



HAL
open science

Comparaison pharmacologique des administrations continue et intermittente de cloxacilline par voie intraveineuse dans les infections ostéo-articulaires à *Staphylococcus aureus*

Margaux Garzaro

► **To cite this version:**

Margaux Garzaro. Comparaison pharmacologique des administrations continue et intermittente de cloxacilline par voie intraveineuse dans les infections ostéo-articulaires à *Staphylococcus aureus*. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02340365

HAL Id: dumas-02340365

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02340365>

Submitted on 30 Oct 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 NICE – Sophia Antipolis

Faculté de médecine



Thèse d'exercice de médecine

Comparaison pharmacologique des administrations continue et intermittente de cloxacilline par voie intraveineuse au cours des infections ostéo-articulaires à *Staphylococcus aureus*

Thèse présentée et soutenue publiquement le **jeudi 11 octobre 2018** par

Margaux GARZARO

Née le 04/03/1990 à Bordeaux (France)

Pour l'obtention du diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Membres du Jury :

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Johan COURJON

Président : Monsieur le Professeur Pierre-Marie ROGER

Assesseurs : Monsieur le Professeur Jean-Gabriel FUZIBET

Monsieur le Docteur Rodolphe GARRAFFO

Monsieur le Professeur Eric ROSENTHAL



UNIVERSITE DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS
FACULTE DE MEDECINE

LISTE DES ENSEIGNANTS AU 1^{ER} SEPTEMBRE 2018 A LA FACULTE DE MEDECINE DE NICE

Doyen

Pr. BAQUÉ Patrick

Vice-doyens

Pédagogie	Pr. ALUNNI Véronique
Recherche	Pr DELLAMONICA Jean
Etudiants	M. JOUAN Robin

Chargé de mission projet Campus	Pr. PAQUIS Philippe
---------------------------------	---------------------

Conservateur de la bibliothèque	Mme AMSELLE Danièle
---------------------------------	---------------------

Directrice administrative des services	Mme CALLEA Isabelle
--	---------------------

Doyens Honoraires	M. AYRAUD Noël
	M. RAMPAL Patrick
	M. BENCHIMOL Daniel

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIÉL Jean	Urologie (52.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Geogres	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIÉLS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (52.03)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
Mme	SEITZ-POLSKI Barbara	Immunologie (47.03)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. HOFLIGER Philippe Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)
Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)
M. GASPERINI Fabrice Médecine Générale (53.03)
M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS HONORAIRES

M ALBERTINI Marc	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. BALAS Daniel	M. GILLET Jean-Yves
M. BATT Michel	M. GRELLIER Patrick
M. BLAIVE Bruno	M. GRIMAUD Dominique
M. BOQUET Patrice	M. HARTER Michel
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. LOUBIERE Robert
M. CHATEL Marcel	M. MARIANI Roger
M. COUSSEMENT Alain	M. MASSEYEFF René
Mme CRENESSE Dominique	M. MATTEI Mathieu
M. DARCOURT Guy	M. MOUIEL Jean
M. DELLAMONICA Pierre	Mme MYQUEL Martine
M. DELMONT Jean	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DEMARD François	M. PRINGUEY Dominique
M. DESNUELLE Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. TOUBOL Jacques
M . FRANCO Alain	M. TRAN Dinh Khiem
M. FREYCHET Pierre	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. GASTAUD Pierre	M. ZIEGLER Gérard

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	Mme MEMRAN Nadine
Mme DONZEAU Michèle	M. MENGUAL Raymond
M. EMILIOZZI Roméo	M. PHILIP Patrick
M. FRANKEN Philippe	M. POIRÉE Jean-Claude
M. GASTAUD Marcel	Mme ROURE Marie-Claire

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Pierre-Marie Roger, président du jury

Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce travail et de m'avoir permis de me former plus spécifiquement en infectiologie.

A Monsieur le Professeur Jean-Gabriel Fuzibet

C'est un honneur que vous me faites d'accepter de faire partie de mon jury de thèse. Merci de m'avoir soutenue pendant mes années d'internat niçois.

A Monsieur le Professeur Eric Rosenthal

Merci d'avoir toujours répondu présent au cours de mon internat et d'accepter de faire partie de mon jury.

A Monsieur le Docteur Garraffo

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

A Monsieur le Docteur Johan Courjon

Un immense merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse et pour m'avoir « drivé » au quotidien malgré les (nombreux !) écueils inhérents au travail prospectif. Tu as été un de mes meilleurs chefs de clinique : tu as réussi pendant les deux semestres passés ensemble à avoir la bonne distance de « séniorisation » des dossiers, t'adaptant à l'évolution de mes connaissances théoriques et pratiques.

A toute l'équipe du service d'infectiologie

Merci à Eric, Johan, Elisa, Véronique, Cécile et Karine qui ont été mes principaux « enseignants » d'infectiologie sur le terrain. Entre staff du lundi matin, visites plus ou moins formelles, astreintes plus qu'agitées, fous rires à l'internat ... mes deux semestres passés en votre compagnie ont été parmi les plus enrichissants dans l'apprentissage du métier.

MERCI aux IDE du service d'infectiologie à qui j'en ai fait baver avec mes dosages et sans qui ce travail n'aurait pas été possible : Fernanda, Flo, Anne-Marie, Mélissande, Sandra, Sylvie, Vincent, Gisèle et son organisation ...

A tous les (autres) parameds qui m'ont accueilli à bras ouverts comme leur famille : Fafa, ses gâteaux et sa soupe de champagne, Thomas et ses coupes de cheveux, Julie et ses câlins, Valérie et sa folie, Sylvie et sa motivation pour faire remarquer les patients, Catherine, Ophélie, Barbara, Vanessa, Célia, Amélie, Dolores, Laetitia, Pam, Mariana, j'en oublie sûrement ...

A ceux de nuit, toujours présents dans l'adversité : Maryline, Barbara, Toinou.

A mes cointernes des 2 passages, 2 équipes bien différentes mais toujours dans la bonne humeur : Charlotte, Marie, Lindsay, Marion, Béné, Greg, Emilien.

Vous restez mon service de cœur, vous allez me manquer !

Au service de médecine interne de Nice

Merci Viviane pour tout ce que tu as pu m'apporter au cours de ces cinq années, que ce soit dans la théorie ou dans la pratique, à l'hôpital ou en dehors ... ma maman de la médecine interne niçoise !

Merci à Nathalie et Astrid pour ce début d'internat tout en douceur.

A l'équipe paramed et secrétaires de l'époque : Aurore, Jess, Domi, Céline M, Nadège, Marylène, Sandrine

Merci à Isabelle Ricard pour sa présence toujours bienveillante, voire protectrice.

A l'équipe d'HDJ de médecine interne (un peu de douceur dans ce monde de solitude et cette débauche de Vidaza) : Steph, Myriam, Florence, Cendrine, Christine, Sandrine, Karine, Sylvie, Carole ...

Au service de médecine interne de l'hôpital de Cannes

Merci à Régis pour ces leçons d'humanité, voire d'humanisme tout au long du semestre.

A Aurélie, Sandrine, Annabelle, Jeanne, Amandine, Martine et Matthias pour leur implication pour les patients.

A mes cointernes de l'internat de Cannes : Marie R, Marie D, Hélène et Adrien, Diane, Dalila, Sacha, JB, Lucile, John ... on s'est éloignés mais ce semestre reste gravé dans mes meilleurs souvenirs.

Au service de réanimation

Merci aux Professeurs Bernardin et Dellamonica, au Docteur Hervé Hyvernat pour leurs enseignements au lit du patient et pour m'avoir fait confiance alors que je n'étais qu'une interniste peu expérimentée ...

Merci à Thomas Bernelin, Maxime Lamèche, Mathieu Buscot et Nicolas Clément de m'avoir appris à poser des voies centrales et à se marrer au travail !

Merci à Alexandre Robert de m'avoir appris les mécanismes de résistance du pyo et l'art de poser des champs stériles XXL sur un lit deux fois plus grand que moi.

Merci à Denis Doyen pour les échographies cardiaques « urgentes », les indications de réa un peu ... discutées (croco d'or power) mais salvatrices pour l'interne de garde que j'étais.

Merci à toute l'équipe paraméd du service de réa : Anne-Marie, Najet, Nadia, Caro, Fatima, Michèle, Florent, Yann, Richard, Olivier, Julia, Denise (...): la définition de la bonne ambiance au quotidien !

Au laboratoire de bactériologie

Merci à Estelle, Nicolas et Alice pour avoir assuré ma formation en paillasse. Merci aux techniciennes pour leur soutien et leur reconnaissance.

Au service d'immunologie clinique de l'hôpital Saint-Louis

Merci aux Professeurs Oksenhendler et Fieschi de m'avoir accueilli chaleureusement dans leur service et pour la qualité de la formation dont j'ai bénéficié pendant 6 mois.

Merci à Marion de m'avoir poussé à venir vous rejoindre, merci à Lionel pour l'enseignement clinique, à Jehane pour l'apprentissage masqué au cours des visites avec les externes.

Au service d'hématologie

Au Docteur Henri Vinti : merci pour votre enseignement de fin clinicien qui m'a été précieux et a marqué le reste de mon internat.

A Lionel : merci pour les discussions philosophico-éthico-historico-politiciennes en hôpital de jour de médecine interne, pour être venu plusieurs fois me sauver la mise avec un allogreffé qui « partait en live » et pour ta bonne humeur.

Merci à l'équipe d'hématologie (dont la plupart ne sont d'ailleurs plus là) pour m'avoir appris l'humilité en débarquant dans un stage où les IDE en savent plus que les internes 😊 : Laeti, Mélanie (stop le chat noir en libéral pleaaase !), Eva, Audrey, Sophie, François et j'en oublie !

Au service de dermatologie

A Sophie qui m'a supporté au quotidien dans l'adversité de ce dernier semestre (je râle donc je suis) et m'a permis de faire un peu d'infectiologie et de « médecine interne » : merci à toi !

A Fériel véritable rayon de soleil de la dermato (inflammatoire poweeer) : ton grain de folie embellit ta mine réjouie ! Don't worry be happy !

A mes cointernes

Merci pour les moments de décompression avec Nihal, Astrid, Sarah, Sonia, David, Valentine, Diane, Lucas, Greg, Antoine, Mika, Yanis et Audrey.

A mes amis

A Jean : en réalité tu es tellement plus qu'un ami ... la seule personne qui me connaisse et me comprenne complètement, et tu sais à quel point cela compte pour moi. Merci de toujours me pousser à aller à l'avant, de me soutenir et me rassurer quotidiennement ... Avec toi je suis plus forte, tu m'apprends à l'être et à grandir par moi-même. Tu m'es indispensable.

A Elea : une petite ligne ne suffirait pas à dire tout le bien que je pense de toi. Tu as été là depuis le début de mon internat, dans les bons comme les mauvais moments, dans les fous rires à Cannes comme dans les moments graves, auprès des patients et en dehors de l'hôpital. Tu resteras pour toujours dans mon cœur.

A David : merci pour les 999.999 textos échangés (toujours #1 ?), les buvages de coups en cours de DESC, les 6 mois de colloc parisienne à se serrer les coudes (« j'ai fait des pâtes carbo pour te remonter le moral »), les projections d'avenir avortées (et si j'allais vendre des ananas sous les tropiques ?), et tous les autres bons moments. Et c'est pas fini !!!

A Steeve : merci pour ta bonne humeur au quotidien, ta façon de considérer l'autre, ne change rien, tu es un petit bijou d'humanité !

A Steph : merci pour les fous rires, ta fraîcheur et ta joie de vivre qui ne varient pas ...

A Sam : tu me fais positiver au quotidien par ta force et ta façon de toujours voir la bouteille à moitié pleine. Merci pour ta joie de vivre et effectivement on continue l'histoire à Paris 😊

A Laura : ma première cointerne avant même le début de l'internat, merci de m'avoir fait découvrir plein de chouettes endroits et les potins du CHU ! :P

A Estelle : merci pour les moments de rire et le super voyage de l'été dernier, pour les confidences ... J'espère qu'on continuera à courir et rire ensemble, où que tu ailles !

A Anne et Violaine : merci pour les brunchs au soleil, les apéros et la sueur chez kékéland !

A Laurie : merci pour ta folie douce, tes pieds canons et tes photos dossiers d'adolescence :P

A Audrey C. : on n'a pas eu beaucoup de temps pour se connaître mais ce fut une belle rencontre, j'espère que tu viendras squatter à l'appart sur Paris !

A Audrey L. et Sonia : merci pour vos sourires et vos coups de mains néphrologiques !

A mes amies d'enfance : Valou, Steph, Chloé, Léa, Margaux, Laura ... les années passent et on a pris des chemins différents mais je ne vous oublie pas.

A ma famille

A Maman : merci de toujours répondre au téléphone peu importe l'heure et la situation, merci pour ton écoute et ton amour inconditionnel. Merci de ne pas me dire ce que je devrais faire et comment je devrais le faire, je crois que c'est une qualité rare et appréciable pour une maman 😊 et arrête de dire que tu es une mauvaise mère : regarde tes enfants ! Hahaha.

A Papa : mon papa ... tu es celui qui m'a donné envie de faire médecine, même si tu n'as jamais rien fait pour m'y pousser, bien au contraire. Ta curiosité permanente et ton envie d'apprendre malgré les années qui passent forcent mon admiration. Je comprends maintenant pourquoi tu ne voulais pas spécialement que je fasse ce métier : il est très difficile. Mais bon, si j'aimais la facilité, ça se saurait, non ? Mon papa, je ne te le dis pas assez : je t'aime.

A mes sœurs : les sisters, vous me manquez, vous le savez ça ? Merci pour ses supers souvenirs d'enfance et d'adolescence à danser comme des folles dans le salon. Oui oui je vous affiche. Hahaha.

A mon frère : merci pour les moments musicaux partagés pendant notre enfance. Tout cela me manque et toi aussi.

A Mamie : ma petite maminette, je suis trop contente que tu sois venue me voir ! T'es la meilleure des mamies, même si tu voulais que je fasse pharma « parce que c'est mieux pour une femme ». Merci pour Castets et les goûters gargantuesques à Caudéran le mercredi après-midi !

A Mimi : ma Mimi, merci pour les dimanches après-midi à jouer et pour les abonnements à Julie ! Tu es au courant que tu es la meilleure des infirmières et quelqu'un de grande qualité ?

A mes cousins : Ludo et Matthias, en souvenir du bon vieux temps.

TABLE DES MATIERES

Liste des enseignants au 1 ^{er} septembre 2018 à la Faculté de médecine de Nice	2
Remerciements	9
Table des matières	14
Introduction	15
Matériels et méthodes	17
Design de l'étude	17
Population d'étude	17
Intervention	17
Dosages pharmacologiques	18
Critères de jugement	18
Calcul du nombre de sujets nécessaires	19
Randomisation	19
Analyse statistique	19
Résultats	20
Caractéristiques des patients à l'inclusion	20
Comparaison pharmacologique	21
Concentration plasmatique de cloxacilline totale	21
Concentration libre de cloxacilline calculée	21
Tolérance	23
Evaluation par les patients	23
Evaluation par les infirmières	23
Discussion	25
Conclusion	28
Références bibliographiques	29
Abstract	34
Liste des abréviations	35

INTRODUCTION

Les infections staphylococciques ont une incidence croissante depuis plusieurs années, tant en pathologie communautaire qu'en établissement de santé (1, 2). La morbi-mortalité hospitalière des infections à *Staphylococcus aureus* est importante, notamment en cas de localisation endocardique, ostéo-articulaire ou neurologique (3, 4). En effet, il s'agit de trois situations où la diffusion de l'antibiotique au site de l'infection est difficile, et qui requièrent une augmentation des posologies (5-7).

L'augmentation d'incidence des infections ostéo-articulaires (IOA) est partiellement liée à l'expansion de l'activité de chirurgie orthopédique avec pose de matériel étranger (8, 9). *S. aureus* est le premier agent pathogène en cause dans les IOA, qu'elles soient sur matériel, primitives ou secondaires à une bactériémie (10). Parmi les souches invasives de *S. aureus* en Europe, 83,2% sont sensibles à la méticilline (SASM) (11). Dans le cas des IOA associées aux prothèses, la prévalence de la résistance à la méticilline (SARM) est évaluée à 3,6% dans un centre de référence parisien analysant 997 infections entre 2004 et 2015 (12), ce qui représente 19% des souches de *S. aureus* isolées. Ainsi l'optimisation des modalités d'administration des molécules anti-SASM au cours des IOA représente un enjeu de premier ordre. Même si la durée d'administration intraveineuse (IV) du traitement antibiotique n'apparaît pas comme un facteur pronostic des IOA à *S. aureus* (13-15), le traitement d'attaque reste usuellement administré par voie IV, d'autant que la mise en évidence d'une bactériémie à *S. aureus* peut renforcer cette indication (16).

La cloxacilline est une pénicilline du groupe M active sur le SASM dont la bactéricidie est dépendante du temps durant lequel la concentration plasmatique est supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la bactérie traitée (antibiotique temps-dépendant) (17). Ce paramètre pharmacodynamique et la demi-vie courte du médicament (45 minutes chez les patients ayant une fonction rénale normale) justifient son administration répétée quatre à six fois par jour. La liaison aux protéines de la cloxacilline est importante : 90% avec une albumine normale (18). Par ailleurs, seule la fraction libre de cette pénicilline est considérée comme active (19). Ainsi les sociétés savantes (SPILF, HAS et IDSA) recommandent, en cas d'IOA à SASM, l'utilisation initiale de pénicilline M (cloxacilline, oxacilline ou nafcilline) par voie IV à la posologie de 150 mg/kg/jour administrée en quatre à six fois par jour pendant une durée allant de cinq jours à deux semaines (6, 20, 21).

Cette contrainte organisationnelle du nombre d'injections et de la durée minimale de traitement IV recommandée peut, dans certains cas, influencer sur la durée d'hospitalisation, l'Hospitalisation A Domicile ne prenant pas en charge plus de trois passages infirmiers par jour. Ces injections répétées sont également une charge de travail importante pour le personnel infirmier et une source potentielle d'erreurs (22). L'administration continue (AC) d'antibiotiques au moyen d'une seringue auto-pousseuse (SAP) est utilisée depuis plusieurs années dans certaines indications : la ceftazidime dans le traitement des infections sévères à *Pseudomonas aeruginosa*, ou encore la vancomycine dans le traitement des infections à SARM. Dans ces indications, les bénéfices en termes pharmacocinétique et pharmacodynamique (PK/PD) sont démontrés (23, 24). D'autres β -lactamines (pipéracilline-tazobactam, carbapénèmes) ont plus récemment fait l'objet d'essais cliniques comparant AC ou discontinuée prolongée versus administration intermittente (AI). Certains résultats évoquent un taux de guérison clinique supérieur lors d'une administration continue des β -lactamines (25). Concernant les pénicillines M, une étude rétrospective basée sur un modèle pharmacologique a montré des concentrations plasmatiques de cloxacilline supérieures en AC en réanimation (26). Une autre étude a retrouvé un taux de guérison clinique supérieur dans le groupe AC de patients avec endocardite infectieuse à SASM traités par oxacilline (27).

La comparaison pharmacologique prospective *in vivo* entre AC et AI de cloxacilline n'a pas été réalisée jusqu'à présent. Elle pourrait permettre de confirmer les bénéfices PK/PD de l'AC suggérée par les différentes modélisations et potentiellement améliorer le pronostic de ces IOA et la qualité de vie des patients et des soignants par la réduction du nombre de perfusions.

L'objectif principal de cette étude était d'établir l'équivalence pharmacologique de la cloxacilline entre l'AI et l'AC au cours des IOA à SASM. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la tolérance de l'AC de cloxacilline par rapport à l'AI, ainsi que la charge de travail et le risque d'erreur ressenti par les infirmières.

MATERIELS ET METHODES

DESIGN DE L'ETUDE

Cet essai d'équivalence pharmacocinétique en cross-over, prospectif, ouvert, monocentrique a été réalisé au sein du service d'Infectiologie du CHU de Nice. L'étude a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes (CPP Sud méditerranée V) et par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), conformément à la législation française (référence ANSM : 160802A-43). Chaque patient candidat à l'inclusion était informé du protocole par un médecin investigateur à l'oral puis à l'écrit, avec recueil du consentement écrit avant toute inclusion. L'étude a été financée par le laboratoire Astellas.

POPULATION D'ETUDE

Ont été inclus les patients de plus de 18 ans avec une IOA monomicrobienne à SASM, dont la documentation microbiologique reposait sur une culture de liquide articulaire ou un prélèvement osseux per-opératoire ou une ponction-biopsie disco-vertébrale ou une hémoculture positive dans les cas de spondylodiscite. Les critères de non-inclusion étaient les suivants : allergie aux β -lactamines, administration de pénicilline M dans les 36h précédant l'inclusion, débit de filtration glomérulaire mesuré par *CKD-EPI* inférieur à 30 mL/minute ou variation de fonction rénale attendue dans les six jours suivant l'inclusion, insuffisance hépatocellulaire (quel qu'en soit le degré), traitement par méthotrexate, patients polytransfusés (au moins deux culots globulaires dans la semaine précédant l'inclusion), nécessité d'une prise en charge réanimatoire, patients protégés par le code de la santé publique (femmes enceintes, personnes ne pouvant pas consentir ou sous mesure de protection judiciaire).

INTERVENTION

Chaque patient était randomisé pour déterminer l'ordre de prescription des modes d'administration : soit AC puis AI, soit AI puis AC. La durée de prescription d'un mode d'administration était de 3 jours soit une durée totale d'étude de six jours. Les doses administrées en AI et en AC étaient toujours diluées dans 50 mL de sérum salé isotonique.

Pour l'AC, les patients recevaient chaque jour deux seringues électriques de 75 mg/kg de cloxacilline sur 12h. Pour le groupe débutant par l'AC, une dose de charge de 37,5 mg/kg sur une heure était d'abord administrée. Cette dose était prise en considération pour administrer 150 mg/kg de cloxacilline le premier jour d'AC. Durant la période d'AI, les patients

recevaient quatre perfusions quotidiennes de 37,5 mg/kg sur une durée d'une heure, réparties toutes les six heures. Pour respecter l'AMM, la dose maximale journalière était de 12g, donc l'ajustement au poids était effectif jusqu'à 80 kg. La cloxacilline était fournie par le laboratoire Astellas. Les données démographiques (âge, sexe), cliniques (antécédents, type d'infection) et biologiques (CRP initiale, numération formule sanguine, clairance de la créatinine à J1, J4 et J6, bilan hépatique à J1, J4 et J6, réalisation et résultat d'hémocultures) ont été recueillies prospectivement.

DOSAGES PHARMACOLOGIQUES

Les prélèvements sanguins (trois millilitres par prélèvement sur tube hépariné) pour détermination de la concentration plasmatique de cloxacilline étaient effectués le premier jour avant la première administration (t0) et le dernier jour de chaque période d'administration, soit J3 et J6. Chaque patient avait au total neuf dosages de cloxacilline. Pendant la période d'AI, les dosages étaient effectués une, deux, trois, quatre et six heures après le début de la perfusion. Pendant la période d'AC, les dosages étaient effectués une heure après le début de la seringue électrique, puis cinq heures après, et enfin une heure avant la pose de la seringue électrique suivante. Les tubes destinés au laboratoire de pharmacologie ont été centrifugés sur place (dix minutes à 2500 tours/minute) et immédiatement congelés puis conservés à -80 °C pour un envoi groupé au laboratoire de pharmacologie du CHU de Nice. Les dosages de cloxacilline plasmatique ont été réalisés par chromatographie liquide à haute performance avec détection par spectrométrie de masse. A l'issue des analyses, les échantillons ont été détruits. Un dosage unique de la fraction libre de la cloxacilline a été réalisé pour chez cinq patients, afin d'estimer au mieux la proportion de cloxacilline active.

Pour chaque patient, la CMI de la cloxacilline était déterminée par E-test (référence 92044, Liofilchem Srl, Roseto degli Abruzzi, Italy). En accord avec les recommandations de la Société Française de Microbiologie et de l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, les souches de *S. aureus* étaient considérées comme sensibles à la cloxacilline si la CMI était inférieure à 2 mg/L, résistantes si la CMI était supérieure à 2 mg/L.

CRITERES DE JUGEMENT

Le critère de jugement principal était le temps de concentration libre de cloxacilline supérieure à la CMI durant chaque période d'administration ($f T_{>CMI}$), calculée à partir de la concentration plasmatique totale obtenue. Trois objectifs PK/PD étaient analysés :

concentration de cloxacilline libre supérieure à la CMI pendant au moins 70% du temps de perfusion (70% f $T_{>CMI}$), concentration de cloxacilline libre supérieure à la CMI durant 100% du temps de perfusion (100% f $T_{>CMI}$) et concentration de cloxacilline libre supérieure à quatre fois la CMI 100% du temps de perfusion (100% f $T_{>4 \times CMI}$).

Au moyen de questionnaires, ont également été évaluées la perception du risque d'erreur et de la charge de travail des infirmières ainsi que la préférence des patients entre les deux périodes d'administration (en dehors des dosages réalisés dans le cadre de l'étude).

CALCUL DU NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES

Chaque patient étant son propre témoin, 12 sujets sont usuellement suffisants pour ce type d'étude pharmacologique (28).

RANDOMISATION

Les patients étaient alloués à un des deux groupes (AC puis AI ou AI puis AC) par randomisation centralisée et anonymisée auprès de la Direction de la Recherche Clinique (DRC) du CHU de Nice (promoteur de l'étude), avec une répartition 1 :1.

ANALYSE STATISTIQUE

Les comparaisons statistiques ont été réalisées à l'aide du test non paramétrique de Wilcoxon pour les variables quantitatives et avec le test exact de Fischer pour les variables qualitatives (logiciel Statview 5.1). Les valeurs de p étant calculées avec un test bilatéral et une valeur inférieure à 5% était considérée comme significative.

La fraction libre de la cloxacilline était calculée pour chaque dosage en considérant qu'elle représentait 10% de la concentration plasmatique de cloxacilline totale (18). La validité de cette méthode était confirmée par un dosage unique de la concentration libre de cloxacilline par patient durant l'étude. Pendant la période d'administration intermittente, le temps supérieur à la CMI était calculé à partir de la tendance de la courbe d'élimination du médicament pour chaque patient.

RESULTATS

CARACTERISTIQUES DES PATIENTS A L'INCLUSION

Douze patients (neuf hommes, trois femmes) ont été inclus d'octobre 2017 à septembre 2018 au sein du service d'Infectiologie du CHU de Nice. Ils étaient répartis en deux groupes : groupe AC puis AI (groupe A, six patients) et groupe AI puis AC (groupe B, six patients). Un patient (sexe masculin) du groupe A présentant une ostéite chronique a quitté l'étude à cause d'un effet indésirable. Les principales caractéristiques démographiques et le type d'IOA des patients étudiés sont présentés dans le tableau 1. Pour tous les patients avec IOA associées à du matériel étranger orthopédique (IOAM), il s'agissait du premier épisode : un patient sur prothèse de hanche, les autres sur matériel d'ostéosynthèse.

Tous les patients avaient au moins un prélèvement per-opératoire positif à SASM. La CMI médiane des souches pour la cloxacilline était de 0,38 mg/L (de 0,125 mg/L à 0,5 mg/L). Les hémocultures périphériques ont été réalisées chez six patients, elles étaient positives pour deux patients (contexte de spondylodiscite). Au 20 septembre 2018, dix patients sur onze étaient en rémission.

TABLEAU 1 : CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET DEMOGRAPHIQUES DES PATIENTS AYANT TERMINE L'ETUDE

Caractéristiques	Groupe AC puis AI n = 5	Groupe AI puis AC n = 6
Age moyen – <i>années</i> [extrêmes]	46,6 [21-59]	52,8 [42-65]
Sex ratio (H/F)	4/1	4/2
Poids moyen – <i>kg</i> [extrêmes]	83 [52-95]	73,5 [60-97]
Type d'infection		
IOAM ¹	3	3
Arthrite septique	0	1
Spondylodiscite	2	1
Ostéite	0	1
Clairance moyenne de la créatinine – <i>mL/minute (selon CKD-EPI)</i>	102,8	100
CRP moyenne – <i>mg/L</i>	94,9	131
CMI cloxacilline médiane – <i>mg/L</i>	0,25	0,38

¹: Infections ostéo-articulaires associées à du matériel étranger orthopédique

COMPARAISON PHARMACOLOGIQUE

CONCENTRATION PLASMATIQUE DE CLOXACILLINE TOTALE

Pour tous les patients et durant les deux périodes d'administration, les concentrations plasmatiques de cloxacilline totale étaient supérieures à la CMI. La concentration plasmatique moyenne au cours de la période d'AC était de 29,6 mg/L (de 16,8 à 37,2 mg/L). La concentration plasmatique résiduelle en période d'AI n'était disponible que pour sept patients. Pour ceux-ci, les dosages résiduels étaient compris entre 0,92 et 2,67 mg/L (moyenne de 2,2 mg/L). La figure 1 décrit l'évolution des concentrations moyennes de cloxacilline au cours du temps pour l'AI et l'AC chez les onze patients.

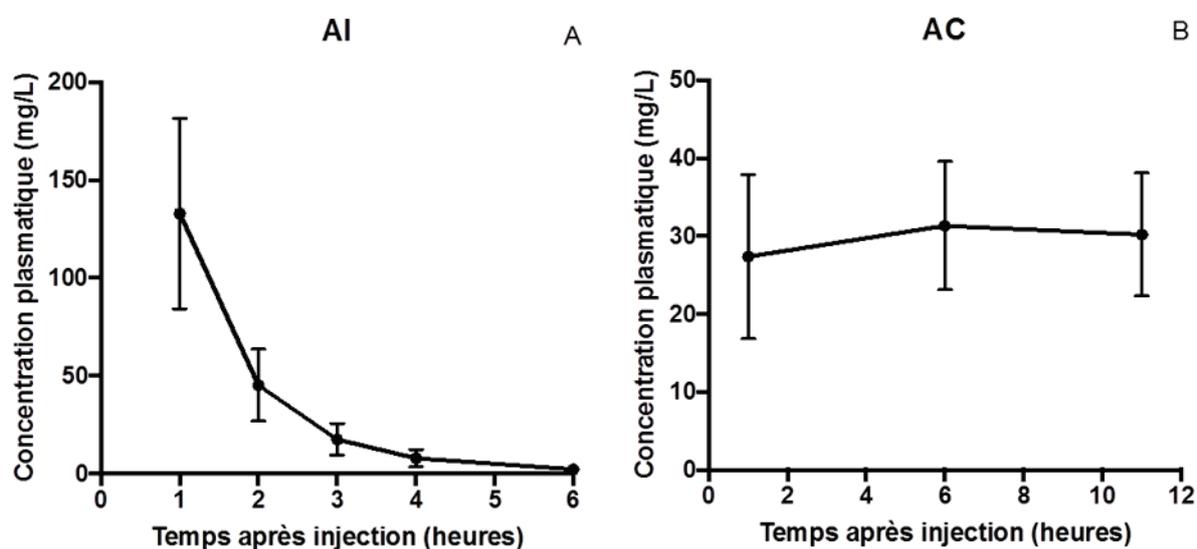


FIGURE 1 : CONCENTRATIONS PLASMATIQUES MOYENNES DE CLOXACILLINE, A : PENDANT L'ADMINISTRATION CONTINUE, B : PENDANT L'ADMINISTRATION INTERMITTENTE

Le dosage de la fraction libre de la cloxacilline a été effectué chez cinq patients durant la période d'AC. La liaison de la cloxacilline aux protéines était comprise entre 87,1 et 92,6%, avec une moyenne de 89,6%.

CONCENTRATION LIBRE DE CLOXACILLINE CALCULEE

La concentration libre moyenne calculée pendant la période d'AC était de 2,96 mg/L (de 1,685 mg/L à 3,497 mg/L). Parmi les sept patients évaluables (dosage résiduel disponible en fin d'AI), la proportion de patients respectant le critère 70% f T_{>CMI} était de 100% pour l'AC et de 86% pour l'AI (p>0.999). Chez ces sept patients les moyennes de temps de concentration libre supérieure à la CMI étaient de 100% durant l'AC et de 88,7% durant l'AI (p=0.043), la proportion de patients respectant le critère 100% f T_{>CMI} était de 100% pour

l'AC et de 29% pour l'AI ($p=0.021$). Le temps de concentration libre supérieure à quatre fois la CMI était en moyenne de 91% pour la période d'AC et de 56,5% pour la période d'AI ($p=0.031$). La proportion de patients respectant le critère 100% $f T_{>4 \times CMI}$ était de 90% pour l'AC et de 0% pour l'AI ($p<0.001$). Ces résultats sont détaillés dans la figure 2 et le tableau 2.

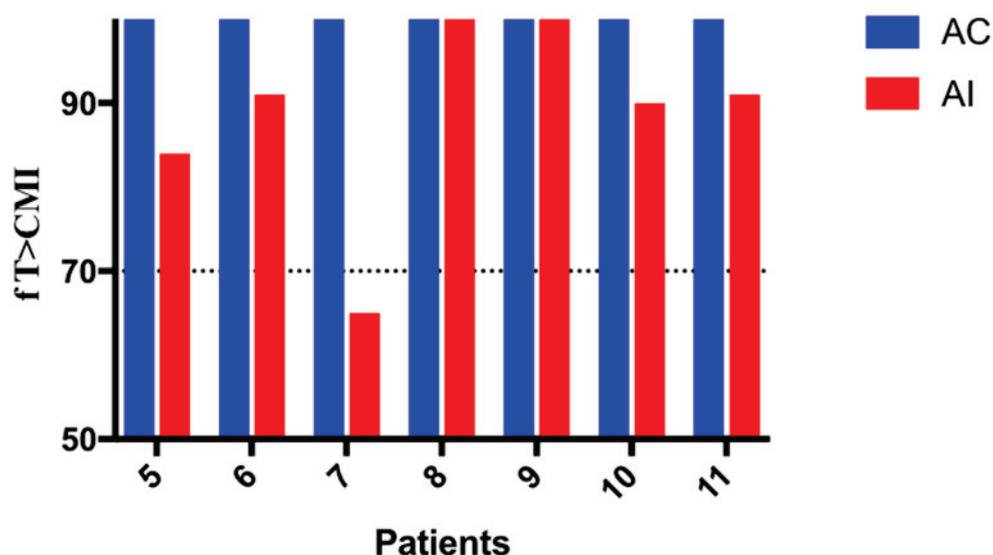


FIGURE 2 : TEMPS DE CONCENTRATION SUPERIEURE A LA CMI EN FONCTION DE LA MODALITE D'ADMINISTRATION

TABLEAU 2 : CONCENTRATIONS LIBRES DE CLOXACILLINE ET TEMPS > CMI

	Administration continue		Administration intermittente		CMI (mg/L)
	f T > CMI	f T > 4 × CMI	f T > CMI	f T > 4 × CMI	
Patient 1	100%	100%	> 66%	47%	0,25
Patient 2	100%	100%	> 66%	64%	0,38
Patient 3	100%	100%	> 66%	52%	0,38
Patient 4	100%	100%	> 66%	> 66%	0,25
Patient 5	100%	100%	84%	42%	0,38
Patient 6	100%	0%	91%	50%	0,5
Patient 7	100%	100%	65%	46%	0,38
Patient 8	100%	100%	100%	84%	0,125
Patient 9	100%	100%	100%	56%	0,25
Patient 10	100%	100%	90%	64%	0,19
Patient 11	100%	100%	91%	50%	0,38

TOLERANCE

Deux patients ont présenté une veinotoxicité pendant la période d'AI et un pendant la période d'AC. Le patient ayant retiré son consentement (exclus de l'analyse) a présenté des nausées sans vomissements et une veinotoxicité durant la période d'AI. Le traitement a donc été mieux toléré cliniquement pendant la période d'AC. Deux patients ont présenté des diarrhées (grade I) non liées à *Clostridium difficile*, résolutive en moins de 24h. Il n'y a pas eu d'autre événement indésirable clinique. Sur le plan biologique, aucune insuffisance rénale n'a été notée. Parmi les 11 patients, aucun n'a eu d'aggravation du bilan hépatique.

EVALUATION PAR LES PATIENTS

Neuf patients ont été interrogés sur le mode d'administration qu'ils ont préféré. Le questionnaire a été réalisé entre trois jours et neuf mois après la fin du protocole. Sur ces neuf patients, quatre ont préféré la période d'AC, principalement grâce au nombre réduit d'interventions de l'Infirmier(e) Diplômé(e) d'Etat (IDE) et à des veinites survenues pendant l'AI. Quatre patients n'avaient pas de préférence entre les deux périodes d'administration. Le patient ayant eu une veinite au cours de la période d'AC a préféré la période d'AI.

EVALUATION PAR LES INFIRMIERES

20 infirmiers(ères) diplômé(e)s d'état (IDE) du CHU de Nice ont été interrogé(e)s : huit travaillant en hospitalisation conventionnelle d'infectiologie et 12 en réanimation médicale.

Pour 70% des IDE (14/20), l'acceptation de la perfusion par le patient était la même quel que soit le mode d'administration. La perfusion continue était mieux acceptée que les perfusions intermittentes pour 6 IDE. Quatorze IDE sur vingt (70%) trouvaient que l'AC était plus à même de diminuer les complications inhérentes aux abords veineux périphériques.

Les autres paramètres évalués (facilité de préparation, risque d'erreur ressenti et gain de temps) sont présentés dans la figure 3.

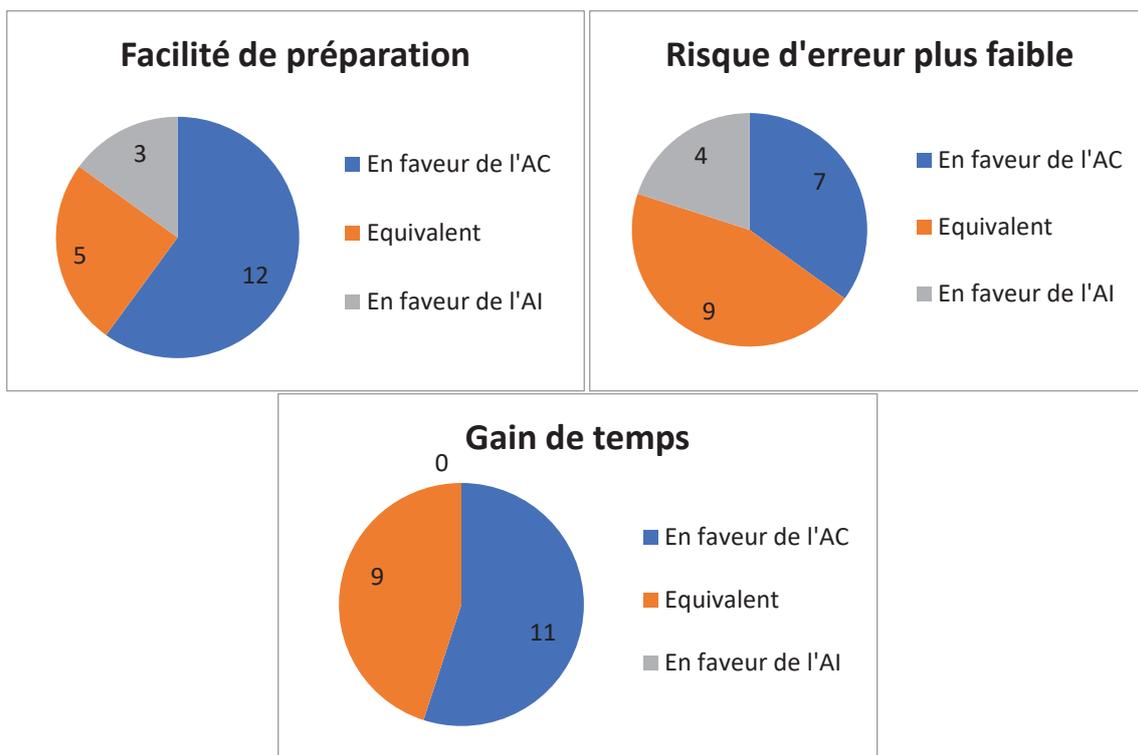


FIGURE 3 : EVALUATION PAR LES IDE

DISCUSSION

Nos résultats plaident en faveur de l'équivalence pharmacologique de l'AC de cloxacilline au cours de la phase initiale du traitement des IOA à SASM par rapport à l'AI avec un meilleur profil de tolérance. En effet la concentration libre de cloxacilline était comparable durant les deux périodes d'administration hormis un patient qui n'atteignait pas l'objectif théorique de 70% du temps au-dessus de la CMI durant l'AI. Les concentrations libres avaient néanmoins tendance à être plus élevées et stables pendant la période d'AC, résultat intéressant pour l'utilisation de cet antibiotique temps-dépendant. Seul 29% des patients durant l'AI atteignaient l'objectif 100% f T_{>CMI} alors que cet objectif était toujours atteint durant l'AC. Parmi les infirmiers(ères) interrogé(e)s, la majorité pensent que la préparation des perfusions continues est plus facile et permet un gain de temps. En revanche, le risque d'erreur est équivalent entre AC et AI pour 45% des IDE.

Ces données sont concordantes avec celles des études rétrospectives publiées : Verdier et al. ont retrouvé chez 17 patients de réanimation des concentrations de cloxacilline supérieures en cas d'AC (32,4 versus 14,5 µg/mL pour des posologies quotidiennes comparables) (26). Dans une étude chez des volontaires sains et sur la base d'un modèle pharmacologique, Landersdorfer et al. ont démontré qu'en perfusion continue, 66% de la dose de flucloxacilline habituellement administrée en intermittent suffisait à atteindre plus de 50% du temps au-dessus de la CMI (29). Chez des patients non réanimatoires avec endocardite infectieuse à SASM, la perfusion continue d'oxacilline (78 patients) a permis plus de guérison clinique à J30 (94% versus 79%, p = 0,03) que l'AI (29 patients). En revanche, il n'y avait pas de différence de mortalité à J30 (8% versus 10%, p = 0,7) (27).

Concernant les autres β-lactamines, la supériorité de l'AC par rapport à l'AI en termes de rapport coût/efficacité pour la pipéracilline-tazobactam a déjà été publiée et l'économie due à l'AC a été estimée à 80 \$US par patient et par traitement (30, 31). Chez les patients en choc septique ou en sepsis sévère, une méta-analyse sur 632 patients a montré la supériorité de l'AC des β-lactamines en termes de guérison clinique (p = 0,021) et de mortalité à J30 (p = 0,045) (25). Démontrer la supériorité de l'AC de la cloxacilline dans les IOA à SASM n'était pas le but de notre étude, chaque patient étant son propre témoin. De plus, cela nécessiterait un effectif ainsi qu'une durée de suivi différents, et l'intérêt de cette question serait discutable dans la mesure où le traitement médical des IOA à SASM repose majoritairement sur un relais

per os avec une bithérapie incluant souvent rifampicine et fluoroquinolone pendant 4 à 10 semaines (6).

A ce jour, aucune étude n'est publiée sur l'avis des IDE concernant la perfusion continue. 44% des patients (quatre sur 9) n'avaient pas de préférence entre les deux ou ont préféré la période d'AC. Une étude prospective comparant le confort des patients et des IDE avec les pompes élastomériques (type BAXTER) versus électroniques en ambulatoire est en cours, mais les résultats ne sont pas encore disponibles (32).

Notre étude est la première à comparer prospectivement *in vivo* AC et AI de cloxacilline. Le choix des IOA à SASM en tant que population d'étude se justifie par les posologies utilisables dans ces infections selon l'AMM sans devoir faire face aux enjeux pronostiques d'une infection intravasculaire comme l'endocardite infectieuse (ceux-ci pouvant poser des problèmes d'ordre éthique dans la conception du protocole). Les nombreuses difficultés associées à la réalisation d'un dosage d'antibiotique dans le tissu osseux (33) ainsi que la nécessité de réaliser des prélèvements ostéo-articulaires à visée diagnostique en l'absence d'anti-infectieux expliquent que l'étude se base sur des prélèvements sériques uniquement. Dans la littérature, la diffusion osseuse de la cloxacilline est décrite comme variable en fonction des études (7 à 63%) (33), ce qui rend difficile la corrélation entre concentration plasmatique et activité bactéricide intra-osseuse. Les études ayant permis de déterminer la diffusion intra-osseuse de la cloxacilline ont toutes été réalisées dans un contexte de chirurgie programmée d'arthroplastie après une seule injection avec un garrot en place (34, 35). Il est donc probable que la diffusion osseuse de cloxacilline soit largement sous-estimée. Par ailleurs, la cloxacilline est connue pour être stable 24h à 23°C seulement pour une dilution maximale à 50 mg/mL (soit 120 mL pour 6 g de cloxacilline) (36). Néanmoins, une étude préliminaire réalisée au sein du service de pharmacologie-toxicologie du CHU de Nice nous a permis de réaliser des dilutions jusqu'à 6 g dans 50 mL, la stabilité de cette molécule étant de 90% à 24h dans du sérum salé isotonique (données non publiées).

La fraction libre de cloxacilline étant seule active (19), il est légitime de l'utiliser afin de comparer *in fine* AI et AC. Les dosages spécifiques de fraction libre chez 5 patients ont confirmé la validité du taux de 10% utilisé. Les critères de jugement utilisés (70% f T_{>CMI} et 100% f T_{>CMI}) reposent sur les données suivantes : Craig (37) et Drusano (19) considèrent, à partir d'études *in vivo* sur des modèles animaux, qu'à partir de 50% du temps au-dessus de la CMI, les pénicillines ont une activité bactéricide. Néanmoins, le traitement des IOA à SASM

requiert une optimisation des paramètres PK/PD (17, 38), la diffusion au site d'action de l'antibiotique étant inférieure aux autres infections (33) et les IOA pouvant être bactériémiques (20% dans une étude rétrospective sur 632 patients avec IOA toutes causes confondues) (39). Dans des modèles pharmacodynamiques *in vitro* de *Pseudomonas aeruginosa*, la bactéricidie de la ceftazidime était supérieure en cas d'AC et en cas d'optimisation des paramètres PK/PD avec pour objectif 100% f T_{>4×CMI} (40, 41). L'intérêt de ces critères plus stringents a aussi été démontré *in vivo* chez des patients réanimatoires, l'utilisation de 100% f T_{>CMI} et même de 100% f T_{>4×CMI} étant associée à une évolution clinique favorable (42).

La moyenne des pics de cloxacilline lors de la période d'administration intermittente (à H1) était de 133,3 mg/L (entre 54,4 mg/L et 206,9 mg/L). Dans une étude rétrospective sur 61 patients, le seuil de 125,1 mg/L de flucloxacilline était associé à un risque de neurotoxicité de 50% (43). Même si aucun effet indésirable neurologique n'a été observé au cours de notre étude, l'AC pourrait permettre de limiter ce risque, qui augmente avec la durée d'administration de la cloxacilline (44).

Les réactions locales à la perfusion ont été le principal effet indésirable rencontré (n = 3), le plus souvent pendant la durée d'AI. Ceci peut être expliqué par le fait que les doses intermittentes (soit 37,5 mg/kg) étaient diluées dans seulement 50 mL et administrées sur seulement une heure. Les dosages ininterprétables sont probablement dus à des prélèvements mal réalisés au lit du patient, soit sur le même bras que la perfusion du médicament, soit pour les concentrations résiduelles après l'injection suivante de cloxacilline.

Depuis février 2016 jusqu'en juin 2017, les pénicillines M injectables (cloxacilline et oxacilline) étaient en rupture de stock par défaut de matière première (45). Depuis juin 2017, la spécialité cloxacilline est en « tension d'approvisionnement » (46), c'est à dire que son utilisation doit être limitée aux patients pour lesquels une alternative ne peut pas être utilisée. En conséquence, l'ANSM (sur conseil de la SPILF et du GPIP) recommande l'utilisation de la céfazoline IV (47). Néanmoins, les céphalosporines de 1^{ère} génération dont fait partie la céfazoline ont un spectre d'activité anti-bactérienne plus large que la cloxacilline, et pourraient induire la sélection de bactéries résistantes dans le microbiote intestinal et augmenter le risque de colite à *Clostridium difficile* (48, 49). Les pénicillines M sont donc toujours l'antibiotique de 1^{er} choix dans les infections invasives à SASM.

CONCLUSION

Nos résultats sont en faveur d'une supériorité pharmacologique de l'AC de cloxacilline comparativement à l'AI. Ces données pourraient permettre une modification de l'AMM du produit à l'origine d'un élargissement de l'utilisation de l'AC dans les IOA, mais également au cours des endocardites infectieuses à SASM qui nécessitent quatre à six semaines de traitement intraveineux dont une partie pourrait être effectuée à domicile.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Forsblom E, Ruotsalainen E, Mölkänen T, Ollgren J, Lyytikäinen O, Järvinen A. Predisposing factors, disease progression and outcome in 430 prospectively followed patients of healthcare- and community-associated *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Hosp Infect* 2011;78(2):102-7.
2. Pedersen G, Schonheyder HC, Sorensen HT. Source of infection and other factors associated with case fatality in community-acquired bacteremia--a Danish population-based cohort study from 1992 to 1997. *Clin Microbiol Infect* 2003;9(8):793-802.
3. Tamura K. Clinical characteristics of infective endocarditis with vertebral osteomyelitis. *J Infect Chemother* 2010;16(4):260-5.
4. Ringberg H, Thoren A, Lilja B. Metastatic complications of *Staphylococcus aureus* septicemia. To seek is to find. *Infection* 2000;28(3):132-6.
5. Farhad R, Roger PM, Pélligri C, Touati C, Dellamonica P et al. Six weeks antibiotic therapy for all bone infections: results of a cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29(2):217-22.
6. [Clinical practice recommendations. Osteoarticular infections on materials (prosthesis, implant, osteosynthesis]. *Med Mal Infect* 2009;39(11):815-63.
7. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2013;56(1):e1-e25.
8. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med* 2004;351(16):1645-54.
9. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet* 2004;364(9431):369-79.
10. Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG Jr. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev* 2015;28(3):603-61.
11. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017.

12. Zeller V, Kerroumi Y, Meyssonier V, Heym B, Metten MA, Desplaces N. Analysis of postoperative and hematogenous prosthetic joint-infection microbiological patterns in a large cohort. *J Infect* 2018;76(4):328-34.
13. Uçkay I, Tovmirzaeva L, Garbino J, Rohner P, Tahintzi P, Suvà D et al. Short parenteral antibiotic treatment for adult septic arthritis after successful drainage. *Int J Infect Dis* 2013;17(3):e199-205.
14. Valour F, Bouaziz A, Karsenty J, Ader F, Lustig S, Laurent F et al. Determinants of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* native bone and joint infection treatment failure: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2014;14:443.
15. Bernard L, Dinh A, Ghout I, Simo D, Zeller V, Issartel B et al. Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial. *Lancet* 2014;385(9971):875-82.
16. Thwaites GE, Edgeworth JD, Gkrania-Klotsas E, Kirby A, Tilley R, Torok ME et al. Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Lancet Infect Dis* 2011;11:208-22.
17. Ambrose PG, Bhavnani SM, Rubino CM, Louie A, Gumbo T, Forrest A. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: it's not just for mice anymore. *Clin Infect Dis* 2007;44(1):79-86.
18. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Penicillins and beta-lactam inhibitors. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th Edition vol 1. Philadelphia: Elsevier Inc; 2009. p 309-322.
19. Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of 'bug and drug'. *Nat Rev Microbiol* 2004;2(4):289-300.
20. Douglas RO, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM. Diagnosis and management of prosthetic joint infection : clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2013;56:1-25.
21. Haute Autorité de Santé. Prothèse de hanche ou de genou : diagnostic et prise en charge de l'infection dans le mois suivant l'implantation. Recommandation de bonne pratique. Mars 2014.

22. Oliveira AC, Garcia PC, Nogueira LS. Nursing workload and occurrence of adverse events in intensive care: a systematic review. *Rev Esc Enferm USP* 2016;50(4):683-694.
23. Wainio MF, Kuhn TC, Brown DL. The pharmacokinetic/pharmacodynamic rationale for administering vancomycin via continuous infusion. *J Clin Pharm Ther* 2015;40(3):259-65.
24. Cousson J, Floch T, Guillard T, Vernet V, Raclot P, Wolak-Thierry A et al. Lung concentrations of ceftazidime administered by continuous versus intermittent infusion in patients with ventilator-associated pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59(4):1905-9.
25. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Davis JS, Dulhunty JM, Cotta MO, Myburgh J et al. Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194(6):681-91.
26. Verdier MC, Tribut O, Tattevin P, Michelet C, Bentué-Ferrer D. Assessment of interindividual variability of plasma concentrations after administration of high doses of intravenous amoxicillin or cloxacillin in critically ill patients. *J Chemother* 2011;23(5):277-81.
27. Hughes DW, Frei CR, Maxwell PR, Green K, Patterson JE, Crawford GE et al. Continuous versus intermittent infusion of oxacillin for treatment of infective endocarditis caused by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(5):2014-9.
28. Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques - Recueil de directives et autres documents - Volume 1 1998, chapitre évaluation et homologation des produits.
29. Landersdorfer CB, Kirkpatrick CM, Kinzig-Schippers M, Bulitta JB, Holzgrabe U, Drusano GL et al. Population pharmacokinetics at two dose levels and pharmacodynamic profiling of flucloxacillin. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(9):3290-7.
30. Florea NR, Kotapati S, Kuti JL, Geissler EC, Nightingale CH, Nicolau DP. Cost analysis of continuous versus intermittent infusion of piperacillin-tazobactam: a time-motion study. *Am J Health Syst Pharm* 2003;60(22):2321-7.

31. Kotapati S, Kuti JL, Geissler EC, Nightingale CH, Nicolau DP. The clinical and economic benefits of administering piperacillin-tazobactam by continuous infusion. *Intensive and Critical Care Nursing* 2005;21:87-93.
32. Hobbs JG, Ryan MK, Ritchie B, Sluggett JK, Sluggett AJ, Ralton L et al. Protocol for a randomised crossover trial to evaluate patient and nurse satisfaction with electronic and elastomeric portable infusion pumps for the continuous administration of antibiotic therapy in the home: the Comparing Home Infusion Devices (CHID) study. *BMJ Open* 2017;7(7):e016763.
33. Landersdorfer CB, Bulitta JB, Kinzig M, Holzgrabe U, Sörgel F. Penetration of antibacterials into bone: pharmacokinetic, pharmacodynamic and bioanalytical considerations. *Clin Pharmacokinet* 2009;48(2):89-124.
34. Alvarez Ferrero MM, Vree TB, Baars AM, Slooff TJ. Plasma and bone concentrations of cefuroxime and flucloxacillin. Oral versus parenteral administration in 20 arthroplasties. *Acta Orthop Scand* 1993;64(5):525-9.
35. Sirot J, Lopitiaux R, Dumont C, Delisle JJ, Rampon S, Cluzel R. Penetration of cloxacillin into human bone tissue after oral administration. *Patho Biol (Paris)* 1982;30(6):332-5.
36. Walker SE, Dufour A, Iazzetta J. Concentration and solution dependent stability of cloxacillin intravenous solutions. *The Canadian Journal of Hospital Pharmacy* 1998;51(1):13-19.
37. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamics parameters : rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998;26(1):1-10.
38. Bhavnani SM, Passarell JA, Loutit JS, Porter SB, Ambrose PG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships describing the efficacy of oritavancin in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:994-1000.
39. Roger PM, Cua E, Courjon J, Landraud L, Carles M, Bernard E. The impact of bacteremia on the outcome of bone infections. *Med Mal Infect* 2014;44(8):380-6.
40. Alou L, Aguilar L, Sevillano D, Giménez MJ, Echeverría O, Gómez-Lus ML et al. Is there a pharmacodynamic need for the use of continuous versus intermittent infusion with ceftazidime against *P. aeruginosa* ? An in vitro pharmacodynamics model. *J Antimicrob Chemother* 2005;55(2):209-13.

41. Mouton JW, Den Hollander JG. Killing of *Pseudomonas aeruginosa* during continuous and intermittent infusion of ceftazidime in an in vitro pharmacokinetic model. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38(5):931-6.
42. 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 β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infectious Disease* 2014;58(8):1072-83.
43. Imani S, Buscher H, Marriott D, Gentili S, Sandaradura I. Too much of a good thing : a retrospective study of β -lactam concentration-toxicity relationships. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(10):2891-2897.
44. Neuville M, El-Helali N, Magalhaes E, Radjou A, Smonig R, Soubirou JF et al. Systematic overdosing of oxa- and cloxacillin in severe infections treated in ICU: risk factors and side effects. *Ann Intensive Care* 2017;7:34.
45. Nguyen TK (Luitré). Letter to : pharmaciens hospitaliers. 2016 Feb 24. 1 leaf. Located at : Z.I. du Clairay 35133 Luitré.
46. Mignot M (Levallois-Perret). Letter to : pharmaciens hospitaliers. 2017 Jun 28. 1 leaf. Located at : 26, quai Charles Pasqua – CS 90067. 92309 Levallois-Perret Cedex.
47. SPILF, GPIP. Propositions d'alternative à l'oxacilline ou la cloxacilline par voie IV chez l'adulte et l'enfant en contexte de rupture de stock. 22 février 2016, actualisé 29 février 2016.
48. 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* 2007;100:782-6.
49. 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* 2009;37:458-64.

ABSTRACT

Introduction: The time-dependant antibiotic cloxacillin is the gold standard treatment for the early phase of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bone and joint infections (BJI). Continuous infusion of some β -lactams is associated with pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters improvement and more data are required to allow the extended use of cloxacilline through continuous infusion. We aimed to compare continuous and intermittent infusion of cloxacillin using in vivo pharmacology endpoints in patients presenting methicillin-susceptible *S. aureus* BJI.

Methods: We conducted a prospective open-label trial to compare plasma concentrations of cloxacillin in each patient with either two 12-hour perfusions of 75 mg/kg per day (continuous period) or with four one-hour perfusions of 37,5 mg/kg daily (intermittent period). Pharmacologic assays were performed at H1, H2, H3, H4 and H6 during intermittent period and at H1, H6 and H11 during continuous period. Free drug concentration was considered for the analysis. We also assessed the patient's comfort and the nurses' preference for each period. Free drug concentration was considered for the analysis.

Results: Eleven patients were analyzed. Among seven patients with all data available, 70% f $T_{>MIC}$ was achieved for 100% during continuous period and 86% during intermittent period ($p>0,999$). 100% f $T_{>MIC}$ was achieved for 100% during continuous period and 29% during intermittent period ($p=0,021$). No specific side effect of continuous infusion was detected. Continuous infusion was preferred to intermittent by four out of nine patients (44,4%) and 12 nurses out of 20 (60%).

Conclusion: Continuous infusion provides higher plasmatic cloxacillin levels without specific side-effects. These results could allow its use in home-based care.

Key words :

Bone and joint infections ; methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* ; Cloxacillin ; Continuous infusion.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AC : administration continue

AI : administration intermittente

ALAT : alanine amino-transférase

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

CMI : concentration minimale inhibitrice

GGT : gamma-glutamyl-transférase

GPIP : Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique

IDSA : Infectious Disease Society of America

IOA : infection ostéo-articulaire

IOAM : infection ostéo-articulaire sur matériel

HAS : Haute Autorité de Santé

IV : intra-veineux

PD : pharmacodynamique

PK : pharmacocinétique

QI : quotient inhibiteur

SAP : seringue auto-pousseuse

SASM : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) 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. Reçu(e) 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 déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.