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;70(5):1539‑46.

71. 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;58(9):5117‑24.

72. Brook I. Inoculum effect. Rev Infect Dis. 1989;11(3):361‑8.

73. Luria SE. A test for penicillin sensitivity and resistance in Staphylococcus. Proc Soc Exp Biol Med Soc Exp Biol Med N Y N. 1946;61:46‑51.

74. Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie. European committee on antimicrobial susceptibility testing. 2018;

75. 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;53(8):3437‑41.

76. Livorsi DJ, Crispell E, Satola SW, Burd EM, Jerris R, Wang YF, et al. Prevalence of *blaZ* Gene Types and the Inoculum Effect with Cefazolin among Bloodstream Isolates of Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus.* Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(8):4474‑7.

77. Kernodle DS, Stratton CW, McMurray LW, Chipley JR, McGraw PA. Differentiation of beta-lactamase variants of S*taphylococcus aureus* by substrate hydrolysis profiles. J Infect Dis. 1989;159(1):103‑8.

78. Zygmunt DJ, Stratton CW, Kernodle DS. Characterization of four beta-lactamases produced by *Staphylococcus aureus. A*ntimicrob Agents Chemother. 1992;36(2):440‑5.

79. Chong YP, Park S -J., Kim ES, Bang K-M, Kim M-N, Kim S-H, et al. Prevalence of blaZ gene types and the cefazolin inoculum effect among methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* blood isolates and their association with multilocus sequence types and clinical outcome. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. févr 2015;34(2):349‑55.

80. Rincon S, Reyes J, Carvajal LP, Rojas N, Cortes F, Panesso D, et al. Cefazolin high-inoculum effect in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* from South American hospitals. J Antimicrob Chemother. 1 déc 2013;68(12):2773‑8.

81. Nannini EC, Singh KV, Murray BE. Relapse of Type A -Lactamase-Producing Staphylococcus aureus Native Valve Endocarditis during Cefazolin Therapy: Revisiting the Issue. Clin Infect Dis.;37(9):1194‑8.

82. Quinn EL, Pohlod D, Madhavan T, Burch K, Fisher E, Cox F. Clinical experiences with cefazolin and other cephalosporins in bacterial endocarditis. J Infect Dis. 1973;128:Suppl:S386-389.

83. Bryant RE. Unsuccessful Treatment of Staphylococcal Endocarditis With Cefazolin. JAMA J Am Med Assoc. 1977;237(6):569.

84. Lee S, Kwon KT, Kim H-I, Chang HH, Lee J-M, Choe PG, et al. Clinical Implications of Cefazolin Inoculum Effect and β-Lactamase Type on Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia. Microb Drug Resist. 2014;20(6):568‑74.

85. Garraffo R, Lavrut T. Signification clinique des corrélations pharmacocinétique/pharmacodynamie des antibiotiques chez les patients de réanimation. Réanimation. 2005;14(4):264‑75.

86. Scaglione F, Esposito S, Leone S, Lucini V, Pannacci M, Ma L, et al. Feedback dose alteration significantly affects probability of pathogen eradication in nosocomial pneumonia. Eur Respir J. 2009;34(2):394‑400.

87. Jehl F, Levêque D. Perfusion continue des bêtalactamines : intérêts, inconvénients, modalités pratiques. Réanimation. 2009;18(4):343‑52.

88. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1998;26(1):1-10; quiz 11-12.

89. Drusano GL, Standiford HC, Bustamante C, Forrest A, Rivera G, Leslie J, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of imipenem-cilastatin. Antimicrob Agents Chemother. 1984;26(5):715‑21.

90. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients: Are Current -Lactam Antibiotic Doses Sufficient for Critically Ill Patients? Clin Infect Dis. 15 avr 2014;58(8):1072‑83.

91. Luyt C-E, Bréchot N, Trouillet J-L, Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. Crit Care [Internet]. oct 2014 [cité 19 juin 2018];18(5). Disponible sur: http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-014-0480-6

92. De Waele JJ, Lipman J, Akova M, Bassetti M, Dimopoulos G, Kaukonen M, et al. Risk factors for target non-attainment during empirical treatment with β-lactam antibiotics in critically ill patients. Intensive Care Med. 2014;40(9):1340‑51.

93. Baptista JP, Udy AA, Sousa E, Pimentel J, Wang L, Roberts JA, et al. A comparison of estimates of glomerular filtration in critically ill patients with augmented renal clearance. Crit Care Lond Engl. 2011;15(3):R139.

94. Brown R, Babcock R, Talbert J, Gruenberg J, Czurak C, Campbell M. Renal function in critically ill postoperative patients: sequential assessment of creatinine osmolar and free water clearance. Crit Care Med. 1980;8(2):68‑72.

95. Kohl BA, Deutschman CS. The inflammatory response to surgery and trauma: Curr Opin Crit Care. 2006;12(4):325‑32.

96. Udy AA, Jarrett P, Lassig-Smith M, Stuart J, Starr T, Dunlop R, et al. Augmented Renal

Clearance in Traumatic Brain Injury: A Single-Center Observational Study of Atrial Natriuretic Peptide, Cardiac Output, and Creatinine Clearance. J Neurotrauma. 2017;34(1):137‑44.

97. Udy A, Boots R, Senthuran S, Stuart J, Deans R, Lassig-Smith M, et al. Augmented Creatinine Clearance in Traumatic Brain Injury: Anesth Analg. 2010;111(6):1505‑10.

98. Udy AA, Baptista JP, Lim NL, Joynt GM, Jarrett P, Wockner L, et al. Augmented Renal Clearance in the ICU: Results of a Multicenter Observational Study of Renal Function in Critically Ill Patients With Normal Plasma Creatinine Concentrations*. Crit Care Med. 2014;42(3):520‑7.

99. Claus BOM, Hoste EA, Colpaert K, Robays H, Decruyenaere J, De Waele JJ. Augmented renal clearance is a common finding with worse clinical outcome in critically ill patients receiving antimicrobial therapy. J Crit Care. 2013;28(5):695‑700.

100. Fuster-Lluch O, Gerónimo-Pardo M, Peyró-García R, Lizán-García M. Glomerular hyperfiltration and albuminuria in critically ill patients. Anaesth Intensive Care. 2008;36(5):674‑80.

101. Baptista JP, Udy AA. Augmented renal clearance in critical illness: « The Elephant in the ICU »? Minerva Anestesiol. 2015;81(10):1050‑2.

102. Hobbs ALV, Shea KM, Roberts KM, Daley MJ. Implications of Augmented Renal Clearance on Drug Dosing in Critically Ill Patients: A Focus on Antibiotics. Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther. 2015;35(11):1063‑75.

103. Udy AA, Roberts JA, De Waele JJ, Paterson DL, Lipman J. What's behind the failure of emerging antibiotics in the critically ill? Understanding the impact of altered pharmacokinetics and augmented renal clearance. Int J Antimicrob Agents. 2012;39(6):455‑7.

104. Udy AA, Varghese JM, Altukroni M, Briscoe S, McWhinney BC, Ungerer JP, et al. Subtherapeutic Initial β-Lactam Concentrations in Select Critically Ill Patients. Chest. 2012;142(1):30‑9.

105. Huttner A, Von Dach E, Renzoni A, Huttner BD, Affaticati M, Pagani L, et al. Augmented renal clearance, low β-lactam concentrations and clinical outcomes in the critically ill: An observational prospective cohort study. Int J Antimicrob Agents. 2015;45(4):385‑92.

106. Carrié C, Petit L, d'Houdain N, Sauvage N, Cottenceau V, Lafitte M, et al. Association between augmented renal clearance, antibiotic exposure and clinical outcome in critically ill septic patients receiving high doses of β-lactams administered by continuous infusion: a prospective observational study. Int J Antimicrob Agents. 2018;51(3):443‑9.

107. Carrie. Are standard doses of cefazolin administered by continuous infusion sufficient for critically ill patients with augmented creatinine clearance?

108. 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 Bacteremia? Antimicrob Agents Chemother. nov 2011;55(11):5122‑6.

109. Chung AH, Watson K. Cefazolin-induced hypoprothrombinemia. Am J Health Syst Pharm. 1 mai 2008;65(9):823‑6.

110. Gay E, Barthel A, Rouzic N, Henriot B, Quélennec B, Lorleac'h A, et al. Cefazolin and coagulation disorders: a case report. Ann Biol Clin (Paris). janv 2018;(1):104–106.

111. Alqahtani SA, Kleiner DE, Ghabril M, Gu J, Hoofnagle JH, Rockey DC. Identification and Characterization of Cefazolin-Induced Liver Injury. Clin Gastroenterol Hepatol. juill 2015;13(7):1328‑1336.e2.

112. Schwankhaus JD, Masucci EF, Kurtzke JF. Cefazolin-induced encephalopathy in a uremic patient. Ann Neurol. févr 1985;17(2):211‑211.

113. Manian FA, Aradhyula S, Greisnauer S, Senkel D, Setzer J, Wiechens M, et al. Is It Clostridium difficile Infection or Something Else? A Case-control Study of 352 Hospitalized Patients With New-onset Diarrhea: South Med J. août 2007;100(8):782‑6.

114. Salgado CD, Mauldin PD, Fogle PJ, Bosso JA. Analysis of an outbreak of Clostridium difficile infection controlled with enhanced infection control measures. Am J Infect Control. août 2009;37(6):458‑64.

115. Les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique SFAR 2009.

116. 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. 1 août 2014;59(3):369‑75.

117. Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, Mat-Nor M-B, Rai V, Wong KK, Hasan MS, et al. Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis. Intensive Care Med. oct 2016;42(10):1535‑45.

118. Stulik L, Hudcova J, Craven DE, Nagy G, Nagy E. Low Efficacy of Antibiotics Against Staphylococcus aureus Airway Colonization in Ventilated Patients. Clin Infect Dis. 15 avr 2017;64(8):1081‑8.

119. Chapman SW, Steigbigel RT. Staphylococcal beta-lactamase and efficacy of beta-lactam antibiotics: in vitro and in vivo evaluation. J Infect Dis. juin 1983;147(6):1078‑89.

120. Housman ST, Sutherland CA, Nicolau DP. Pharmacodynamic profile of commonly utilised parenteral therapies against meticillin-susceptible and meticillin-resistant Staphylococcus aureus collected from US hospitals. Int J Antimicrob Agents. sept 2014;44(3):235‑41.

121. Barletta JF, Mangram AJ, Byrne M, Hollingworth AK, Sucher JF, Ali-Osman FR, et al. The importance of empiric antibiotic dosing in critically ill trauma patients: Are we under-dosing based on augmented renal clearance and inaccurate renal clearance estimates? J Trauma Acute Care Surg. déc 2016;81(6):1115‑21.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise 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(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs.

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 déshonorée et méprisée si j'y manque.