



HAL
open science

Étude de l'intérêt de NOMOgrammes d'adaptation posologique a priori pour l'amoxicilline, la céfazoline et la cloxacilline dans le traitement des BActériémies à cocci Gram positif traitées à dose visant à traiter une endocardite infectieuse : étude NOMOBA

Clarisse Delaunay

► To cite this version:

Clarisse Delaunay. Étude de l'intérêt de NOMOgrammes d'adaptation posologique a priori pour l'amoxicilline, la céfazoline et la cloxacilline dans le traitement des BActériémies à cocci Gram positif traitées à dose visant à traiter une endocardite infectieuse : étude NOMOBA. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03854742

HAL Id: dumas-03854742

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03854742>

Submitted on 16 Nov 2022

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.

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2022

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES

par

Clarisse Delaunay née le 19/01/1993 à Bordeaux

Présentée et soutenue publiquement le 23/09/2022

Etude de l'intérêt de NOMOgrammes d'adaptation posologique *a priori* pour l'amoxicilline, la céfazoline et la cloxacilline dans le traitement des BActériémies à cocci Gram positif traitées à dose visant à traiter une endocardite infectieuse - Etude NOMOBA

Président : Monsieur le Professeur François Raffi

Directeur de thèse : Dr Paul Le Turnier

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur François Raffi,

Pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury de thèse. Pour votre accompagnement, votre dynamisme, votre soutien dans mon parcours de formation et bien sûr votre bienveillance. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur David Bouteille,

Pour l'honneur que vous me faites de juger ce travail. Pour vos précieux enseignements, votre écoute et votre disponibilité. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Stéphane Corvec,

Pour l'honneur que vous me faites de juger ce travail. Vous m'avez transmis votre passion pour la microbiologie au cours de mon stage dans votre service. Recevez ma sincère gratitude.

A Monsieur le Professeur Matthieu Revest,

Pour l'honneur que vous me faites de juger ce travail. Pour l'intérêt que vous apportez à la réalisation de ce travail de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Ronan Bellouard,

Pour l'honneur que tu me fais de juger ce travail. Merci pour tout : ton aide, ton temps, tes conseils, tes explications et bien sûr ta gentillesse. J'espère que nous aurons d'autres occasions de travailler ensemble. Tu trouveras ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Paul Le Turnier,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la direction de cette thèse. Pour ton enthousiasme et ta passion. Pour m'avoir guidé dans la réalisation de ce travail. Tu as toujours été disponible malgré nos 6000 km de distance ! Tu trouveras ici l'expression de mon admiration.

A mes parents, Annie et Vincent, pour m'avoir accompagnée et soutenue dans tous mes projets. Vous m'avez offert la possibilité de me construire, de m'épanouir pleinement et cela n'a pas de prix. Merci pour tout. A mes frères et sœurs, Antoine et Maud, si différents et si complémentaires, ne changez rien.

A Zoé, on a grandi ensemble, on a appris ensemble. Après avoir vécu 1 an avec toi, dans 6 m² je peux le dire maintenant : on pourra toujours compter l'une sur l'autre ! Tu es si spontanée, je t'admire. Et quelle famille ! Catherine, Pierrot, Gaby et Caro, des barres de rire, vous serez toujours une deuxième famille pour moi.

Aux zoulettes : Cynthia, Héloïse, Agathe et Marion. Il y a tellement de choses à dire. On se connaît depuis si longtemps, et depuis peu 2 petites zoulettes sont arrivées ! Des petits soleils. J'espère que cette amitié durera. Mention à Héloïse, merci pour ta relecture (précieuse) et ton aide informatique (TMTC).

A Marie, à nos dimanches chez tes parents sur cette table en fer forgé à refaire le monde. Nos bêtises, il y en a trop. Dès qu'on se voit, on rigole. Tout de suite. Tout le temps !

To Annie Williams, the first time I met you, you tell me « I'm perfect, but I'm a smokeur ». I never thought I would meet someone who would become so important ! And now, I have to come every 2 years at your home to eat the best (and expensive) ceasar salad ! Thank you for everything, see you in Oz soon Grumpy !

A la MIF, pour les souvenirs inoubliables, nos voyages, nos fous rires, nos débats absurdes, nos prises de tête. Que du bonheur !

A l'équipe d'internes nantais rencontrés à St Nazaire qui m'ont permis de vivre un internat de folie. Merci aux fleurs, nos soirées, nos week-end me manquent.

A mes cointernes, futurs collègues infectiologues, Marie, Vicky, Alexis et Hakim. Belle équipe qui ne fait que s'agrandir !

Aux professionnels de santé rencontrés sur mon parcours qui m'ont accompagnée au cours de mon internat et m'ont transmis leur dévouement pour le métier.

A Flo, pour ton soutien, ton humour, ton amour. Notre rencontre m'a permis d'évoluer et de murir. Merci.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS

TABLE DES MATIERES

RESUME

LISTE DES ABREVIATIONS

INDEX DES TABLES

I. L'ENDOCARDITE INFECTIEUSE

A. Historique

B. Epidémiologie

C. Physiopathologie

D. Diagnostic

E. Prise en charge

II. LES BETALACTAMINES

A. Historique

B. Mécanisme d'action

C. Définitions

D. Pharmacocinétique des bêtalactamines

E. Pharmacodynamie des bêtalactamines

III. L'OPTIMISATION DE L'UTILISATION DES BETALACTAMINES

A. La PK/PD des bêtalactamines : des données *in vitro* aux essais cliniques

B. Suivi thérapeutique pharmacologique

C. Spécificité PK/PD dans l'endocardite infectieuse

IV. LES NOMOGRAMMES

- A. Rationnel
- B. Développement des nomogrammes
- C. Nomogramme d'amoxicilline
- D. Nomogramme de céfazoline
- E. Nomogramme de cloxacilline

V. ETUDE DE L'INTERET DE NOMOGRAMMES D'ADAPTATION POSOLOGIQUE A PRIORI POUR L'AMOXICILLINE, LA CEFAZOLINE ET LA CLOXACILLINE DANS LE TRAITEMENT DES BACTERIEMIES A COCCI GRAM POSITIF TRAITÉES A DOSE VISANT A TRAITER UNE ENDOCARDITE INFECTIEUSE : ETUDE NOMOBA

- A. Cheminement
- B. Résumé étude NOMOBA
- C. Protocole étude NOMOBA
- D. Calendrier
- E. Statistiques de la cohorte historique
- F. Résultats préliminaires issus de la cohorte historique
- G. Discussion
- H. Conclusion

REFERENCES

ANNEXES

LISTE DES ABREVIATIONS

AHA	American Heart Association
CGP	Cocci à Gram positif
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease EPIdemiology collaboration
CJP	Critère de jugement principal
CJS	Critères de jugement secondaires
CMI	Concentration Minimale Inhibitrice
CMB	Concentration Minimal Bactéricide
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CPP	Comité de Protection des Personnes
CRF	Case Report Form (cahier d'observations)
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DRCI	Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation
ECMO	Oxygénation par membrane extra-corporelle
eCRF	Electronic Case Report Form (cahier d'observations électronique)
EER	Epuration extra-rénale
EI	Endocardite Infectieuse
ESC	European Society of Cardiology
IVSE	Intra-veineuse par seringue électrique
p	Valeur critique (p-value)
PD	Pharmacodynamique
PK	Pharmacocinétique
PH	Praticien Hospitalier
RGPD	Règlement Général sur la Protection des Données
RNI	Recherche Non Interventionnelle
SARM/SASM	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant/sensible à la méticilline
SCN	Staphylocoque à coagulase négative
SFAR	Société Française d'Anesthésie et Réanimation
SFPT	Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique
SPILF	Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
UE	Union Européenne

INDEX DES TABLES

Tableau 1. Micro-organismes responsables d'EI d'après Sy *et al.* (5) et Selton-Suty, *et al.* (7).

Tableau 2. Concentrations plasmatiques résiduelles cibles totales (Cmin) ou libres (fCmin) et concentrations plasmatiques à l'équilibre cibles totales (Css) ou libres (fCss) pour l'amoxicilline, la céfazoline et la cloxacilline, d'après Guilhaumou *et al.* (113).

Figure 1. Incidence de l'endocardite infectieuse selon l'âge et le sexe dans la population étudiée en 2008, France d'après M.Revest *et al.* (13).

Figure 2. Courbes de bactéricidie en fonction des ATB d'après Maire *et al.* (107).

Figure 3. Données à partir de modèles animaux infectés à *S. pneumoniae* : Relation entre le pourcentage de temps passé au-dessus de la CMI et la survie (O: Pénicilline, ▲: céphalosporines) d'après W. Craig (85).

Figure 4. Pourcentage de l'intervalle de temps lorsque de la concentration plasmatique non liée maintenant au-dessus de la CMI après administration d'un bolus. Données à partir de modèles animaux, d'après G L Drusano *et al.* (106).

Figure 5. Relationship between the time above the MIC and bacteriologic cure for various B lactams against *S. pneumoniae* (O) and *H influenzae* (▲) in patients with otitis media, d'après Craig *et al.* (23).

Figure 6. Analyses par régression multiple des patients avec une CMI disponible et un $fT > CMI$ calculé (N = 206) d'après Al-Shaer *et al.* (112)

Figure 7. Autoradiographie quantitative d'une végétation prélevée 30 mins après injection de ceftriaxone C14. Les diagrammes montrent la radioactivité (uCi/g) de l'antibiotique marqué pour chaque zone indiquée sur les autoradiographies d'après Craig *et al.* (85).

Figure 8. Nomogramme d'amoxicilline en perfusion continue (g/j) d'après A Rambaud *et al.* (125).

Figure 9. Nomogramme de céfazoline en perfusion continue (g/j) d'après R Bellouard *et al.* (126).

Figure 10. Nomogramme de cloxacilline en perfusion continue (g/j) d'après R Bellouard *et al.* (127).

Figure 11. Proposition des différentes méthodologies applicables pour l'étude du bénéfice du STP de anti-infectieux d'après Märtson *et al.* (141).

Figure 12. Proposition de futures études pour optimiser l'antibiothérapie dans le domaine de l'endocardite infectieuse à *Streptococcus* spp et *Enterococcus faecalis* d'après Flateau *et al.* (132).

I. L'ENDOCARDITE INFECTIEUSE

A. Historique

L'endocardite infectieuse est l'infection par un micro-organisme d'une ou de plusieurs valves cardiaques, plus rarement de l'endocarde en tapissant les cavités du cœur.

Découverte généralement associée au nom d'Osler, l'endocardite infectieuse fut en fait décrite dès le XVIème siècle. Jean Fernel (1497-1558), mathématicien, astronome, docteur en médecine et médecin du roi Henri II et de Catherine de Médicis, publia en 1554, la première description de l'endocardite infectieuse, dans *Medicina*, un exposé exhaustif de l'ensemble des connaissances sur le corps humain (1). Toutefois, certains historiens associent cette découverte à Lazard Rivière (1589-1655), professeur de la faculté de médecine de Montpellier et médecin du roi Louis XIII, qui décrivit en 1646 des lésions valvulaires du cœur gauche à la suite d'autopsies *post mortem* (2).

De nombreux auteurs et scientifiques se sont appliqués au cours des siècles suivants à l'amélioration des connaissances dans le domaine de l'endocardite infectieuse. Le Professeur Jean Nicolas Corvisart (1755-1821) s'attacha à décrire la végétation, principale lésion de l'endocardite (1). L'anatomiste William Senhouse Kirkes (1822-1864) démontra, quant à lui, le lien entre les lésions végétantes de l'endocarde et les complications emboliques.

C'est finalement en 1885 que Sir William Osler (1849-1919) fit une synthèse détaillée de l'ensemble des connaissances dans le domaine de l'endocardite infectieuse publiée au travers de trois ouvrages « the Gulstonian lectures » (3), travaux qu'il présenta à Londres devant le Royal College of Physicians. C'est quelques années plus tard qu'il compléta ses travaux en mettant en évidence l'importante valeur diagnostique des hémocultures et fit la distinction entre formes aiguë et chronique des endocardites infectieuses.

Des lors, les travaux scientifiques sur l'endocardite infectieuse se sont multipliés de façon exponentielle et enrichissent encore aujourd'hui nos connaissances.

B. Epidémiologie

L'endocardite infectieuse est une pathologie rare mais grevée d'une mortalité élevée et d'une morbidité importante.

On estime son incidence à 3-10 cas pour 100 000 personnes (4), incidence stable depuis plusieurs décennies. De fait, malgré l'amélioration du système de santé, cette incidence ne décroît pas. Ce paradoxe résulte probablement du fait de l'évolution progressive des facteurs de risques. Alors que les cardiopathies rhumatismales ont quasiment disparu des pays développés, d'autres facteurs de risques tels que l'implantation de valves prothétiques se majorent.

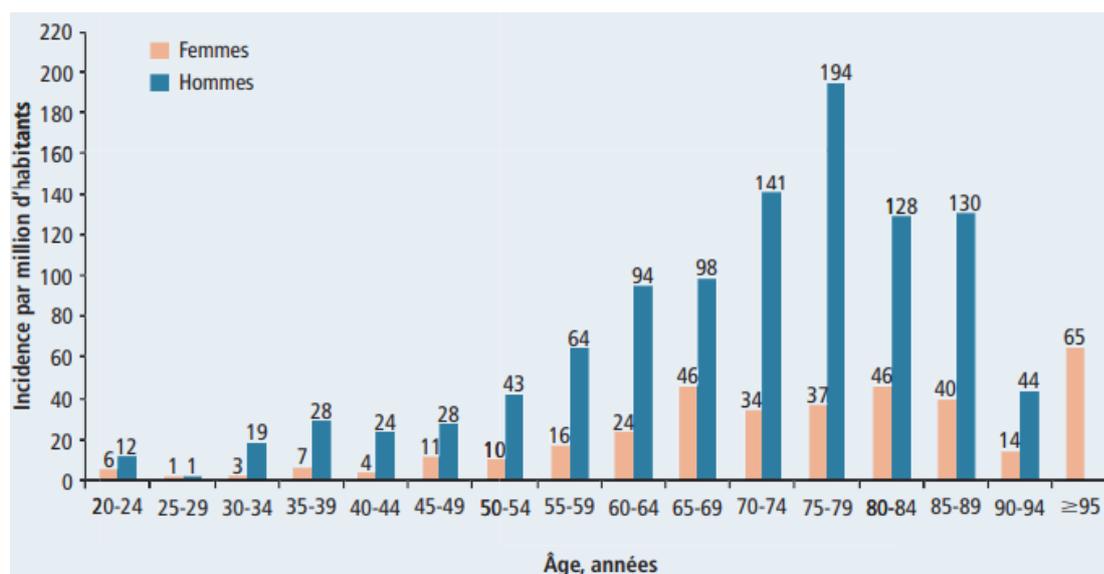
Le taux de mortalité se situe entre 15 et 20% à 1 an selon les études et autour de 40 % à 5 ans (15, 16, 17). Cette mortalité varie selon les sous-groupes de patients : autour de 10% chez des sujets présentant une endocardite infectieuse sur valve native à *Streptococcus oral* à 40 % pour des endocardites infectieuses à *Staphylococcus aureus* sur valve prothétique (5-7,9).

Les complications liées à l'endocardite infectieuse se déclinent sous plusieurs formes, en premier lieu l'insuffisance cardiaque puis les séquelles post embolique avec notamment des séquelles neurologiques (principal site embolique) transitoires ou définitives, des séquelles rénales ou encore articulaires.

L'endocardite infectieuse touche 2 fois sur 3 des hommes, et son incidence augmente considérablement avec l'âge, le pic d'incidence se situant aujourd'hui, entre 70 et 80 ans, l'âge moyen étant de 62 ans (8,14) (Fig.1).

Les facteurs de risque sont aujourd'hui bien identifiés, il s'agit principalement d'antécédent d'endocardite infectieuse (10), la présence d'une prothèse valvulaire (6), la toxicomanie, certaines cardiopathies congénitales (11,12), les valvulopathies. Dans l'enquête épidémiologique française sur l'endocardite infectieuse de 2008, 53% des EI survenaient sur valves saines.

Figure 1. Incidence de l'endocardite infectieuse selon l'âge et le sexe dans la population étudiée en 2008, France d'après M.Revest et al. (13).



Pathologie principalement bactérienne, le profil épidémiologique s'est profondément modifié depuis une vingtaine d'années, avec, en tête de liste, *Staphylococcus* spp (*Staphylococcus aureus* et Staphylocoque à coagulase négative) comme principal responsable de l'endocardite infectieuse, devant le *Streptococcus* spp et *Enterococcus* spp (Tableau 1). La proportion de *Staphylococcus* à coagulase négative est en hausse, notamment dans les EI sur matériel intracardiaque. Ainsi, une méta analyse publiée en 2004 dans le Lancet, comportant 26 études publiées entre 1993 et 2003 relatant plus de 3700 épisodes d'endocardites infectieuses, place le *Staphylococcus* spp comme principal microorganisme responsable d'EI, devant le *Streptococcus* spp (8). Plus récemment, dans l'étude EURO-ENDO, une cohorte prospective, multicentrique de plus de 3000 patients présentant une endocardite infectieuse certaine ou possible, publiée en 2019 montre que dans 44% des cas le microorganisme responsable de l'EI était un Staphylocoque (14).

Tableau 1. Micro-organismes responsables d'EI d'après Sy et al. (5), Selton-Suty, et al. (7).

Micro-organismes	Sur valve native (%)	Sur valve prothétique (%)
Streptocoques	40	20
Entérocoques	10	15
<i>Staphylococcus aureus</i>	30	20
Staphylocoques à coagulase négative	10	15
Autres bactéries + levures	5	20

90 % des EI sont documentées et dans 10 % des cas, les hémocultures sont négatives. Dans ce dernier cas, il s'agit généralement de patients ayant reçu une antibiothérapie préalable, d'endocardites infectieuses dues à un microorganisme à croissance lente (les bactéries du groupe HACEK : *Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*, *Kingella dentrificans*), ou à un microorganisme intra-cellulaire non cultivable sur milieu standard (*Coxiella burnetii*, *Bartonella* spp *Chlamydia* spp).

C. Physiopathologie

L'endocardite infectieuse est une inflammation de l'endocarde, principalement des valves généralement en lien avec la greffe cardiaque d'un microorganisme. Les valves du cœur gauche sont plus souvent touchées que les valves du cœur droit. L'endocarde sain est relativement résistant aux infections. Ainsi l'EI survient préférentiellement sur cœur pathologique. (22)

Les cardiopathies congénitales sont à l'origine de turbulences du flux sanguin provoquant des microtraumatismes endothéliaux. Les valvulopathies dégénératives, détectées chez 50 % des patients de plus de 60 ans, génèrent des lésions endothéliales (19). La pose de prothèse valvulaire, d'électrodes ou cathéters intracardiaques sont également des facteurs à l'origine de telles lésions.

Les lésions endothéliales exposent la matrice extracellulaire sous-jacente, engendrent la production de facteur tissulaire et une inflammation locale sous l'influence de cytokines pro-inflammatoires notamment de l'interleukine 1 (IL1). Ce phénomène favorise la formation de fibrines et contribue à l'agrégation plaquettaire. Ce thrombus fibrino-plaquettaire est appelé végétation et constitue la principale lésion de l'endocardite infectieuse. C'est au sein de ce thrombus qu'adhèrent et se développent les microorganismes responsables de l'EI (18).

La principale complication de ces thrombi septiques est l'embolie par fragmentation ou migration complète de ces végétations. La première localisation est cérébrale, à l'origine notamment d'abcès cérébraux, d'accidents ischémiques et d'anévrysmes mycotiques (6).

Des localisations articulaires, spléniques, rénales sont également souvent décrites. Un continuum existe entre la taille de la végétation et le risque embolique (24). L'évolution de ces lésions peut également engendrer des destructions valvulaires, perforations, désinsertions de prothèses valvulaires ou abcès intracardiaques (25-27). Certains facteurs microbiologiques jouent un rôle essentiel. En effet, les microorganismes fréquemment isolés au cours de cette infection sont généralement dotés de facteurs de virulence. Parmi eux, les adhésines appartenant à la famille des MSCRAMM (microbial surface componets recognizing adhesive matrix molecules). Il s'agit de protéines présentes à la surface des CGP, permettant la fixation à certaines macromolécules des cellules hôtes, dont la fibronectine, le protéoglycane, les glycoprotéines, l'acides hyaluroniques, les élastines font partie.

En prenant l'exemple du *Staphylococcus* spp, on décrit :

- la protéine A permettant la liaison au facteur de Von Willebrand sur les endothéliums lésés et la liaison au fragment Fc des IgG inhibant ainsi son opsonisation et sa phagocytose (20) ;
- la fibronectine binding protein dont les rôles principaux sont l'adhésion aux cellules endothéliales, aux plaquettes et aux biomatériaux (20) ;
- la protéine de liaison au fibrinogène permettant l'agrégation des bactéries et jouant également un rôle dans l'adhérence aux tissus et biomatériaux (21).

De plus, *Staphylococcus* spp est doté d'une capsule, réseau de polysaccharides, lui permettant de résister à la phagocytose. Enfin, l'un de ses facteurs de virulence majeur est sa capacité à produire du biofilm. Il s'agit d'un exopolysaccharide engluant les bactéries, permettant non seulement l'adhésion aux tissus mais aussi d'échapper au système immunitaire et à l'action des antibiotiques (28).

Ainsi, du fait d'un fort inoculum bactérien et de la présence de biofilm, la végétation constitue un site difficile d'accès au système immunitaire, mais également à une antibiothérapie.

D. Diagnostic

L'endocardite infectieuse constitue un réel défi diagnostique, notamment du fait de la variété des symptômes souvent associés aux localisations emboliques.

Le tableau typique associe un syndrome infectiologique avec des signes cardiaques - souffle *de novo*, modification d'un souffle cardiaque préexistant - parfois des signes extracardiaques - emboles périphériques, manifestations immunologiques - à une bactériémie ou fongémie le plus souvent soutenue et des signes échographiques avec la mise en évidence de lésions telles que les végétations, abcès, fuites valvulaires.

Dans la cohorte prospective EURO-ENDO, la fièvre s'observait chez 80% des patients. Des signes d'insuffisance cardiaque étaient présents dans 27 % des cas. Jusqu'à 25 % des patients présentaient une complication embolique au moment du diagnostic (14).

La variabilité de la présentation clinique et la nécessité de poser un diagnostic précis ont amené Durack et ses collègues en 1994 à proposer une stratégie diagnostique permettant de catégoriser les patients en EI certaine, possible et les cas où le diagnostic d'EI n'est pas retenu. Il s'agit des critères de Duke (29). Le diagnostic d'EI repose alors sur la présence de critères majeurs et de critères mineurs. Deux critères majeurs sont pris en compte : un critère microbiologique avec l'identification sur au moins deux hémocultures consécutives d'un microorganisme typique d'EI tel que les Streptocoques oraux, *Streptococcus gallolyticus*, le groupe de bactérie à croissance lente et les bactériémies communautaires à *Staphylococcus aureus* et *Enterococcus* spp. Le second critère majeur est un critère échographique avec la mise en évidence de lésions caractéristiques. Six critères mineurs, moins spécifiques, sont proposés : un terrain prédisposant, de la fièvre > 38°, la présence de signes vasculaires (notamment les anévrismes mycotiques, les taches de Janeway), de signes immunologiques (notamment les nodules d'Osler, les taches de Roth), des critères microbiologiques et échographiques lorsque les conditions des critères majeurs ne sont pas remplies. L'ensemble de ces critères ont par la suite été validés par différentes études confirmant leurs importantes sensibilité et spécificité (30,31).

En 2000, les critères de Duke ont été actualisés. Le critère majeur microbiologique prend désormais en compte tous types de bactériémies à *Staphylococcus aureus* qu'elles soient communautaires ou nosocomiales (32, 33). La sérologie à *Coxiella burnetii* fait son apparition dans les critères majeurs (34). Le critère mineur échographique définit comme « une image échographique compatible avec un diagnostic d'endocardite infectieuse mais ne répondant pas au critère majeur » disparaît, ne laissant que 5 critères mineurs. En effet, sur une analyse *post hoc* ce critère n'était utilisé que dans très peu de cas (5%) et jamais appliqué en cas d'ETO.

Ainsi, à l'aide de ces critères de Duke modifiés, une endocardite infectieuse est dite certaine si un patient présente deux critères majeurs ou 1 critère majeur et 3 critères mineurs ou 5 critères mineurs. Une endocardite infectieuse est définie comme possible si un patient présente un critère majeur et un mineur ou trois critères mineurs.

Dans les études épidémiologiques, cette classification a une sensibilité globale de 80% lorsque les critères sont évalués sur des patients en fin de traitement (35). Cependant, ces critères de Duke modifiés montrent une plus faible précision pour les diagnostics d'EI précoces ou lorsqu'il s'agit d'EI sur prothèse ou matériel intracardiaque, l'ETT étant non contributive jusqu'à 30% des cas (36, 37).

Le diagnostic d'endocardite infectieuse est souvent suspecté devant une bactériémie isolée chez des patients à haut risque et notamment en cas de bactériémies à cocci gram positif. Dans ces situations, les cliniciens peuvent s'aider d'outils afin d'estimer la probabilité d'EI et d'évaluer la nécessité d'une imagerie cardiaque complémentaire. Il s'agit des scores VIRSTA et PREDICT pour les bactériémies à *Staphylococcus aureus* que nous détaillerons ensuite (46, 47). Le score HANDOC et le score DENOVA existent pour les bactériémies à *Streptococcus* spp (non β -hémolytiques) et *Enterococcus* spp respectivement (48, 49). L'un des intérêts majeurs de ces scores est d'identifier les patients peu à risque d'EI afin de limiter le recours à l'échographie cardiaque. Les paramètres les plus influents pour exclure une pathologie sont la VPN et le rapport de vraisemblance négatif ($RV (-) = \text{probabilité d'avoir un test négatif chez un malade} / \text{probabilité d'avoir un test négatif chez un non malade}$). Ces scores visent également à identifier les patients avec un risque assez élevé d'EI justifiant la réalisation systématique d'une imagerie cardiaque, de préférence une ETO, les paramètres influant le plus étant

la VPP et le RV (+) (=probabilité d'avoir le test positif quand on est malade/ probabilité d'avoir le test positif quand on est indemne de la maladie).

En prenant l'exemple du VIRSTA (46), ce score fut établi à l'aide d'une cohorte de 2008 patients avec un diagnostic de bactériémie à *Staphylococcus aureus*. Dans cette étude un seuil ≤ 2 était associé à une VPN de 98,8% et le RV (-) de 0,2. Pour ces patients, la probabilité d'EI était de 1,1%. De plus, pour les patients présentant une bactériémie à *Staphylococcus aureus* avec un score VIRSTA > 5 , la VPP était de 44,6 % et le RV (+) de 6. Aussi pour ces patients, la réalisation d'une imagerie cardiaque, de préférence une ETO, était justifiée. Le score PREDICT a été développé à partir de 678 patients présentant une bactériémie à *Staphylococcus aureus*, ayant eu une ETO ou un suivi de 12 semaines. Pour un score < 2 à J5, la VPN était à 98,5% et le RV (-) à 0,14. A l'inverse, pour un score PREDICT à J1 > 3 , la VPP était de 41% et le RV (+) à 5 rendant le risque d'EI de 44%. Helena Lindberg *et al.* (50) ont mené une étude observationnelle, rétrospective sur 480 patients présentant une bactériémie à CGP (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, *Enterococcus faecalis*). L'ensemble des scores ont été évalués et présentaient une VPN supérieure à 98 %. Les auteurs concluent que les scores VIRSTA, PREDICT, HANDOC et DENOVA sont des outils simples pouvant être utilisés raisonnablement au début d'une bactériémie à CGP.

Des progrès récents en termes d'imagerie radiologique ont permis d'améliorer le diagnostic d'EI (38). Ainsi, le Tep scanner, scanner cardiaque et les leucocytes radiomarqués sont des examens recommandés par ESC 2015 pour aider au diagnostic d'endocardite infectieuse sur matériel intracardiaque (39).

Au vu de la présentation très polymorphe des EI, les critères de Duke modifiés et les différents scores constituent des aides importantes pour le diagnostic d'EI, mais leur utilisation seule ne suffit pas et ne doit pas remplacer le jugement clinique. Chaque situation clinique doit ainsi être réfléchi au cas par cas et au mieux faire l'objet de discussion collégiale. Ainsi, la prise en charge optimale de l'endocardite infectieuse fait aujourd'hui l'objet de concertations pluridisciplinaires composées principalement de cardiologues, chirurgiens cardio-thoraciques, microbiologistes, infectiologues. Une étude française constate une réduction de la mortalité à un an passant de 18 % à 8 % après la

mise en place d'un staff endocardite (40). D'autres exemples existent dans la littérature (41).

Les hémocultures constituent un examen fondamental pour le diagnostic d'endocardite infectieuse. La quantité de sang prélevée dans les flacons conditionne l'identification de l'agent pathogène en cause. Les recommandations européennes et américaines préconisent de prélever au moins trois paires d'hémocultures, sur trois prélèvements distincts à un intervalle d'au moins une heure entre la première et la dernière paire d'hémocultures.

L'ETT est également un examen primordial et permet de mettre en évidence des lésions typiques d'endocardite infectieuse comme les végétations, abcès, perforation valvulaire ou aggravation d'une fuite valvulaire existante, désinsertion de prothèse valvulaire. L'ETT est généralement l'examen réalisé en première intention car plus facile d'accès, non invasif. L'ETO doit être réalisée en cas d'ETT non contributive chez des patients suspects d'endocardite infectieuse ou en cas d'ETT en faveur d'une endocardite infectieuse pour mieux caractériser les lésions d'endocardite. Une première ETT négative ne doit pas remettre en question le diagnostic en cas de suspicion d'EI, une nouvelle imagerie doit être réalisée entre 5 et 7 jours de la première, voire plus tôt pour des EI dont la bactérie identifiée est agressive comme le *Staphylococcus aureus* (45). La sensibilité de l'ETT pour visualiser une végétation varie selon le caractère natif ou prothétique de la valve, 70% et 50% respectivement. La sensibilité de l'ETO est de 96% pour les valves natives et 92% pour les prothétiques (43, 44).

La recherche d'emboles extracardiaques est essentielle. Aussi, un examen clinique rigoureux s'impose lorsque le diagnostic d'endocardite infectieuse est évoqué. Bien que certaines études suggèrent que l'imagerie cérébrale soit indispensable (51, 52), il n'existe aucune preuve concernant l'utilité d'un TDM thoraco-abdomino-pelvien systématique notamment en cas d'absence de symptôme clinico-biologique évocateur de lésions secondaires (42).

E. Prise en charge

L'objectif du traitement de l'endocardite infectieuse consiste en l'éradication du microorganisme à l'origine de l'infection et en la stérilisation du site infectieux par une antibiothérapie.

La particularité de l'endocardite infectieuse avec son site infectieux difficile d'accès, l'inoculum bactérien important, des bactéries en dormance et la présence de biofilm justifient la durée d'antibiothérapie prolongée, l'utilisation d'ATB bactéricides, en intraveineux au moins initialement et à fortes posologies.

Les sociétés européennes et américaines de prise en charge de l'endocardite infectieuse ont toutes deux mis à jour leurs recommandations en 2015 (53,54). Les bêtalactamines constituent la classe d'antibiotiques utilisées en première intention pour la prise en charge de l'EI en dehors des EI à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline, à *Enterococcus* spp résistant aux bêtalactamines et aux microorganismes intracellulaires. Dans la cohorte européenne des endocardites infectieuses, EURO-ENDO (14), sur les 2461 épisodes d'EI documentées, 7,2% des EI sont dues à un SARM, 6,1% à un SERM, et 0,8% à *Coxiella burnetii*. Pour le traitement probabiliste de l'EI sur valve native ou prothétique, les sociétés savantes recommandent l'association d'amoxicilline, d'un anti-staphylocoque tel que la cloxacilline ou l'oxacilline et de gentamicine. L'adaptation des antibiotiques se fait dans un second temps après identification du microorganisme en cause. Nous détaillerons ici, les recommandations de traitement par bêtalactamine de l'endocardite infectieuse. Nous n'aborderons donc pas la question des EI à Staphylocoque méticilline résistant, Entérocoque résistant aux bêtalactamines et les EI à bactéries intracellulaires. Les généralités qui suivent dans le reste du manuscrit ne concernent pas ces situations.

Les recommandations européennes et américaines placent les pénicillines anti-staphylococciques telles que l'oxacilline et la cloxacilline en première intention dans le traitement de l'endocardite infectieuse à SASM. La posologie préconisée est de 12g/j IV en 4 à 6 injections (53, 54). La céfazoline, céphalosporine de 1^{ère} génération, est une alternative en cas d'allergie aux pénicillines - à l'exception d'une réaction anaphylactique - dans le traitement de l'endocardite infectieuse à SASM à la dose de 6 g/j en 3 injections

(53-56). En France, la posologie recommandée varie de 80 à 100 mg/kg/j en 3 injections ou IVSE avec dose de charge (57).

Dans le cas des endocardites infectieuses à *Streptococcus* spp et *Enterococcus faecalis*, l'amoxicilline constitue le traitement de première intention (53, 54). Les recommandations européennes et françaises préconisent une posologie allant de 100 à 200 mg/kg/j en 4 à 6 injections pour l'EI à *Streptococcus* spp La posologie recommandée varie en fonction de l'espèce bactérienne, de la CMI mesurée à l'amoxicilline, de la nature de la valve et du poids du patients (53). Pour l'EI à *Enterococcus faecalis* la posologie recommandée est de 200 mg/kg/j.

Les recommandations américaines de prise en charge de l'EI à *Streptococcus* spp indiquent une dose variant de 12 à 24 UI/j en 4 à 6 injections. Les facteurs faisant varier cette posologie sont la nature de la valve et la CMI à l'amoxicilline de la bactérie en cause. Pour l'EI à *Enterococcus faecalis*, la posologie préconisée est une dose fixe de 12g/j d'amoxicilline (2g toutes les 4h IV).

Ces recommandations portent sur les patients dont la fonction rénale est normale. Pour chacun de ces antibiotiques, une adaptation posologique en cas de modification de la fonction rénale est conseillée par l'ESC et la SPILF, mais sans en préciser les modalités (53, 57). Dans ses recommandations, l'AHA ne fait en revanche aucune mention de la nécessité d'adapter ces antibiotiques à la fonction rénale.

L'antibiothérapie pour une EI sur valve prothétique dure au minimum 6 semaines, pour une EI sur valve native, la durée varie de 4 à 6 semaines en fonction de différents facteurs, notamment le type de microorganisme.

Un traitement chirurgical peut être indiqué pour certains tableaux cliniques notamment en cas d'insuffisance cardiaque réfractaire, de végétation de grande taille pour prévenir le risque embolique, d'infection non maîtrisée, de valvulopathie sévère, le retrait d'un matériel infecté ou encore le drainage d'abcès. 50 % des patients sont opérés dans les 10 premiers jours (53).

II. LES BETALACTAMINES

A. Historique

C'est en septembre 1928 que le Dr Alexander Fleming (1881-1955), biologiste à St Mary's Hospital à Londres, découvre la pénicilline. Alors qu'il travaille sur le lysozyme des *Staphylococcus* spp, il constate à son retour de vacances l'invasion de ses boîtes de Petri par des colonies filamenteuses : *Penicillium notatum*. Ce champignon appartenait à son voisin de paillasse, le Dr Charles J. Latouche, un mycologue irlandais, qui travaille sur cette moisissure à l'origine de réaction allergique chez les asthmatiques (58).

Alexander Fleming observe une zone d'inhibition circulaire autour des colonies de moisissures où le *Staphylococcus* n'a pas pu pousser. Il émet l'hypothèse que le champignon sécrète une substance responsable de cette inhibition de croissance bactérienne et lui donne le nom de « Pénicilline ». Il poursuit ses travaux et constate les mêmes inhibitions avec d'autres bactéries.

C'est seulement quelques années plus tard que l'importance de cette découverte sera comprise. Deux chercheurs d'Oxford, Sir Howard Walter Florey et Ernst Boris Chain, reprennent les travaux de Fleming. Avec pour objectif une application en santé humaine, ils isolent et purifient cette pénicilline. Ils publient plusieurs travaux encourageant son utilisation en pratique clinique (59, 60). Ils contribuent ensuite à la production en grande quantité de cet antibiotique.

En 1945, Fleming, Walter Florey et Boris Chain sont récompensés pour leurs travaux et reçoivent tous les trois le prix Nobel de physiologie et de médecine.

Les bêtalactamines, toutes dérivées de la pénicilline, sont aujourd'hui une classe d'ATB majeure et parmi les plus consommées au monde (61).

B. Mécanisme d'action

C'est à la suite des travaux de Spratt en 1975 que l'on connaît précisément le site d'action des bêtalactamines : les protéines liant les pénicillines (PLP).

Les bêtalactamines ciblent la paroi bactérienne et interfèrent avec les étapes finales de sa synthèse en inhibant de manière compétitive les principales enzymes permettant la construction des polymères de peptidoglycane. Ces enzymes, regroupées sous le nom de PLP, sont majoritairement composées de glycosyltransférases, de transpeptidases et de carboxypeptidases. Elles permettent d'assurer la réticulation du peptidoglycane.

Par analogie structurale tridimensionnelle avec le dipeptide D-alanyl–D-alanine, constituant du peptidoglycane, les bêtalactamines forment une liaison covalente et irréversible avec les PLP et inhibent leur activité. Cette inhibition va se traduire par une inhibition de la synthèse du peptidoglycane et donc un arrêt de la croissance bactérienne. Ainsi, les bêtalactamines se comportent comme des substrats suicides.

Une part de l'effet bactéricide des bêtalactamines repose sur la mise en jeu d'autres groupes d'enzymes impliquées dans la dégradation du peptidoglycane. Ce sont des peptidases, des amidases, des glycosidases. A la suite de l'inhibition des PLP, le mécanisme déclenchant la mise en jeu de ces enzymes lytiques est encore sujet à caution (62, 63).

C. Définitions

Afin de comprendre la pharmacocinétique, la pharmacodynamie des bêtalactamines puis l'optimisation PK/PD des antibiotiques abordées dans le chapitre suivant, certaines définitions sont indispensables à connaître :

La CMI, concentration minimale inhibitrice correspond à la concentration minimale d'antibiotique, mesurée en mg/L, permettant d'inhiber la croissance bactérienne visible dans des conditions de cultures standardisées (18-24h de culture à 37° avec un inoculum standard). Il s'agit donc d'une mesure *in vitro*. Cette valeur détermine l'activité bactériostatique d'un antibiotique. Différentes techniques sont utilisées au laboratoire de microbiologie pour la mesurer : la méthode directe de dilution en milieu solide (bandelette E test) ou liquide, la méthode de diffusion (diamètre autour d'un disque d'ATB) ou la

mesure automatisée (ex : VITEK). Il s'agit de la mesure de référence pour déterminer les paramètres pharmacodynamiques d'un antibiotique (65).

La CMB, concentration minimale bactéricide, correspond à la concentration minimale d'antibiotique, mesurée en mg/L, ne laissant survivre que 0,01 % ou moins de l'inoculum bactérien d'origine dans des conditions standards de culture. La CMB définit l'activité bactéricide d'un antibiotique (65).

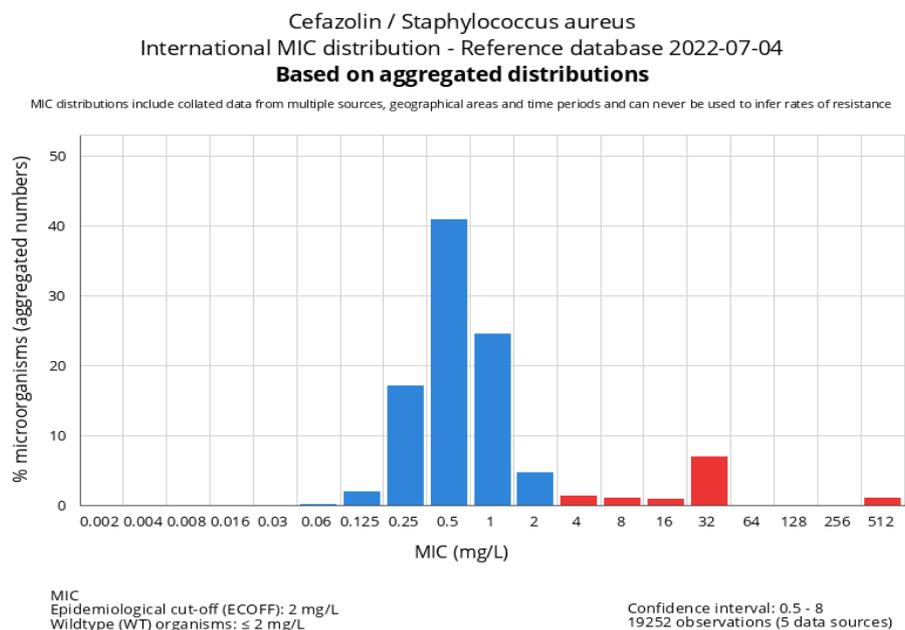
La CPM, la concentration préventive de l'apparition des mutations (65). Dans toute population bactérienne suffisamment abondante, il existe spontanément des mutants naturellement résistants à un antibiotique donné. Cette sous-population possède sa propre CMI à cet antibiotique, plus élevée que la CMI de la population principale. Ainsi, ces mutants peuvent être sélectionnés en cas d'exposition à l'antibiotique à une concentration supérieure à la CMI de la population principale mais inférieure à la CMI de la sous-population. Seule une concentration supérieure à la CMI de la sous-population permet d'éviter la sélection de mutants (65).

L'effet post-antibiotique (EPA) est défini comme une rémanence de l'effet bactéricide de l'antibiotique même lorsque celui-ci n'est plus présent dans le milieu de contact de la bactérie. L'existence de cet effet a été démontrée aussi bien *in vitro* que *in vivo*. *In vitro*, l'EPA, correspond à l'intervalle de temps nécessaire aux bactéries pour recroître d'un log après le retrait de l'ATB (par dilution ou destruction) comparativement à une population bactérienne identique au départ sans antibiotique. *In vivo*, l'EPA est dépendant des leucocytes. La phagocytose et la bactéricidie intracellulaire sont améliorées pendant l'EPA. Ce phénomène se nomme PALE : post antibiotic leucocyte effect (65).

La valeur brute de la CMI d'un couple bactérie/antibiotique n'a de valeur pour le clinicien que si elle permet de classer la souche en sensible, intermédiaire ou résistante. La comparaison à des références dites concentrations critiques permet de catégoriser la souche. Si la CMI du couple bactérie/antibiotique est inférieure à la concentration critique inférieure la souche est dite sensible. Si la CMI est supérieure à la concentration critique supérieure la souche est dite résistante. Entre les deux, elle est intermédiaire.

Il existe deux types de concentrations critiques :

- Les concentrations critiques épidémiologiques : l'ECOFF ou Europe Epidemiological Cut OFF. Il s'agit d'une concentration constante d'un antibiotique, établie suite à la mesure de la fréquence et de la distribution des CMI des souches d'une même bactérie de phénotype sauvage. Ces données sont fournies par différents laboratoires qui acceptent de les confier à l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing). Ainsi, cette valeur sépare les souches bactériennes de phénotypes sauvages des souches bactériennes avec un mécanisme de résistance phénotypiquement exprimé. Il s'agit de la CMI la plus élevée incluant 95% des souches d'une même espèce bactérienne de phénotype sauvage. Cette approche épidémiologique est un outil pour détecter précocement des mécanismes de résistance. De plus, utiliser l'ECOFF comme cible de CMI permet d'extrapoler certains résultats d'étude PK/PD à un plus grand nombre de souches. Par exemple, la figure ci-dessous, évalue l'ECOFF de la céfazoline pour *Staphylococcus aureus*, ECOFF est à 2 mg/L. Cette valeur a été déterminée sur plus de 19 000 souches. Ces données sont fournies sur le site de l'EUCAST (66)



- Les concentrations critiques cliniques ou breakpoints cliniques sont également fournies par l'EUCAST. Une souche sensible est une souche pour laquelle il existe une forte probabilité de succès thérapeutique dans le cas d'un traitement par voie orale ou systémique selon les recommandations (AMM). Une souche est dite résistante s'il existe une forte probabilité d'échec thérapeutique quel que soit le

mode d'administration et quel que soit la posologie. Entre les deux, il s'agit d'une zone d'incertitude thérapeutique : la CMI mesurée est associée à une probabilité de succès thérapeutique forte uniquement dans le cas d'un traitement par voie systémique avec une forte posologie, ou lorsque l'antibiotique se concentre au site de l'infection. Cette approche tient compte de l'ECOFF, de données de PK/PD de l'antibiotique, de données cliniques, du site infectieux. Ces breakpoints (ou concentrations critiques) sont sujets à des révisions régulières.

Ainsi, l'ECOFF est à bien distinguer des breakpoints cliniques.

Cette mesure de la CMI a toujours été sujette à des critiques : s'agissant d'une mesure *in vitro* faite sur milieu artificiel avec un inoculum défini, dans des conditions très différentes des réelles conditions du site de l'infection. Le critère d'absence de croissance visible est sujet à erreur et le délai de lecture de 24h ne semble guère pertinent pour un traitement de plusieurs jours à plusieurs semaines. Certaines équipes jugent sa valeur peu précise et peu reproductible (64). En effet, si on effectue dans des conditions similaires plusieurs CMI d'un même couple ATB/bactérie, sa valeur peut varier d'un facteur deux. Pour un résultat de CMI proche des concentrations critiques le risque de catégorisation erronée en S/I/R est important.

Cependant, la CMI est un indicateur arbitraire, permettant de comparer l'activité *in vivo* des antimicrobiens et reste un paramètre clé de l'optimisation PK/PD des antibiotiques.

D. La pharmacocinétique des bêtalactamines

L'étude pharmacocinétique d'un médicament correspond à l'étude de son absorption, de sa distribution, de sa métabolisation et de son élimination dans l'espace et dans le temps dans un organisme. En d'autres termes, c'est ce que fait l'organisme au médicament.

La phase d'absorption correspond à la biodisponibilité d'un traitement. Il s'agit de la part de médicament, ici de bêtalactamines, restant intacte dans la circulation générale après son administration et de la vitesse à laquelle ce médicament atteint cette circulation. Hormis l'amoxicilline (139), les bêtalactamines se caractérisent par une mauvaise biodisponibilité par voie orale. La plupart d'entre elles s'administre donc en intraveineux.

La phase de distribution d'un médicament dépend de sa liaison aux protéines plasmatiques, de ses propriétés physicochimiques et de son transport vers les tissus (perfusion d'organes) (67). Seule la fraction libre de l'antibiotique exerce l'action antimicrobienne. Ainsi, la liaison aux protéines plasmatiques est un facteur essentiel à la diffusion de cette classe d'ATB. Cette liaison est variable entre les molécules, autour de 20 % pour l'amoxicilline, de 80 % pour la céfazoline et de 90 % pour la cloxacilline. Globalement, les bêtalactamines se caractérisent par une bonne diffusion tissulaire à l'exception de la prostate, de l'œil et du LCS (liquide cérébro-spinal) en dehors des situations d'inflammation méningée.

Enfin, leur élimination est principalement une élimination rénale (68). A l'exception de quelques molécules comme la ceftriaxone la demi-vie d'élimination des bêtalactamines est courte, impliquant plusieurs administrations par jour. A fonction rénale normale, la demi-vie de l'amoxicilline est d'environ 1h, de la céfazoline d'environ 2h et de la cloxacilline d'environ 45 min. Certaines bêtalactamines possèdent également une part d'élimination biliaire notamment la ceftriaxone et la cloxacilline (69).

E. La pharmacodynamie des bêtalactamines

L'étude pharmacodynamique d'un traitement vise à étudier son effet sur un organisme. En d'autres termes, c'est ce que fait le médicament sur l'organisme.

Les bêtalactamines sont des antibiotiques bactéricides. Le paramètre d'efficacité bactério-clinique des bêtalactamines est le temps pendant lequel la concentration plasmatique de la fraction libre de l'ATB est supérieure à la CMI de la bactérie ciblée. Ce temps est exprimé en pourcentage de temps de l'intervalle entre deux administrations consécutives. De nombreux travaux, abordés plus en détail dans le chapitre suivant, ont montré que l'objectif à atteindre dans les infections sévères est une concentration de l'ordre de 4 à 8 fois la CMI pendant un temps égal à 100 % du temps entre deux administrations. Cette cible idéale à atteindre correspond également à la concentration préventive de l'émergence de résistance, la CPM (concentration prévenant les mutants).

Cependant, à l'heure actuelle, les données sur la CPM ne sont pas disponibles en routine car non testées en pratique dans les laboratoires de microbiologie.

Les effets pharmacodynamiques incluent en plus des effets anti-microbiens, les effets nocifs sur l'organisme.

L'un des principaux effets indésirables graves des bêtalactamines est la neurotoxicité (70, 79). La théorie la plus largement acceptée sur la physiopathologie de cette toxicité induite par les bêtalactamines est la suivante. Le cycle B-lactame aurait la possibilité d'interférer ou d'inhiber la liaison entre l'acide gamma aminobutyrique (GABA), principal neurotransmetteur inhibiteur, à son récepteur de type A (GABA A), majoritairement postsynaptique (71). Ce récepteur appartient à la famille des récepteurs canaux ioniques, il s'agit plus précisément de canaux chlores. La fixation GABA sur son site de reconnaissance provoque une ouverture des canaux chlores entraînant le maintien de la cellule post-synaptique dans un état d'hyperpolarisation. Ainsi GABA A inhibe les potentiels excitateurs afférents. Par leur action inhibitrice, les bêtalactamines peuvent déclencher une hyperexcitabilité neuronale. Cliniquement, les symptômes peuvent être de la confusion, des convulsions voire un coma.

Un facteur de risque majeur exposant à la neurotoxicité est la dégradation de la fonction rénale. Mathilde Neuville *et al.* ont évalué dans une étude monocentrique rétrospective chez les patients admis en réanimation traités par pénicilline M IV à forte posologie, la nature des effets indésirables, leurs fréquences et les facteurs de risque de surdosage (72). La moitié des patients inclus avait un diagnostic d'EI à *Staphylococcus* spp 84% des patients présentaient des concentrations sériques d'ATB au-dessus de la cible recommandée (20 – 50 mg/L), ¼ d'entre eux ont développé des effets neurologiques indésirables. La concentration moyenne de pénicilline M était de 165 mg/L. En absence d'adaptation posologique, l'altération de la fonction rénale, dans cette étude un DFG < 10 mL/min, apparaît comme un facteur de risque majeur à l'origine d'une accumulation rapide et importante de bêtalactamines.

La neurotoxicité induite par la céfépime, une céphalosporine de 4^{ème} génération est aujourd'hui bien décrite dans la littérature, avec un premier cas rapporté en dès 1999 (77). Lauren E. Payne *et al.* publient en 2017 une revue systématique de la littérature sur la neurotoxicité du céfépime (78). Le principal objectif était de décrire les symptômes

rapportés, d'identifier les facteurs de risque, les délais d'apparition et de résolution des signes neurologiques et, enfin, de décrire l'intervention effectuée face à une telle toxicité. 135 patients ont été inclus. La médiane de survenue des symptômes était de quatre jours et touche volontiers des patients de réanimation, les patients présentant une dégradation de la fonction rénale, les surdosés, les patients âgés et, enfin, ceux présentant une altération de la barrière hémato-méningée. Malheureusement, seulement 21 patients avaient eu un dosage plasmatique de céfépime, la médiane était de 45 mg/L (15-284 mg/L). Chez 81% des patients, l'intervention consistait en l'arrêt du traitement, les symptômes s'amendaient en 2 jours (médiane). Toutefois, au vu des nombreux facteurs confondants présentés par les patients de réanimation, cette toxicité est probablement sous-estimée (80).

En revanche, certaines données se veulent rassurantes quant à l'utilisation à fortes posologies de céphalosporines de 3^{ème} génération, telles que le céfotaxime. En effet, P. Le Turnier *et al.* ont mené une étude multicentrique, observationnelle et rétrospective dont l'objectif était de décrire la pénétration du céfotaxime dans le LCS chez les patients traités pour une méningite à *S. pneumoniae*. 31 patients ont été inclus (121). La posologie médiane de céfotaxime était de 15g/j (200mg/kg). 28 dosages plasmatiques et 44 dosages sur LCS étaient disponibles, la concentration médiane était de 60,5 mg/L et de 10,3 mg/L respectivement. Seuls 2 patients ont dû interrompre l'antibiothérapie pour cause de toxicité (un pour une neurotoxicité, les données n'étaient malheureusement pas disponibles pour le deuxième patient). Malgré les limites de cette étude (notamment le design rétrospectif, le petit effectif notamment), ces données cliniques et pharmacologiques rassurent quant à l'utilisation à forte posologie du céfotaxime (121).

Un autre effet indésirable grave des bêtalactamines est la néphrotoxicité. Plusieurs mécanismes sont décrits : les néphropathies interstitielles immunoallergiques ou encore les néphropathies sur cristallurie (89). On trouve dans la littérature de nombreuses séries de patients faisant état de la néphrotoxicité de cette classe d'ATB. Lavergne *et al.*, ont publié en 2018 les cas de 23 patients présentant une insuffisance rénale aiguë au cours d'une antibiothérapie par cloxacilline à forte posologie, pour le traitement d'endocardites infectieuses, bactériémies et infections ostéoarticulaires à *Staphylococcus* spp (73). La plupart des cas survenait au cours de la première semaine de traitement, majoritairement chez des personnes âgées présentant des cofacteurs d'IRA, notamment une instabilité

hémodynamique et la prise de néphrotoxiques autres. Récemment, l'ANSM (agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé) a alerté sur l'augmentation depuis 2010 des cas de cristalluries lors de traitement par amoxicilline, principalement rapporté avec sa forme injectable : l'amoxicilline sodique (74,75). Les données de l'enquête portent sur des cas de cristallurie avérés (la présence de cristaux est authentifiée par spectrométrie IR sur urines fraîches) ou suspectés (tableau d'insuffisance rénale aiguë, oligo-anurie, hématurie sans autre étiologie en faveur). Dans le rapport d'enquête de pharmacovigilance, les facteurs favorisants identifiés lors de traitements curatifs d'amoxicilline sont la forte posologie d'amoxicilline, le pH urinaire acide et la prise concomitante de médicaments néphrotoxiques. Cette complication survient en moyenne à J7 de traitement curatif. 22% des patients nécessitaient la mise en place d'une épuration extra-rénale. Sur la biopsie rénale, il s'agit en majorité de nécrose tubulaire aiguë. Quelques cas présentaient également une part obstructive. Seul 5% des patients avaient bénéficié d'un dosage plasmatique d'amoxicilline, en faveur de surdosage mais également de dosage dans les cibles thérapeutiques (fourchette haute). En 2018, l'ANSM publie un rapport du bon usage de l'amoxicilline pour diminuer ce risque (76).

Beaucoup d'autres effets indésirables attribuables aux bêtalactamines existent, parmi les plus fréquents : le choc anaphylactique, éruptions cutanées, les troubles digestifs. Nous ne les détaillerons pas ici.

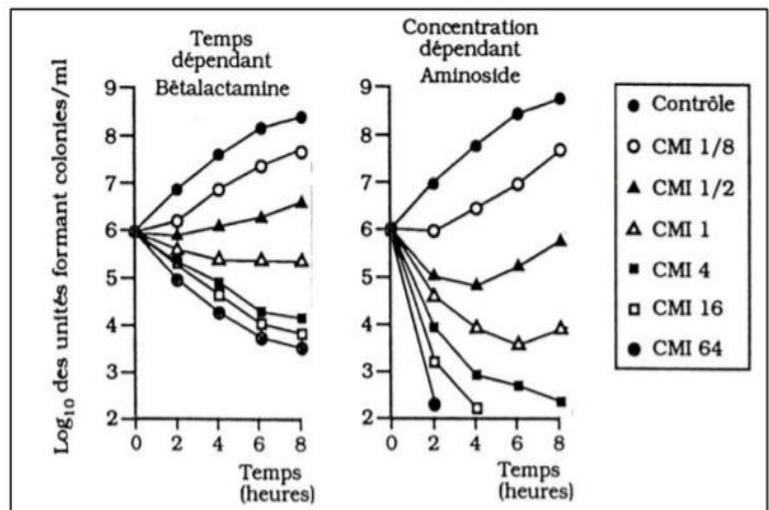
III. OPTIMISATION PK/PD DE L'UTILISATION DES BÉTALACTAMINES

A. Paramètre PK/PD des bêtalactamines

En 1976 l'équipe de *Shah et al.* est la première à différencier l'activité des antibiotiques en deux catégories (80) (Fig.2) :

- Les antibiotiques concentration-dépendants.
- Les antibiotiques temps-dépendants.

Figure 2. Courbes de bactéricidie en fonction des ATB d'après Maire et al. (107).



Les bêtalactamines sont des antibiotiques temps-dépendants. Le paramètre prédictif d'efficacité correspond à la fraction de temps durant laquelle la fraction libre de l'antibiotique est maintenue au-dessus de la concentration minimale inhibitrice : $100\% \text{ FT} \geq \text{CMI}$.

Ce paramètre d'efficacité est d'abord mis en évidence à partir de données *in vitro*. L'équipe de Manduru travaillait dans les années 90 sur des *Pseudomonas aeruginosa* provenant d'isolats cliniques et a montré que l'activité bactéricide optimale de la ceftazidime était obtenue quand le ratio C/CMI était d'au moins 6,6 (86). Mouton et ses collègues ont mis en évidence des résultats similaires sur le couple *Pseudomonas aeruginosa*/ceftazidime : un rapport d'au moins 5 à 6 x CMI semblait nécessaire pour prévenir l'émergence de résistance (87). L'équipe de Tam, travaillait cette fois sur l'activité du méropénèm sur des souches de *Pseudomonas aeruginosa* et ils ont montré qu'avec un ratio C/CMI de 6,2 l'activité bactéricide du méropénèm était optimale tout en prévenant l'émergence de résistance. Ces travaux ont été réalisés sur des inoculum d'au moins 10^8 de *Pseudomonas aeruginosa* afin de refléter au mieux l'inoculum présent au site d'une infection (88).

Les travaux sur modèles animaux confirment ce paramètre d'efficacité.

Eagles *et al.*, ont montré à partir de modèles murins, que des posologies de Pénicilline G plus faibles mais administrées de manière plus fréquentes étaient plus efficaces pour réduire le nombre de colonies de *Streptococcus pneumoniae*, de *Streptococcus agalactiae* et de *Streptococcus pyogenes* au site de l'infection (81,82,83). Les travaux de Gerber et Craig sur des souris neutropéniques infectées à *Pseudomonas aeruginosa*, rapportaient une meilleure efficacité en administrant la ticarcilline toutes les heures plutôt que toutes les 3h (84,85).

Toutefois, les données issues des modèles animaux montrent que les concentrations de bêtalactamines n'ont pas besoin d'être 100% temps > CMI au site de l'infection pour exercer un effet antibactérien significatif.

Ainsi, l'efficacité minimale bactériostatique du céfotaxime sur des pneumopathies à *Klebsiella pneumoniae* chez des souris neutropéniques est observée si la concentration d'ATB est 30 à 40 % du temps au-dessus de la CMI. L'activité bactéricide maximale est constatée si la concentration d'ATB est 60 à 70 % du temps au-dessus de la CMI (85, 90). Des résultats similaires sur des modèles murins, ont été observés pour différentes céphalosporines avec d'autres BGN et *Streptococcus spp* (91). Le pourcentage de temps passé au-dessus de la CMI est moins important, autour de 40% t>CMI, pour les carbapénèmes quand ces molécules sont étudiées sur les mêmes espèces bactériennes, probablement dû à une meilleure efficacité intrinsèque des carbapénèmes en comparaison avec les céphalosporines (90, 103). De même, des taux plus faibles de temps passé au-dessus la CMI sont nécessaires avec les bêtalactamines sur des *Staphylococcus spp* en comparaison avec des *Streptococcus spp* ou BGN, probablement dû à un effet post antibiotique prolongé décrit chez le Staphylocoque. La figure 7 présente des données de mortalité sur modèles animaux, infectés à *Streptococcus pneumoniae* et traités par pénicillines ou céphalosporines. Ces données sont issues de plusieurs études, pour certaines d'entre elles des souches de Streptocoques I ou R aux pénicillines étaient utilisées. 100 % de mortalité était constatée si le temps passé au-dessus de la CMI est < 20 %, alors qu'à partir de 40-50 % de temps passé au-dessus de la CMI la mortalité était < 10% (85).

Ainsi, les différences de t>CMI entre les molécules tiennent compte notamment de l'activité intrinsèque de l'ATB et de son effet post-antibiotique.

Figure 3. Données à partir de modèles animaux infectés à *S. pneumoniae* : Relation entre le pourcentage de temps passé au-dessus de la CMI et la survie (O : Pénicilline, ▲ : céphalosporines) d'après W. Craig (85).

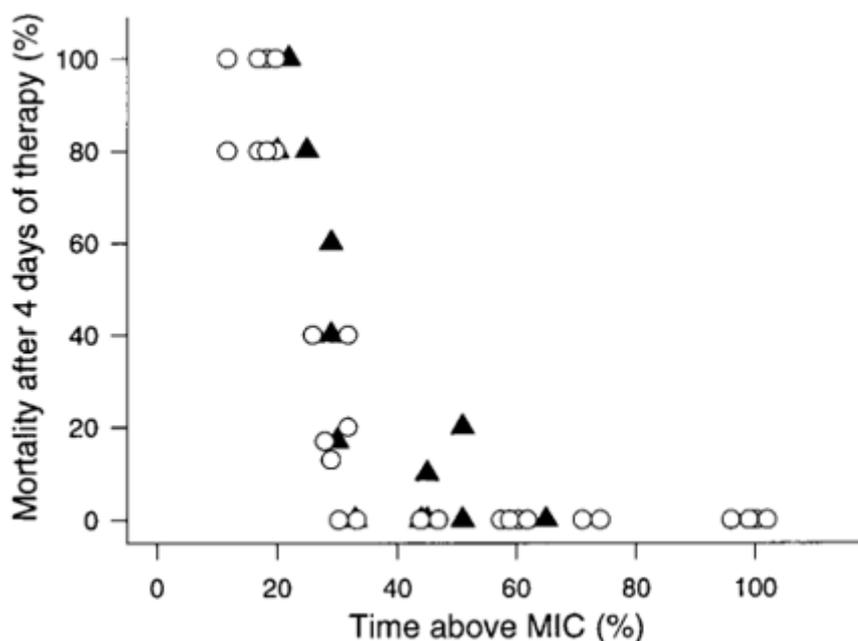


Figure 4. Pourcentage de l'intervalle de temps lorsque de la concentration plasmatique non liée maintenant au-dessus de la CMI après administration d'un bolus. Données à partir de modèles animaux. D'après G L Drusano (106).

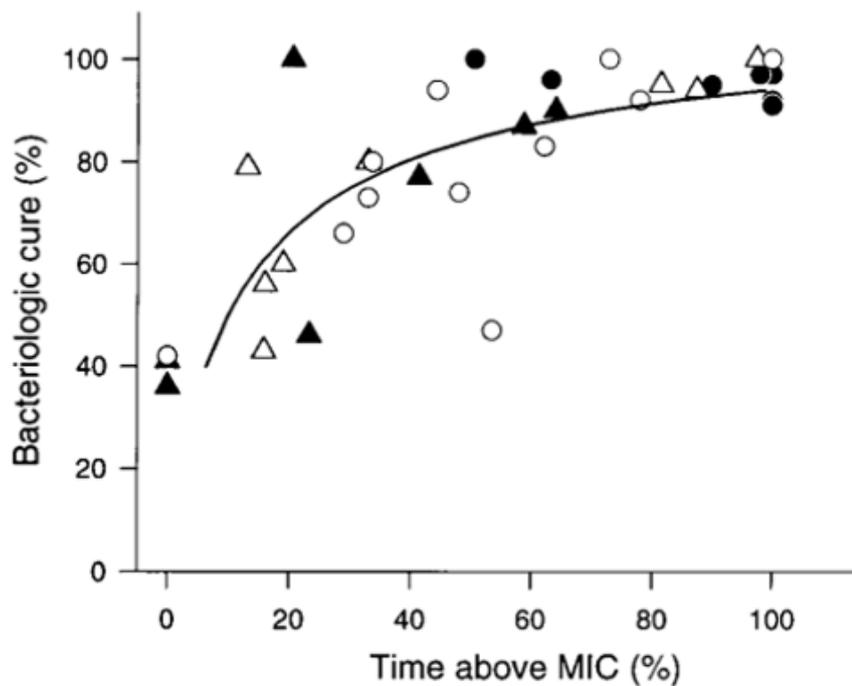
Antibiotic class	<i>fT</i> > MIC (%)	
	Bacteriostasis	Maximal killing
Cephalosporins	40	60–70
Penicillins	30	50
Carbapenems	20	40

A quelques exceptions près, les cibles $fT > CMI$ identifiées chez les animaux et les études *in vitro* sont retrouvées dans les études menées chez l'être humain pour lequel le critère de jugement n'est plus la réduction d'UFC (Unité Formant Colonie), mais l'efficacité clinique, microbiologique ou la mortalité comme nous allons le voir ensuite.

Pour évaluer la relation entre l'efficacité et le temps passé au-dessus de la CMI, certains auteurs se sont intéressés aux données de populations pédiatriques non graves,

présentant des otites moyennes aiguës à *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* mis en évidence sur des prélèvements locaux (92). Howie *et al.* ont utilisé dans leur étude l'éradication microbiologique comme critère de jugement principal, reflet d'une réponse clinique favorable. Ces patients étaient prélevés à nouveau après 2 à 7 jours de traitement (prélèvement locaux). En général, un temps passé au-dessus de la CMI > 40 % était associé à une éradication bactérienne dans 85-100% des cas. La Figure 3 présente la relation entre le temps passé au-dessus de la CMI et le taux d'éradication 2

Figure 5. Relation entre le pourcentage de temps passé au-dessus de la CMI et la guérison microbiologique chez des patients atteints d'otites moyennes aiguës d'après Craig *et al.* (23).



(O :S. pneumoniae,▲ : H. influenzae ; Symboles pleins : pénicillines, symboles vides : céphalosporines)

Une étude menée sur la céfépime par Crandon *et al.* sur 21 patients infectés par *Pseudomonas aeruginosa* (66% : point d'appel pulmonaire, 25% : point d'appel cutané, 9 % : bactériémie) a montré qu'une exposition d'au moins 60 % du temps > CMI améliore la réponse microbiologique (96). Sur une autre étude menée sur 180 patients présentant une bactériémie à BGN, l'exposition au céfépime FT > CMI d'au moins 68-74% était associée à la survie avec un odd ratio élevé (97). Sur le même modèle, chez 79 patients traités par pipéracilline-tazobactam pour une bactériémie à *Pseudomonas aeruginosa*, 60-88% FT>CMI était associé à la survie (OR 7,74 avec un IC 95% à 1,31 – 45,2) (98).

Enfin, un modèle prédictif sur une population neutropénique fébrile a conclu qu'un taux de réponse clinique de 80 % était atteint si l'exposition au méropénèm était d'au moins 75% du temps au-dessus de la CMI (95). 42 patients ayant une réponse clinique positive présentait une exposition > CMI d'au moins 83 % alors que les 18 patients n'ayant pas de réponse clinique favorable atteignaient une exposition au méropénèm de seulement 59 % du temps supérieur à la CMI ($p = 0,04$).

Toutefois, les données cliniques portant sur des patients de soins critiques sont en faveur de cible PK/PD plus élevé.

Parmi les études disponibles, McKinnon *et al.* (94) ont constaté chez des patients septiques graves, que l'ASC-24/CMI et la T>CMI étaient associés au succès clinique et microbiologique pour la ceftazidime et la céfépime. En effet, un taux T>CMI de 100 % était significativement associé à une efficacité clinique et bactériologique en comparaison avec un taux T>CMI < 100% (97% vs 44% pour l'efficacité clinique et 82% vs 33% pour l'efficacité bactériologique). Jason A Roberts et ses collègues (99) ont mené une étude observationnelle, multicentrique, internationale sur 361 patients. L'objectif de cette étude était d'évaluer la variabilité des concentrations d'ATB pour 8 bêtalactamines différentes (amoxicilline, ampicilline, céfazoline, céfépime, ceftriaxone, doripénème, méropénèm et pipéracilline) entre les patients admis en réanimation et d'évaluer l'impact de cette variabilité sur la réponse clinique. Les patients étaient prélevés systématiquement deux fois et les données étaient recueillies de manière prospective. Il s'agissait de prélèvements à l'équilibre et de prélèvement en vallée. Les concentrations plasmatiques étaient interprétées en fonction de la CMI de la bactérie en cause de l'infection, si la CMI n'avait été mesurée, l'ECOFF du couple bactérie/antibiotique était utilisé. Enfin, si aucun pathogène n'était identifié la CMI la plus élevée pour les bactéries sensibles à l'antibiotique en cours était utilisée. L'obtention de la cible au moins %fT > CMI de 100 % était associée à une probabilité augmentée de réponse clinique en comparaison avec %fT > CMI de 50 % (OR 1,56 - 95%CI 1,15-2,13 vs. 1,02 - 95%CI 1,01–1,04). Dans cette étude, l'obtention d'une cible d'au moins 100%t> 4x CMI semblait associée à la prévention de l'émergence de résistances bactériennes.

Ainsi, au vu de la sévérité de certaines infections il semble raisonnable de proposer une cible de concentration plasmatique libre d'au moins 4 à 8 fois la CMI 100% du temps entre deux administrations. Toutefois, chez des malades moins sévères, l'obtention d'une cible

de 50 à 70 % fT > CMI pour les pénicillines, céphalosporines et carbapénèmes paraît acceptable.

Arrive-t-on à atteindre ces cibles d'efficacité ?

En reprenant l'exemple de l'étude DALI, cette étude internationale multicentrique conduite par l'équipe de Jason A Robert (99), on se rend compte de la variabilité importante des concentrations plasmatiques inter et intra-individuelles. Il s'agissait d'une étude menée sur des patients hospitalisés dans des services de réanimation. 8 bêtalactamines étaient étudiées : 60,4 % des patients atteignent la cible 100% fT >CMI et 35 % 100% fT> 4xCMI. 20 % n'ont pas réussi à atteindre 50% fT> CMI. Ces derniers étaient 32 % moins susceptibles d'avoir une évolution clinique favorable (OR 0.68, 95% CI 0.52–0.91). Carlier *et al.* (100) ont mené une étude pharmaco-clinique, prospective, observationnelle chez des malades de réanimation médicale et chirurgicale. Les molécules étudiées étaient le méropénèm et la piperacilline-tazobactam. 61 patients ont été inclus. Malgré l'administration continue des ATB, 18% des patients traités par méropénèm n'atteignaient pas la cible de 50 %fT > CMI, 59 % des patients n'atteignaient pas la cible de 100 %fT> CMI. De même, les données concernant l'étude de piperacilline-tazobactam montraient que 20 % des patients n'atteignaient pas 50 %fT > CMI et 42 % n'atteignaient pas 100 %fT> CMI. Enfin, plus récemment, une étude portant sur 147 patients de réanimation recevant différentes bêtalactamines a montré que seulement 63,3% des patients atteignent la cible de 100 % fT> CMI, le DFG élevé était alors identifié comme l'un des facteurs de risques à l'origine de la non-obtention des cibles PK/PD (101).

A ce jour, peu de donnée pharmaco-cliniques sur *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp et *Enterococcus* spp sont disponibles, aucune dans le domaine de l'endocardite infectieuse. Ces sujets restent à investiguer.

Différentes sociétés savantes préconisent aujourd'hui la réalisation d'un suivi pharmacologique thérapeutique des anti-infectieux afin d'optimiser l'atteinte des cibles d'efficacité. L'ANSM recommande également dans son avis concernant l'utilisation de l'amoxicilline à forte posologie de réaliser des dosages plasmatiques (102). L'objectif est de maximiser l'effet des traitements tout en limitant la toxicité médicamenteuse.

B. Suivi thérapeutique pharmacologique

Le suivi thérapeutique pharmacologie (STP) correspond au dosage de la concentration idéalement à l'équilibre pour une perfusion continue ou un dosage de la concentration en résiduelle, dite en vallée, pour une perfusion discontinue.

Peu d'étude évalue l'impact d'un suivi thérapeutique pharmacologique sur l'amélioration du taux d'exposition aux bêtalactamines et encore moins son impact sur la réponse clinique.

Une étude belge contrôlée randomisée (104) a étudié l'impact du STP chez 41 patients admis en réanimation sous tazocilline IVSE ou méropénèm IVSE. Le groupe interventionnel bénéficiait de dosage d'ATB quotidien avec la possibilité d'ajuster la posologie en fonction du résultat. Le groupe contrôle recevait la posologie d'ATB habituelle sans dosage. Le critère de jugement principal était la proportion de patient atteignant 100% fT > 4xCMI et 100% fT > CMI à 72h. 21 % des patients atteignaient 100% fT > 4xCMI avec la tazocilline et 0% avec le méropénèm. 71 % des patients sous tazocilline atteignaient 100%fT>CMI et 46% pour le méropénèm. A 72h, le groupe interventionnel avait de meilleurs taux d'obtention des cibles thérapeutiques en comparaison avec le groupe contrôle : 58 % vs 16% pour 100% fT>4xCMI ($p = 0,007$) et 95% vs 68% pour 100% fT>CMI ($p=0,045$) respectivement.

Une autre étude monocentrique mais contrôlée, randomisée (105) évalue l'intérêt du STP de la tazocilline chez des patients en neutropénie fébrile. 32 patients sont inclus, sous tazocilline à 4,5 g toutes les 6 à 8h. Tous les patients bénéficiaient d'un dosage d'ATB mais seuls les cliniciens s'occupant des patients du groupe interventionnel avaient accès aux résultats. Au premier dosage, tous patients confondus, 22% atteignaient la cible 100 % fT > CMI et 38 % la cible 50% fT > CMI. Pour le groupe interventionnel, un ajustement des posologies était possible. Au dosage suivant, 69 % des patients du groupe interventionnel contre, 19% du groupe contrôle, atteignaient la cible de 100 % fT > CMI ($p=0,012$) et 94% vs 31 % pour la cible 50 % fT > CMI ($p=0,001$). Cette étude ne trouvait pas de différence significative en termes d'impact clinique mais elle n'était pas conçue pour répondre à cette question.

L'impact clinique d'une meilleure exposition aux bêtalactamines grâce au STP a été peu étudiée. L'essai DOLPHIN (114) dont les inclusions ont débuté récemment est désigné pour répondre à cette question. Il s'agit d'un essai hollandais, multicentrique, prospectif, contrôlé, randomisé, conçu pour évaluer l'impact clinique, et le rapport coût-efficacité du STP des bêtalactamines et fluoroquinolones chez des patients admis en réanimation. Le critère de jugement principal est la durée de séjour en réanimation. Les auteurs ont prévu d'inclure 450 patients, randomisé en 1 :1 pour recevoir soit un traitement ATB à posologie standard soit un traitement ATB guidé par un STP. La cible à atteindre est 100 % fT> CMI et la valeur de CMI utilisée est celle de l'ECOFF. Cet essai est le premier avec une méthodologie aussi robuste pour répondre à la question de l'impact clinique de dosage d'ATB précoce.

A l'heure actuelle, plusieurs stratégies existent pour optimiser l'atteinte des cibles PK/PD des bêtalactamines. Le mode d'administration est un facteur essentiel.

Il semble que la perfusion allongée ou continue améliore l'obtention des cibles d'efficacité. Ce constat est d'autant plus vrai chez des patients en soins critiques. Une méta-analyse (109) incluant 13 études contrôlées, randomisées menées sur des patients admis en réanimation recevant une antibiothérapie par bêtalactamine en perfusion continue versus discontinue, a montré un impact significatif sur la guérison clinique notamment chez les patients septiques (RR 1,194 ; 95%CI 1,015–1,405) et ceux à haut risque de mortalité (APACHE II score \geq 20 ou SAPS II score \geq 52). En revanche, aucune différence n'a été mise en évidence sur la mortalité. Plusieurs autres données de la littérature vont dans le sens d'une administration continue plutôt que discontinue pour optimiser la prise en charge des patients traités par bêtalactamines (110, 111).

Enfin, certaines équipes poussent le raisonnement plus loin en cherchant à prouver que non seulement le STP est indispensable pour optimiser l'obtention des cibles plasmatiques d'efficacité, mais qu'une obtention précoce de ces cibles impacte l'évolution clinique des patients. Al-Shaer *et al.* ont publié en 2020 une étude rétrospective, monocentrique, exposant des données sur trois ans de patients admis en réanimation sous bêtalactamines (112). Les résultats en analyse multivariée montrent qu'à la fois 100% fT>CMI et la mesure précoce des concentrations plasmatiques étaient associés à un impact clinique positif, une diminution de la durée de séjour en réanimation, une

diminution de la mortalité et une prévention de l'émergence des résistances bactériennes (ci-après, tableau des résultats principaux de l'étude de Al-Shaer *et al.*).

Figure 6. Analyses finales (N = 206) d'après Mohammad H. Al-Shaer (112)

	Parameter estimate or aOR (95% CI)	N
Clinical cure		
100% $fT_{>MIC}$ (yes)	3.00 (1.11–8.12)	203
SOFA	0.89 (0.82–0.97)	
days to measuring concentration	0.93 (0.87–0.98)	
$fC_{min};MIC$	0.99 (0.98–1.00)	
dialysis (yes)	0.64 (0.29–1.43)	
β -Lactam hours of infusion	1.04 (0.96–1.14)	
Microbial eradication		
100% $fT_{>MIC}$	2.56 (1.01–6.51)	202
SOFA	0.93 (0.87–1.01)	
days of therapy	0.98 (0.96–1.01)	
days to measuring concentration	0.97 (0.92–1.02)	
Emergence of new resistance		
100% $fT_{>4 \times MIC}$ (yes)	0.21 (0.07–0.62)	203
polymicrobial infection (yes)	0.45 (0.14–1.49)	
receiving aminoglycoside (yes)	0.29 (0.06–1.41)	
ICU length of stay (days)		
100% $fT_{>MIC}$ (yes)	-0.29 (-0.61 to 0.02)	204
SOFA	0.03 (0.01–0.06)	
days to measuring concentration	0.03 (0.02–0.05)	
days of therapy	0.03 (0.02–0.04)	
receiving colistin (yes)	0.34 (-0.05 to 0.72)	
Hospital mortality		
100% $fT_{>4 \times MIC}$ (yes)	0.46 (0.18–1.16)	203
$fC_{min};MIC$	1.01 (1.00–1.03)	
dialysis (yes)	1.86 (0.69–5.04)	
SOFA	1.19 (1.07–1.32)	
days to measuring concentration	1.09 (1.02–1.18)	
days of therapy	0.96 (0.91–1.02)	
β -Lactam hours of infusion	0.95 (0.86–1.05)	
30 day mortality		
100% $fT_{>4 \times MIC}$ (yes)	0.43 (0.14–1.34)	201
$fC_{min};MIC$	1.02 (0.99–1.04)	
SOFA	1.25 (1.10–1.42)	
polymicrobial infection (yes)	2.02 (0.78–5.24)	
days of therapy	0.90 (0.83–0.98)	
days to measuring concentration	1.13 (1.01–1.28)	
β -lactam hours of infusion	0.84 (0.72–0.99)	
receiving colistin	0.001 (8×10^{-5}–0.005)	

Values in boldface indicate P values of <0.05.
aOR, adjusted OR.

Les experts ayant émis les RPP (recommandations de pratiques professionnelles) communes à la SFAR et à la SFPT suggèrent de réaliser ce suivi dès les 24 – 48 premières heures, voire plus tôt si une dose de charge est effectuée, selon une technique chromatographique validée avec un rendu rapide des résultats aux cliniciens pour jouer un rôle dans la prise en charge des patients (113).

Pour autant, il n'existe actuellement aucune référence corrélant l'évolution des patients avec un diagnostic d'endocardite infectieuse à des dosages plasmatiques insuffisants.

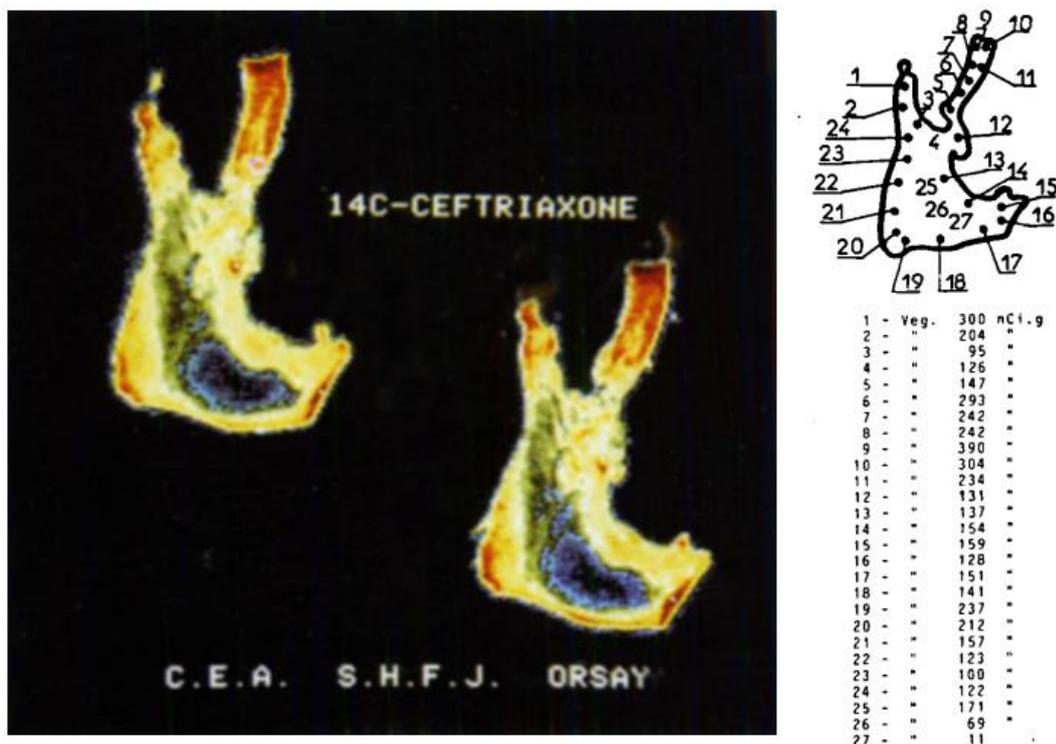
C. Spécificités du traitement par bêtalactamines dans l'endocardite infectieuse

Nous détaillerons ici les différentes spécificités du traitement par bêtalactamines dans l'EI. Cette antibiothérapie, bien codifiée implique l'utilisation d'antibiotiques bactéricides, à fortes posologies, sur une durée suffisamment longue pour éradiquer la présence de tout microorganisme au sein du site infectieux. Ces caractéristiques sont nécessaires en raison de :

- l'effet inoculum. Il s'agit de l'effet d'une forte concentration bactérienne sur l'activité d'un antibiotique à l'origine d'une diminution de son action antimicrobienne. Cet effet est principalement décrit *in vitro*. Il peut exister pour certaines souches une augmentation significative des CMI des bactéries au sein du site infectieux de l'ordre de 10^8 à 10^{11} CFU/1g de tissus ce qui est supérieur aux CMI rendues par les laboratoires, réalisées avec des inoculum standards (10^5 CFU/mL). Ainsi, des bactéries normalement sensibles à un ATB à posologie standard peuvent devenir résistante à ce même ATB en cas de forte concentration bactérienne comme dans une végétation où l'inoculum peut atteindre 10^9 (122, 123). D'autres mécanismes participent à cet effet inoculum : dans toutes populations bactériennes abondantes, il existe spontanément des mutants résistants à un ATB. Cette sous-population minoritaire possède sa propre CMI plus importante que la CMI de la population principale (65) ;
- la capacité de certains microorganismes à ralentir leur métabolisme et à acquérir un état de quiescence les rendant moins sensibles aux ATB notamment aux bêtalactamines. En effet, il s'agit d'une classe d'ATB agissant sur la paroi bactérienne et cet état de dormance engendre une perte d'activité des PLP rendant les bactéries moins sensibles ;
- la présence de biofilm, une matrice extracellulaire faite d'exo-polysaccharides sécrétée par un groupe de bactéries et engluant ce même groupe. Ce biofilm neutralise à la fois le système immunitaire et beaucoup d'antibiotiques (notamment les bêtalactamines) ;

- la faible vascularisation de l'endocarde rendant l'accès au site infectieux plus difficile ;
- la nécessité de diffuser au sein de la végétation. Il s'agit d'un élément fondamental de la prise en charge de l'EI. Les données utilisées actuellement notamment dans les recommandations datent pour la plupart des années 80 et proviennent de modèles animaux (119, 120, 122, 123). Plusieurs études ont montré une diffusion correcte des bêtalactamines au sein de végétations. En 1984, Andrew A McColm et D. Michael Ryan ont montré, sur des modèles d'endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* chez le lapin, que les concentrations de ceftazidime au sein des végétations suivaient la même évolution que celles retrouvées dans le plasma (119). Cremieux *et al.* constatent que cette diffusion obéit à un gradient périphérie-centre (120). La figure 11 présente des végétations de lapin prélevées à 30 min de l'injection de ceftriaxone, il s'agit d'une technique par autoradiographie quantitative de ¹⁴C ceftriaxone, le diagramme montre la radioactivité de l'antibiotique marqué pour chaque zone indiquée sur l'autoradiographe.

Figure 7. Autoradiographie quantitative d'une végétation prélevée 30 mins après injection de ceftriaxone C14 d'après Craig *et al.* (85).



Les diagrammes montrent la radioactivité (uCi/g) de l'antibiotique marqué pour chaque zone indiquée sur les autoradiographies.

Rolf Piper *et al.* (117) ont estimé que la pénétration valvulaire de la cloxacilline à 28% et d'au moins 45 % pour la benzylpénicilline (il s'agit ici de la concentration globale retrouvée au sein des prélèvements, sans description d'un gradient périphérie-centre). Ces résultats provenaient de prélèvements réalisés en per-opératoire sur 10 patients lors de chirurgies cardiaques pour remplacement valvulaire. Il s'agissait de patients sans diagnostic d'endocardite infectieuse, nécessitant un remplacement sur une indication de valvulopathie sévère, l'antibiothérapie reçue correspondait à l'antibiothérapie prophylactique, ici cloxacilline et benzylpenicilline. Des prélèvements sur la valve lésée et au niveau de l'auricule droit ont été réalisés. Au niveau atrial (sur des biopsies auriculaires du cœur droit), les taux allaient jusqu'à 73 % pour la cloxacilline et 23% pour la céfazoline (115-118).

L'étude des concentrations obtenues *in situ* est complexe du fait : des gradients, des bactéries potentiellement dans des phases de croissance différentes et dans des microenvironnements de biofilm distincts selon les couches et le niveau de développement de la végétation. S'agissant de données pour la majorité, provenant de modèles expérimentaux d'endocardite chez le lapin, qui ne reçoivent pour la plupart qu'une seule injection d'antibiotique (115, 116), ces résultats sont difficilement extrapolables à l'être humain.

A ce jour, il n'existe pas de données humaines corrélant les concentrations de bêtalactamines au sein de la végétation à l'issue clinique. La seule donnée accessible et sur laquelle le clinicien peut s'appuyer pour monitorer une antibiothérapie est la concentration plasmatique d'ATB, reflet probablement imparfait des concentrations obtenues au site de l'infection.

Pour les endocardites infectieuses à microorganismes sensibles en se basant sur les seuils épidémiologiques de CMI publiés par l'EUCAST (ECOFF) et en tenant compte de la liaison aux protéines plasmatiques, les cibles de concentrations plasmatiques pour atteindre 100 % $fT_{4-8 \times CMI}$ sont fixées à 20 – 80 mg/L pour l'amoxicilline (pour viser *E. faecalis* et *Streptococcus* spp sensible à la pénicilline), 40 – 80 mg/L pour la céfazoline (pour viser *Staphylococcus* spp sensible à la méticilline), 20 – 50 mg/L pour la cloxacilline (pour viser *S. aureus* sensible à la méticilline) (Tableau 2).

Tableau 2. Concentrations plasmatiques résiduelles cibles totales (Cmin) ou libres (fCmin) et concentrations plasmatiques à l'équilibre cibles totales (Css) ou libres (fCss) pour l'amoxicilline, la céfazoline et la cloxacilline, d'après Guilhaumou *et al.* (113).

ATB	Fraction libre	Concentrations cibles infections documentées	Concentrations cibles infections non documentées	Ecoff
Amoxicilline	80%	CminL ou CeqL \geq 4x CMI Cmin ou Ceq < 80 mg/L	Cmin : 20-80 mg/L Ceq : 20-80 mg/L	4 mg/L (<i>Enterococcus faecalis</i>)
Céfazoline	20%	CminL ou CeqL \geq 4x CMI Cmin ou Ceq < 80 mg/L	Cmin : 40-80 mg/L Ceq: 40-80 mg/L	2 mg/L (<i>Staphylococcus aureus</i>)
Cloxacilline	10%	CminL ou CeqL \geq 4x CMI Cmin ou Ceq < 50 mg/L	Cmin : 20 -50 mg/L Ceq : 20-50 mg/L	0,5 mg/L (<i>Staphylococcus aureus</i>)

IV. NOMOGRAMMES

A. Rationnel

Certains outils d'adaptation posologique comme le GPR (124) sont déjà à disposition des cliniciens mais proposent des posologies avec de grands intervalles et peu personnalisées. De plus, pour traiter de telles infections, l'atteinte de cibles de concentrations spécifiques d'au moins 100% fT \geq 4 x CMI semble associée à une probabilité de guérison clinique augmentée. Cependant, on observe une variabilité considérable des concentrations plasmatiques pour une même bêtalactamine à la fois entre les patients, mais également chez un même patient (100). Plusieurs paramètres expliquent cette variabilité, la fonction rénale étant probablement la covariable la plus influente. L'insuffisance rénale, à l'origine d'une accumulation rapide et importante des bêtalactamines expose les patients à des risques de surdosage et donc de toxicité (108), d'autant plus pour des posologies élevées nécessaires au traitement des bactériémies et endocardites infectieuses. Ainsi, de nombreuses séries de patients faisant état de la neurotoxicité et de la néphrotoxicité de cette classe d'antibiotique sont apparues ces dernières années. Inversement, le phénomène d'hyperclairance, notamment décrit chez les patients septiques, expose à des risques de sous-dosage par élimination rénale rapide des bêtalactamines et augmente le risque d'échec clinique.

Le suivi thérapeutique pharmacologique permettant une adaptation posologique semble apporter une plus-value sur la prise en charge de telles infections comme montré par l'étude de Al-Shaer *et al.* (112). Aujourd'hui, ce suivi thérapeutique fait partie des bonnes pratiques cliniques, préconisé par certaines sociétés savantes.

C'est dans ce contexte que certains outils d'aide à la prescription, tels que les nomogrammes, ont vu le jour.

B. Développement des nomogrammes

Un nomogramme est un algorithme mathématique d'aide à la prescription *a priori*. Il s'agit d'un outil permettant de prédire, lors de la prescription initiale, la posologie à administrer

au patient pour atteindre une cible de concentration plasmatique souhaitée. Trois nomogrammes de bêtalactamines (amoxicilline, céfazoline, cloxacilline) ont récemment été développés et ont fait l'objet de publications en 2019, 2020 et 2022 respectivement (125-127). La conception de ces nomogrammes a été rendue possible grâce aux données de suivi thérapeutique pharmacologique de centaines de patients.

Chacun de ces travaux se divise en deux parties : une première partie permettant le développement d'un modèle pharmacocinétique de population (PKpop) via un outil non paramétrique *Pmetrics* et une seconde partie permettant la validation externe du modèle.

La modélisation Pkpop s'attache à décrire le comportement d'un médicament à l'échelle d'une population possédant des caractéristiques communes. Cette analyse permet de décrire et de quantifier la variabilité pharmacocinétique existant entre les individus d'une même population ou d'une population à une autre et d'identifier la source de cette variabilité. Cette dernière s'appelle covariable. Il peut s'agir, par exemple de la fonction rénale, de paramètres anthropométriques, de l'âge. A partir de ces informations, il devient possible de chercher à contrôler cette variabilité et de prédire la concentration d'un médicament à un temps donné (« probabilities of target attainment (PTA) »).

Pour ces travaux, des modèles structuraux à un compartiment et à deux compartiments ont d'abord été examinés. Ces modèles ont également été évalués en utilisant des imprécisions et des biais de population. De nombreuses covariables ont ensuite été testées afin d'identifier celles faisant varier de manière significative les modèles. La covariable d'intérêt dans ces travaux était l'aGFR. Sur la base des paramètres de ces modèles structuraux, des simulations de Monte Carlo ont été générées à partir de profils de patients avec divers aGFR. Des concentrations cibles ont été définies en tenant compte de l'ECOFF des espèces bactériennes, de la liaison aux protéines plasmatiques et en visant 100% $fT > 4 \times MIC$. Enfin, le calcul des probabilités d'atteinte de cible (PTA) a permis la conception des nomogrammes. Nous détaillerons ensuite les différents nomogrammes.

C. Nomogramme d'amoxicilline

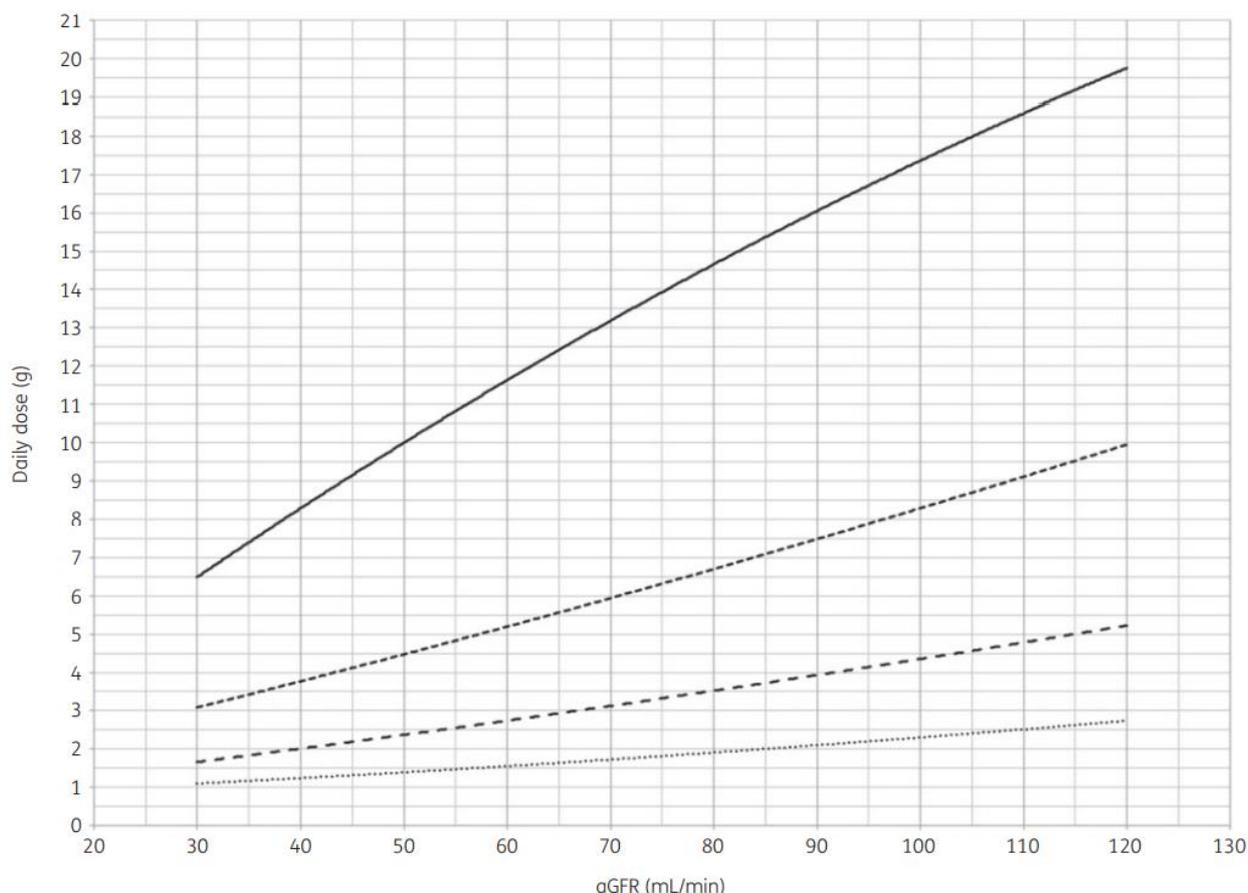
Le nomogramme d'amoxicilline est publié en 2019 (125). Ce travail avait pour principal objectif de construire un modèle pharmacocinétique de population d'amoxicilline, ici à deux compartiments, dans l'endocardite infectieuse. La covariable la plus influente était la fonction rénale : aGFR ((eGFR x BSA) / 1,73) estimée en mL/min. Son second objectif était la construction d'un nomogramme d'amoxicilline pour cette indication.

Ce travail a été réalisé à partir de 540 dosages plasmatiques d'amoxicilline, prélevés entre janvier 2013 et mai 2019, correspondant à 160 patients. Ces dosages étaient prélevés à l'état d'équilibre dans le cadre du suivi thérapeutique pharmacologique d'endocardites infectieuses à *Streptococcus* spp et *Enterococcus faecalis* chez des patients recevant un traitement par amoxicilline en perfusion continue. Les patients en épuration extrarénale ou sous ECMO (AV ou VV) étaient exclus. Parmi les patients inclus, aucun ne présentait un aGFR < 30 ml/min ou > 120 mL/min, un IMC < 15kg/m² ou un IMC > 35 kg/m².

Le nomogramme d'amoxicilline présenté ici sous forme de courbe (Fig. 12) comprend les équations permettant de calculer la dose quotidienne nécessaire pour atteindre la concentration cible choisi en fonction de l'aGFR du patient. Pour viser 100% fT>4 x MIC, la fraction d'amoxicilline liée aux protéines plasmatique étant d'environ 20 % et sa CMI maximale étant de 4 mg/L (ECOFF pour *E faecalis*) la cible plasmatique d'amoxicilline en fraction totale de 20 mg/L a été choisie. La formule proposée garantie l'obtention d'une cible > 20 mg/L dans 90 % des cas. Les cibles 5 mg/L et 10 mg/L ont été proposées dans le cadre d'écologie plus favorable ou lorsque la CMI mesurée est de 2 mg/L. Sur le même modèle, les formules sont développées de telle sorte que la concentration plasmatique souhaitée soit > à 5mg/L dans 90 % des cas ou > à 10 mg/L dans 90 % des cas. L'objectif de concentration inférieur à 5 mg/L ne semblait guère présenter de bénéfice suffisant. Enfin, la cible de 80 mg/L a été choisi, en accord avec les recommandations de la SFRA et de la SFPT, la formule garantie cette fois d'être < à 80 mg/L dans 90 % des cas et > 80 mg/L dans 10 % des cas. Des concentrations au-dessus de cette cible semblent exposer les patients à un risque de toxicité majorée sans apporter de plus-value sur la bactéricidie.

Dans cette étude, l'écologie était favorable, 100 % des souches avaient des CMI < 2 mg/L.

Figure 8. Nomogramme d'amoxicilline en perfusion continue (g/j).



De la courbe haute vers la courbe basse : concentrations calculées pour atteindre 80 mg/L dans 10 % des cas puis 20 mg/L dans 90% des cas, puis 10 mg/L dans 90 % des cas et enfin 5 mg/L dans 90 % des cas en tenant compte de la fonction rénale estimée par la formule CKD-EPI exprimée en valeur absolue (aGFR). Les équations sont les suivantes : $y = + 0,0004x^2 + 0,3073x + 0,6325$ pour la cible 80mg/L, $y = 0,0001x^2 + 0,0613x + 1,157$ pour la cible 20 mg/L, $y = 0,00006x^2 + 0,0306x + 0,6908$ pour la cible 10 mg/L et $y = 0,00005x^2 + 0,0107x + 0,7321$ pour la cible 5 mg/L, avec x étant l'aGFR et y la posologie d'amoxicilline calculée (en g/j).

D. Nomogramme de céfazoline

Un travail similaire est mené en 2020 par la même équipe, cette fois sur la céfazoline administrée en perfusion continue dans le traitement des bactériémies et endocardites infectieuses à *Staphylococcus* spp (126). A l'instar du travail sur l'amoxicilline, l'objectif de ce travail était double :

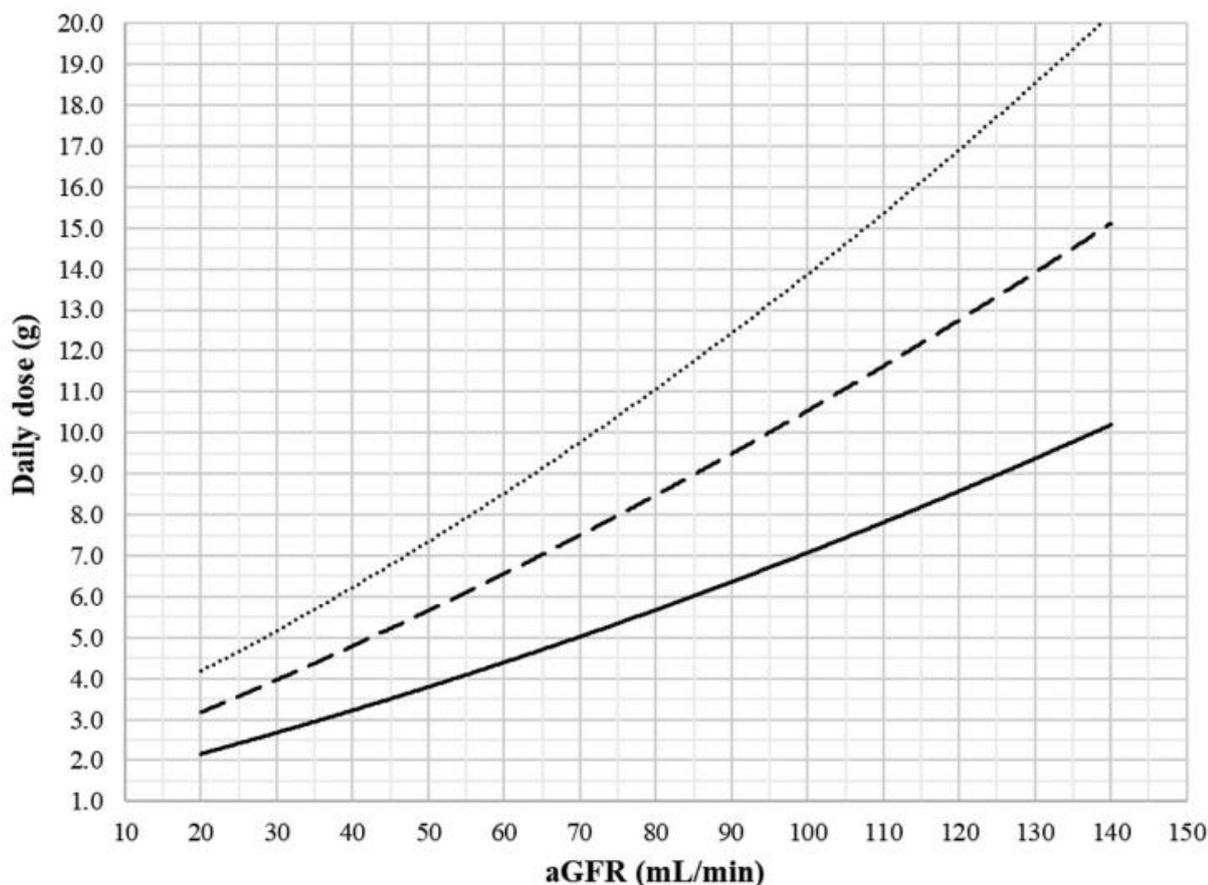
- la construction d'un modèle pharmacocinétique de population, ici à un compartiment, la covariable influant le plus sur le modèle étant la fonction rénale : aGFR (estimation de la fonction rénale en mL/min) ;

- le développement d'un nomogramme d'adaptation posologique de céfazoline pour des posologies telles que celles utilisées pour le traitement des bactériémies et endocardites infectieuses à *Staphylococcus* spp (100mg/kg).

Cette étude a été réalisée à partir de 346 dosages plasmatiques à l'équilibre, dosés de janvier 2013 à septembre 2018, correspondant à 162 patients (129 bactériémies et 33 endocardites). Les patients en épuration extrarénale ou sous ECMO (AV ou VV) étaient exclus. Parmi les patients inclus, aucun ne présentait un aGFR < 20 ml/min ou > 140 mL/min, un IMC < 15kg/m² ou un IMC > 35 kg/m²,

En prenant pour cible 100% fT>4 x MIC, un ECOFF de 2 mg/L pour *Staphylococcus aureus*, et en tenant compte de la fraction liée aux protéines plasmatiques de la céfazoline de 80 %, la concentration cible choisie était de 40 mg/L. La formule garantie l'obtention d'une concentration plasmatique en fraction totale de céfazoline > 40 mg/L dans 90% des cas. La cible de 60 mg/L permettait le traitement d'autres espèces de *Staphylococcus* pour lesquelles aucun point critique n'a été défini mais pour lesquelles des CMI plus élevées pouvaient être rencontrées. La formule garantie dans 90% des cas une céfazolinémie en fraction totale > 60mg/L. La cible 80 mg/L a été définie comme limite supérieure au-delà de laquelle le risque de toxicité est augmenté pour une bactéricidie similaire. La formule assure l'obtention d'une concentration < 80 mg/L dans 90% des cas et > 80 mg/L dans 10 % des cas.

Figure 9. Nomogramme de céfazoline en perfusion continue (g/j).



De la courbe haute vers la courbe basse : concentrations calculées pour atteindre 80 mg/L, puis 60 mg/L et enfin 40 mg/L dans 90 % des cas en tenant compte de la fonction rénale estimée par la formule CKD-EPI exprimée en valeur absolue (aGFR). Les équations sont les suivantes : $y = 0.0003x^2 + 0.0837x + 2.3808$ pour la cible 80mg/L, $y = 0.0002x^2 + 0.0699x + 1.705$ pour la cible 60 mg/L et $y = 0.0001x^2 + 0.448x + 1.2112$ pour la cible 40 mg/L, avec x étant l'aGFR et y la posologie de céfazoline calculée (en g/j).

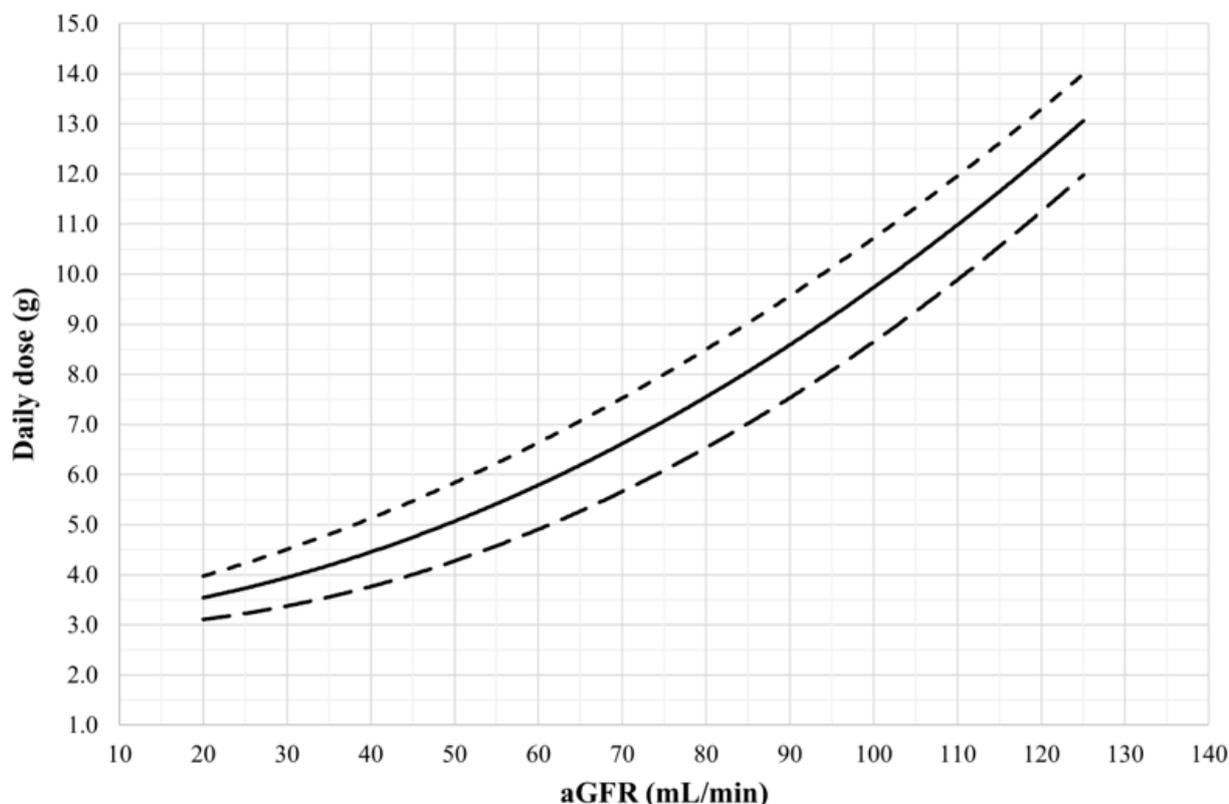
E. Nomogramme de cloxacilline

Enfin, en 2022 sera publié le dernier nomogramme sur la cloxacilline (127). Ce travail a également été mené par l'équipe de pharmacologie du CHU de Nantes. Cette étude a été réalisée à partir de 331 dosages plasmatiques de cloxacilline prélevés à l'état d'équilibre entre janvier 2013 et mai 2020, correspondant à 114 patients dans le cadre du suivi thérapeutique pharmacologique d'endocardites infectieuses à *Staphylococcus* spp (86 % de SASM). Les patients en épuration extrarénale ou sous ECMO (AV ou VV) étaient exclus. Parmi les patients inclus, aucun ne présentait un aGFR < 20 ml/min ou > 125 mL/min.

Ce travail s'est construit sur le même modèle que les 2 autres nomogrammes : l'élaboration d'un modèle pharmacocinétique de population, ici à un compartiment dont la principale covariable était encore l'aGRF et le développement d'un nomogramme d'adaptation posologique *a priori*.

En prenant pour cible 100% $fT > 4 \times \text{MIC}$, un ECOFF de 0,5 mg/L pour *Staphylococcus aureus*, et en tenant compte de la fraction liée aux protéines plasmatiques de la cloxacilline de 90 %, la concentration cible choisie était de 20 mg/L. Ainsi, la formule garantit l'obtention d'une concentration plasmatique en fraction totale de cloxacilline $>$ à 20 mg/L dans 90% des cas. Une limite supérieure à 50 mg/L a été choisie en raison d'un risque de neurotoxicité potentiellement accru au-delà de cette concentration et parce que l'efficacité des bêtalactamines ne semble pas être améliorée au-delà de 100% $fT > 8 \times \text{MIC}$. La formule assure l'obtention d'une concentration plasmatique de cloxacilline $<$ 50 mg/L dans 90 % des cas et $>$ 50 mg/L dans 10 % des cas.

Figure 10. Nomogramme de cloxacilline en perfusion continue (g/j).



De la courbe haute vers la courbe basse : concentrations calculées pour atteindre 50 mg/L, puis 20 mg/L dans 90 % des cas en tenant compte de la fonction rénale estimée par la formule CKD-EPI exprimée en valeur absolue (aGFR). La courbe pleine correspond à une valeur médiane entre 20 et 50 mg/L. Les équations sont les suivantes : $y = 0.00044x^2 + 0.03110x + 3.17405$ pour la cible 50 mg/L et $y = 0.00061x^2 - 0.0360x + 2.93690$ pour la cible 20mg/L et $y = 0.00052x^2 + 0.01375x + 3.05548$ pour la cible médiane, avec x étant l'aGFR et y la posologie de cloxacilline calculée (en g/j).

Ces outils présentent certaines limites. Tout d'abord, les nomogrammes ne peuvent pas être utilisés pour les patients présentant les critères de non-inclusion : les valeurs extrêmes des aGFR et d'IMC, les patients nécessitant une épuration extra-rénale ou sous ECMO (VV ou AV). Il s'agit d'études avec des données rétrospectives. La fraction libre des antibiotiques étudiés n'est pas dosée mais estimée à partir des données issues des caractéristiques du produit. Enfin, pour valider leur utilisation en routine, ces nomogrammes nécessitent d'être validés sur une population en vie réelle.

C'est dans ce contexte que nous avons réfléchi à un moyen d'évaluer leur intérêt en pratique clinique : l'étude NOMOBA.

**V. ETUDE DE L'INTERET DE NOMOGRAMMES D'ADAPTATION
POSOLOGIQUE A PRIORI POUR L'AMOXICILLINE, LA CEFAZOLINE ET
LA CLOXACILLINE DANS LE TRAITEMENT DES BACTERIEMIES A
COCCI GRAM POSITIF TRAITEES A DOSE VISANT A TRAITER UNE
ENDOCARDITE INFECTIEUSE. ETUDE NOMOBA.**

A. Cheminement de l'étude NOMOBA

Ce projet avait pour principal objectif : l'évaluation des nomogrammes en vie réelle.

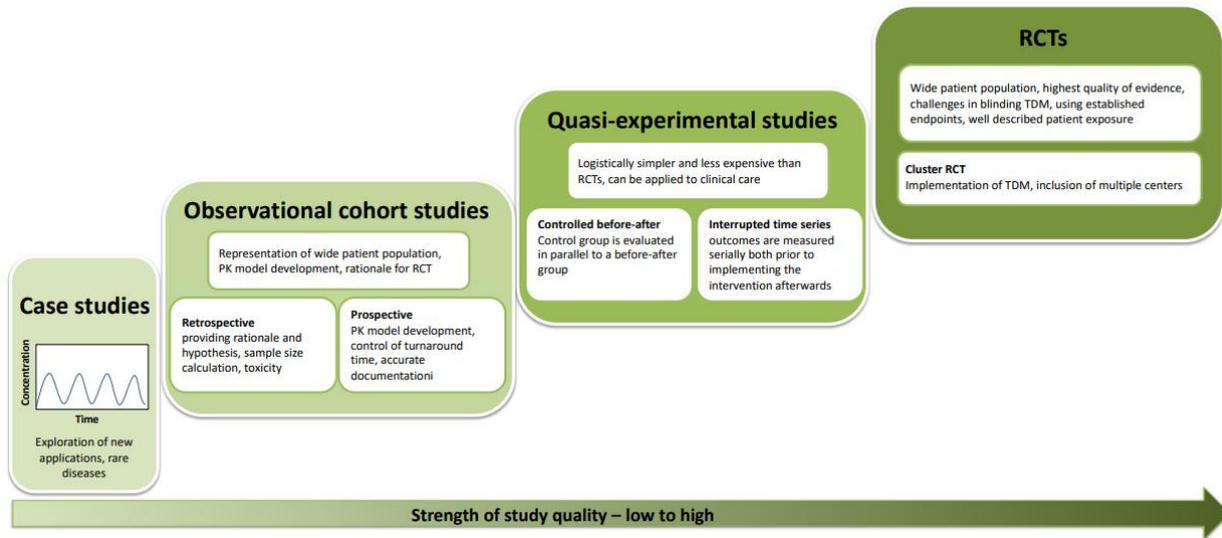
Comment monter un projet de validation des nomogrammes, simple, de type non interventionnel, sans financement ?

La mise en route de cette étude fut l'objet de nombreuses concertations entre les équipes d'infectiologie, de pharmacologie et de microbiologique du CHU de Nantes et de la Direction de la Recherche et de l'Innovation (DRI). En prenant en compte les recommandations dans les bactériémies, les endocardites et la littérature disponible sur le sujet, il fut admis que l'utilisation de tels outils, rentrait dans le cadre du soin courant. Ils furent diffusés sous la forme de tableurs Excel. L'évaluation se ferait à travers l'étude de données recueillies dans le cadre du soin c'est-à-dire sans participation du patient, classant la recherche en catégorie hors loi Jardé. Cette qualification n'était pas tant guidée par la faisabilité d'un projet de recherche que par la pertinence de l'utilisation en soins de ces outils d'adaptation posologique.

La conception d'études évaluant l'impact du STP fait appel à différentes méthodologies. Marston *et al.* ont publié en 2020 (128) une revue narrative dont l'objectif était de donner un avis d'experts sur les études de STP d'anti-infectieux et de fournir des conseils sur la conception de futures études cliniques cherchant à montrer le bénéfice du STP. Dans cet article, les auteurs ont détaillé les différentes méthodologies possibles (Fig.11) avec leurs avantages et leurs inconvénients. Les études contrôlées, randomisées sont considérées comme la modalité d'évaluation d'outils de dosage ayant le plus haut niveau de preuve. Toutefois, ces études se réalisent généralement en ouvert et nécessitent un long investissement en temps, la participation de plusieurs centres et un financement

considérable. La mise en place d'une telle étude n'était pas envisageable. Néanmoins, cet article fut d'une aide précieuse lors de la conception de l'étude NOMOBA.

Figure 11. Proposition des différentes méthodologies applicables pour l'étude du bénéfice du STP da anti-infectieux d'après Marston *et al.* (128).



Aussi, il nous est très vite apparu que le design serait de type quasi-expérimental avant-après utilisation des nomogrammes et multicentrique en proposant ce projet dans un premier temps aux collègues du GERICCO (Groupe d'Epidémiologie et Recherche en Infectiologie Clinique – Centre Ouest).

L'idée était de valider ces nomogrammes qui pour rappel permettent d'obtenir *a priori* des dosages dans les cibles, aussi le critère de jugement principal le plus pertinent était la comparaison du premier dosage d'ATB d'intérêt. Initialement une limite de temps y avait été associée, un premier dosage dans les 24h à 72h post initiation de l'antibiothérapie mais finalement retirée, car impactait peu sur la validation de l'outil mais diminuait drastiquement l'effectif de la cohorte historique (beaucoup de dosages étant réalisés dans les 7 premiers jours sans être forcément dans les 24-72 premières heures). La problématique n'était finalement pas tant celle du temps écoulé depuis le début de l'antibiothérapie que le temps écoulé depuis l'application du nomogramme, l'élément important à recueillir était la fonction rénale systématiquement réalisée, au moment du dosage. Un délai de 24h entre l'utilisation d'un nomogramme et le premier dosage serait

en revanche nécessaire pour que la concentration d'ATB dosée soit le reflet de la posologie proposée par le nomogramme.

S'agissant d'une première étude de validation, les données d'efficacité ou de tolérance ne pouvaient être choisies comme critère de jugement principal mais judicieuses à recueillir en tant que critères de jugement secondaires. En effet ces données reflètent la prise en charge globale de ces patients, et constituent des éléments sur lesquels il sera peut-être intéressant de revenir lors d'études ultérieures. Ainsi, nous avons choisi de regarder la durée d'hospitalisation, la durée de bactériémie, la mortalité et la notion d'effets indésirables graves (neurologiques et néphrologiques). Néanmoins, il est peu probable qu'un bénéfice soit démontré sur ces critères notamment la survie du fait, entre autres, d'un effectif limité ou sur la diminution des effets indésirables, ces derniers étant peu notifiés dans les dossiers, nous reviendrons sur cette limite dans la discussion.

Le mode de recueil des données et leur conservation furent aussi l'objet de plusieurs réunions avec la DRI. Le recueil via un CRF électronique (l'outil WEPI certifié hébergeur de données de santé, validé par la Direction des Services Numériques du CHU de Nantes) avait été envisagé initialement mais finalement non réalisable compte tenu de l'impossibilité d'implémenter une formule comprenant un exponentiel comme c'est le cas pour les nomogrammes. Aussi, l'utilisation des nomogrammes chez les patients sera identifiée grâce à la tenue d'un registre interne au sein du service d'infectiologie participant ou par requêtage en utilisant le mot-clef « nomogramme » ou « nomoba » via les systèmes de dossiers informatisés. Ceci permettra de mesurer l'effectif global des patients chez qui le nomogramme aura été utilisé dans chaque centre.

Le choix des formules diffusées aux différents centres fut également l'objet de nombreuses discussions. Les formules publiées permettent d'être au-dessus de la cible choisie dans 90 % des cas sauf pour les formules de la borne supérieure (80 mg/L pour l'amoxicilline et la céfazoline et 50 mg/L pour la cloxacilline) qui permettent d'être inférieur à cette même borne dans 90 % des cas. Lors de l'utilisation des nomogrammes, on ne vise donc pas une concentration précise mais on vise d'être au-dessus de cette concentration dans 90% des cas. Pour garantir un taux d'obtention de concentration d'ATB au sein des bornes de chaque molécule, nous avons fait le choix de diffuser des formules différentes dans le but de viser une concentration médiane, entre les deux

bornes. Ainsi, les formules diffusées d'amoxicilline et de cloxacilline permettent d'être à la fois supérieure à la borne inférieure (20 mg/L) dans 90% des cas et inférieure à la borne supérieure (80mg/L et 50 mg/L respectivement) dans 90% des cas. Pour la céfazoline, le nomogramme diffusé garantit l'obtention de concentrations supérieures à la borne inférieure (40 mg/L) dans 90 %.

Cette étude a pu être présentée au service de maladies infectieuses et tropicales du CHU de Nantes en mai 2022 (présentation effectuée par Ronan Bellouard, Clarisse Delaunay et Matthieu Wargny) ainsi qu'aux équipes d'infectiologie du grand ouest en avril 2022 lors des journées du GERICCO. Cette étude a suscité beaucoup d'intérêt auprès des différentes équipes notamment auprès des centres où les délais des résultats du STP sont plus longs car non pourvus d'un laboratoire de pharmacologie. Par la suite, chaque centre a pu nommer un ou un(e) référent(e) pour le lancement des inclusions en multicentrique. Le projet a été soumis au comité d'éthique en infectiologie CERMIT pour évaluation le 19/08/2022. Le rendu de l'avis est prévu pour le 12/09/2022.

NOMOBA constitue la première étape de validation des nomogrammes de bêtalactamines d'intérêt pour le traitement des endocardites infectieuses et bactériémies à cocci gram positifs.

B. Résumé étude NOMOBA

Les nomogrammes sont des algorithmes mathématiques prédictifs qui permettent de déterminer une posologie individualisée en se basant sur certains critères simples tels que le sexe, le poids, la taille, la fonction rénale pour atteindre des concentrations plasmatiques efficaces. Ils permettent *a priori*, lors de la prescription initiale, d'obtenir plus fréquemment des concentrations plasmatiques d'antibiotique dans l'intervalle thérapeutique $-100\% \text{ fT} > 4-8 \times \text{CMI}$ - en limitant notamment les risques d'effets indésirables liés à un surdosage, chez des patients souvent comorbides. Trois nomogrammes de bêta-lactamines (amoxicilline, céfazoline, cloxacilline) dans le traitement des bactériémies à CGP suspectes d'endocardite infectieuse et des endocardites infectieuses certaines à CGP ont récemment été développés et ont fait l'objet de différentes publications (125,126,127). Dès lors, certaines équipes médicales les utilisent en routine pour la prise

en charge de telles infections. L'étude NOMOBA a pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'utilisation de ces nomogrammes dans la prise en charge de patients présentant une bactériémie à CGP et traités à posologie recommandée dans l'endocardite infectieuse. Ce travail consiste en une étude non interventionnelle, multicentrique (centres du Grand Ouest), de type hors loi Jardé, quasi-expérimentale avec deux bras de patients : ceux pour qui la prise en charge a inclus l'utilisation d'un des nomogrammes de bêtalactamines (groupe nomogramme) et ceux pour qui la prise en charge n'a pas inclus d'utilisation d'un des nomogrammes (groupe contrôle). Il s'agit pour ce dernier, des patients inclus dans les groupes historiques ayant permis la création des nomogrammes. La population cible correspond aux patients majeurs, hospitalisés dans l'un des centres participants, à partir de janvier 2013, présentant une bactériémie à CGP suspecte d'endocardite infectieuse ou présentant une endocardite infectieuse certaine à CGP nécessitant un traitement antibiotique par amoxicilline, céfazoline ou cloxacilline à dose visant à traiter une endocardite infectieuse et bénéficiant d'un dosage plasmatique de la concentration totale d'antibiotique après initiation de l'antibiothérapie pour le groupe contrôle et après utilisation du nomogramme pour le groupe nomogramme. Le critère de jugement principal est la proportion de patients présentant une concentration plasmatique totale d'antibiotiques d'intérêt (amoxicilline, céfazoline, cloxacilline) comprise dans l'intervalle thérapeutique, mesurée sur le premier échantillon sanguin réalisé dans le cadre du soin courant. Des données de tolérance, d'efficacité et de pronostic seront également comparées entre les deux groupes et constituent les critères de jugement secondaires.

C. Protocole

Le protocole détaillé de l'étude NOMOBA datant du 27/07/2022 est présent en ANNEXE.

D. Calendrier

Les inclusions ont démarré en août 2022. 15 centres hospitaliers universitaires et non universitaires du grand ouest participent à cette étude : Angers, Brest, Le Mans, La Roche sur Yon, La Rochelle, Limoges, Lorient, Nantes, Poitiers, Quimper, St Malo, St Nazaire, Rennes, Tours, Vannes.

Pour le groupe nomogramme, le recueil des données se déroulera à partir d'août 2022, tous les 3 mois via le requêtage « nomogramme » ou « NOMOBA », après diffusion des notes d'information patient envoyées par voie postale ou par mail ou directement remise lors de la prise en charge en hospitalisation ou en consultation. Le requêtage sera rendu possible du fait de la traçabilité de l'utilisation des nomogrammes dans les dossiers médicaux par les cliniciens en charge des patients. Les centres seront également dotés d'un registre interne sécurisé des patients pour lesquels un nomogramme a été utilisé. Ainsi deux moyens permettront d'identifier les patients pouvant être inclus dans le groupe nomogramme. Pour le groupe contrôle, le recueil des données se déroulera à partir de juillet 2022 après diffusion des notes d'information patient envoyées par voie postale ou mail.

On estime que les inclusions se termineront au plus tard en juillet 2024 après obtention du nombre de sujets nécessaires (2 ans d'inclusion).

L'analyse des données pourra démarrer après la fin des inclusions et du recueil des données. Les résultats seront valorisés à partir de 2025. Nous espérons une publication de l'article courant 2025/2026.

E. Statistiques de la cohorte historique

Les données qualitatives sont présentées par des effectifs (%). Les données quantitatives sont présentées par des moyennes \pm SD ou à défaut des médianes (25ème – 75ème percentile), selon l'histogramme de la distribution. L'indépendance de 2 variables qualitatives a été testée par test exact de Fisher. L'association entre une variable quantitative et une variable qualitative a été évaluée par ANOVA (si distribution gaussienne acceptable) ou à défaut par un test de Kruskal-Wallis.

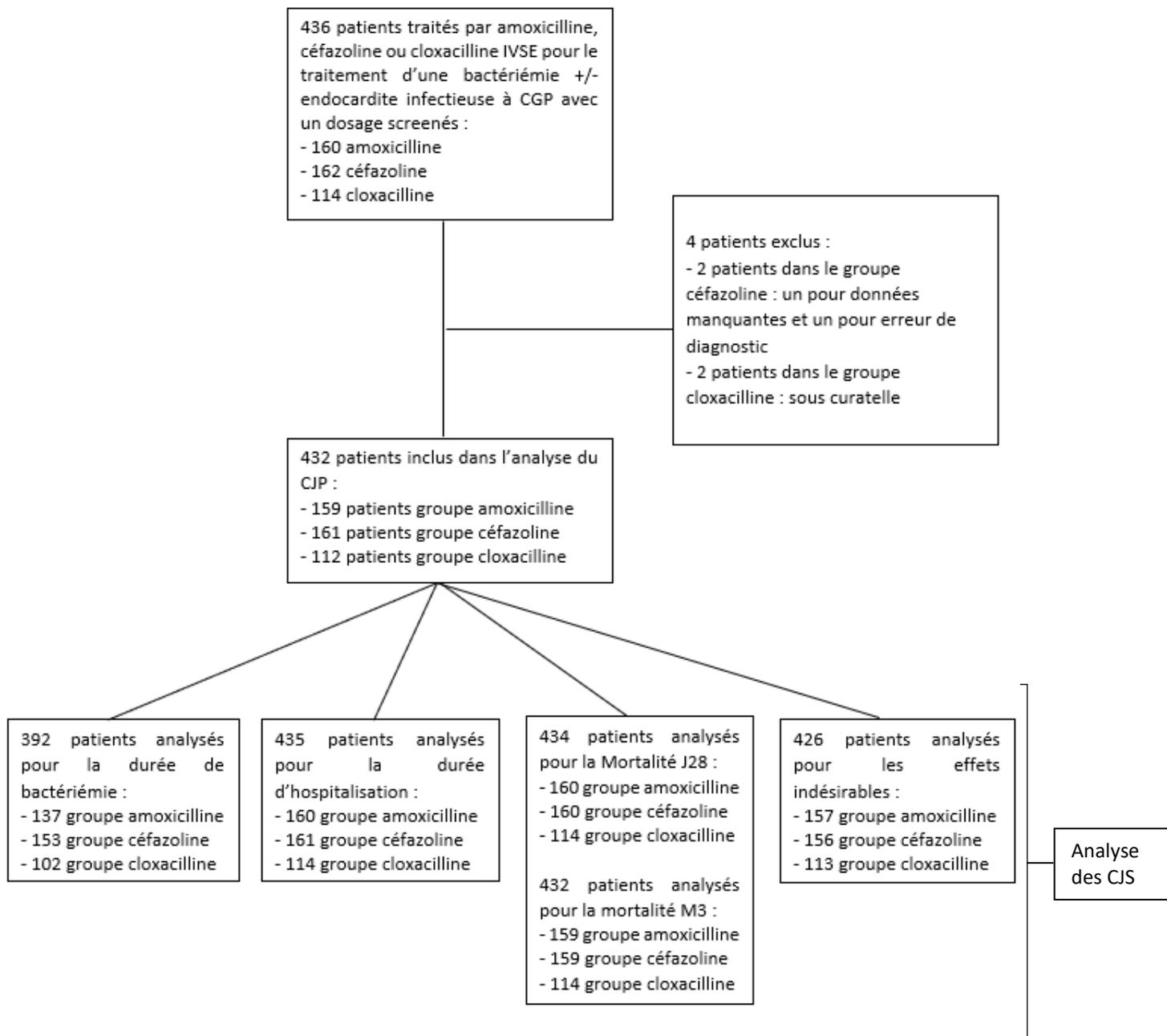
Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à partir du logiciel R version 4.02, interface R studio. Une valeur critique $p < 0.05$ étant considérée comme statistiquement significative. Les analyses ont été conduites sur données disponibles, sans imputation. Il n'y a pas eu de correction de la valeur critique pour prendre en compte l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests.

F. Résultats préliminaires issus de la cohorte historique

Les premiers résultats sont issus des différents groupes historiques ayant permis la création des nomogrammes d'amoxicilline, de céfazoline et de cloxacilline. Les patients pour lesquels un nomogramme aura été utilisé n'ont, à ce jour, pas été analysés. A ce stade, aucune comparaison n'est alors réalisable.

La cohorte historique contenait 436 patients, parmi eux quatre ont été exclus, deux dans le groupe céfazoline en raison d'une erreur d'indication de traitement, et de données manquantes et deux dans le groupe cloxacilline car il s'agissait de patients sous curatelle. Au total, 432 patients ont été analysés : 160 patients dans le groupe amoxicilline, 160 patients dans le groupe céfazoline et 112 patients dans le groupe cloxacilline. Le flow chart (Fig 1) illustre les inclusions de la cohorte historique.

Figure 1. Flow chart de la cohorte historique pour les patients traités par amoxicilline, céfazoline et cloxacilline.



Les caractéristiques des patients des différents groupes sont présentées dans les tableaux 1, 2 et 3. Les patients étaient majoritairement des hommes (80% dans le groupe amoxicilline, 65% dans le groupe céfazoline et 78% dans le groupe cloxacilline) âgés de 65 à 70 ans en moyenne. 12,6 % des patients du groupe amoxicilline étaient en insuffisance rénale chronique (au moins stade 4) contre 17,6% dans le groupe céfazoline

et 16,1% dans le groupe cloxacilline. Tous les patients des groupes amoxicilline et cloxacilline présentaient un diagnostic d'endocardite infectieuse. En revanche, dans le groupe céfazoline : 127 patients présentaient un diagnostic de bactériémie et 33 patients un diagnostic d'endocardite infectieuse.

L'endocardite infectieuse était définie comme étant possible ou certaine selon les critères de Duke et le diagnostic devait être validé par le staff endocardite.

Dans la cohorte amoxicilline, pour 124 patients (77,5%) *Streptococcus* spp était identifié [53 patients avec des Streptocoques oraux, 47 patients avec des *Streptococcus gallolyticus*, 24 patients avec d'autres Streptocoques (majoritairement : *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae* et *Streptococcus pneumoniae*)] et pour 36 patients (22,5%) un *Enterococcus faecalis* était identifié. Sur les 124 patients, 91 (73,4%) présentaient une CMI à l'amoxicilline < 0,25 mg/L, 5 (4,0%) avaient une CMI entre 0,25 et 2 mg/L, aucun ne présentait de CMI > 2 mg/L, pour 28 patients (22,6%) la CMI n'était pas disponible. Concernant les 36 patients avec une EI à *Enterococcus faecalis* 32 (88,9%) présentaient une CMI < 2 mg/L, aucun n'avait de CMI > 2 mg/L et pour 4 (11,1%) d'entre eux, la CMI n'était pas disponible. Les CMI des groupes céfazoline et cloxacilline n'étaient pas réalisées en routine.

Dans le groupe céfazoline, le microorganisme majoritairement mis en évidence était *Staphylococcus aureus* (148 patients, 92,5%), puis *Staphylococcus epidermidis* pour 6 patients (3,7%), les 3,7% restants étaient d'autres Staphylocoques à coagulase négative (SCN). Pour le groupe cloxacilline, pour 98 patients (86%) un SASM était identifié et pour 10 patients un SCN était mis en évidence, pour les 6 patients restants aucune hémoculture ne s'était positivée.

Les patients étaient hospitalisés dans un service de réanimation pour près de 44% des patients du groupe amoxicilline, 24% des patients du groupe céfazoline et 63% des patients du groupe cloxacilline.

La posologie médiane au moment du dosage pour chaque molécule était de 12g/j pour l'amoxicilline, 6g/j pour la céfazoline et de 11g/j pour la cloxacilline.

La majorité des dosages d'ATB était réalisés dans la semaine post-initiation de l'antibiothérapie : 5 jours pour le groupe amoxicilline, 3 jours pour les groupes céfazoline et 3 jours cloxacilline.

Les différentes caractéristiques des patients ont été analysées pour chaque molécule en fonction du résultat du premier dosage : sous-dosé, normodosé et surdosé (Tableau 1,2,3).

Tableau 1. Description des patients traités par amoxicilline, selon la concentration dosée (seuils à 20-80 mg/L).

Amoxicilline*	Toute la population (n=160)	Dosage			p-value	Data (n)
		Sous-dosé, n=8	Normal, n=107	Surdosé, n=44		
CLINIQUE						
Sexe féminin	33/160 (20.6%)	1/8 (12.5%)	18/107 (16.8%)	14/44 (31.8%)	0.1022	160
Age (années)	70.1 ± 13.8	53.6 ± 18.5	69.6 ± 14	73.9 ± 9.6	<0.0001	160
Poids (kg)	75.5 ± 15	67.4 ± 14.1	76.8 ± 15.2	74 ± 14.7	<0.0001	156
IMC (kg/m ²)	26.3 ± 4.8	22.3 ± 3.6	26.8 ± 5	25.8 ± 4.3	<0.0001	151
IR chronique	20/159 (12.6%)	0/8 (0%)	8/107 (7.5%)	12/43 (27.9%)	0.0042	159
Réanimation*	70/160 (43.8%)	4/8 (50%)	46/107 (43%)	20/44 (45.5%)	0.8868	160
Valve non native	60/160 (37.5%)	1/8 (12,5%)	41/107 (38,3%)	18/44 (40,9%)	0.5333	160
Culture sur valve	73/160 (45.6%)	5/8 (62.5%)	50/107 (46.7%)	18/44 (40.9%)	0.526	160
Durée bactériémie (j)	2 [1; 3]	2 [2; 3]	2 [1; 2]	2 [1; 3]	0.4184	137
Durée hospitalisation. (j)	34 [21; 51.2]	36.5 [29.2; 44.5]	33 [21; 50.5]	36.5 [22.8; 53.2]	0.8957	160
BIOLOGIE						
Créat. (µmol/L)	110.8 ± 71.4	68 ± 41.3	89 ± 42.9	173.7 ± 93.5	<0.0001	153
DFG CKD-EPI, mL/min)	69.4 ± 30.9	107.3 ± 33.8	77.9 ± 24.3	41.3 ± 25.8	<0.0001	153
Albuminémie (g/L)	27.5 ± 4.9	22.7 ± 3.1	28.8 ± 4.8	25.6 ± 4.2	<0.0001	71
Protéinémie (g/L)	67.2 ± 8	65.8 ± 13	67.2 ± 6.9	67.2 ± 9.5	0.0091	116
ANTIBIOTHERAPIE						
Posologie (g/j)	12.03 ± 2.83	12.25 ± 1.98	12.02 ± 2.92	11.95 ± 2.8	0.7397	160
Délai début ATB / dosage	5 [3; 10]	4 [2.5; 6]	5 [3; 9.8]	6 [3.5; 11]	0.5303	152
Dosage (mg/L)	53.2 [36; 81.7]	15.2 [9.8; 18.1]	43.9 [34.2; 59.9]	108 [91.6; 162.5]	<0.0001	159
CMI	0.12 [0.05; 0.29]	0.03 [0.03; 0.06]	0.12 [0.07; 0.25]	0.19 [0.03; 0.5]	0.1374	50
EVT INDE						
Neurologique	13/160 (8.1%)	0/8 (0%)	8/107 (7.5%)	5/44 (11.4%)	0.6693	160
Néphrologique	32/160 (20%)	0/8 (0%)	14/107 (13.1%)	18/44 (40.9%)	0.0004	160
Dialyse	8/157 (5.1%)	0/8 (0%)	1/104 (1%)	7/44 (15.9%)	0.0019	157
Arrêt ATB ?	8/157 (5.1%)	0/8 (0%)	1/104 (1%)	7/44 (15.9%)	0.0019	157
Arrêt transitoire ?	3/157 (1.9%)	0/8 (0%)	0/104 (0%)	3/44 (6.8%)	0.0403	157
Arrêt définitif ?	5/157 (3.2%)	0/8 (0%)	1/104 (1%)	4/44 (9.1%)	0.0592	157
Créat. (µmol/L)	218.1 ± 118	-	189.2 ± 129.7	248.7 ± 99	<0.0001	35
DFG CKD-EPI, mL/min)	33.7 ± 21	-	41.6 ± 22.3	25.3 ± 16.1	<0.0001	35
Dosage de l'ATB	126.4 [112.3; 140.6]	-	154.8 [154.8; 154.8]	98.1 [98.1; 98.1]	0.3173	2

Tableau 1. Suite : Description des patients traités par amoxicilline, selon la concentration dosée (seuils à 20-80 mg/L).

Imputabilité des effets secondaires à l'antibiothérapie par Naranjo score						
					1	41
<i>Possible</i>	37/41 (90.2%)	0	19/21 (90.5%)	18/20 (90%)		
<i>Probable</i>	4/41 (9.8%)	0	2/21 (9.5%)	2/20 (10%)		
<i>Certain</i>	0	0	0	0		
Investigatrice					0.2195	41
<i>Douteux</i>	18/41 (43.9%)	0	11/21 (52.4%)	7/20 (35%)		
<i>Possible</i>	15/41 (36.6%)	0	5/21 (23.8%)	10/20 (50%)		
<i>Probable</i>	8/41 (19.5%)	0	5/21 (23.8%)	3/20 (15%)		
<i>Certain</i>	0	0	0	0		
Clinicien					NS	41
<i>Douteux</i>	29/41 (70,7%)	0	16/21 (76,2%)	7/20 (35%)		
<i>Possible</i>	7/41 (17,1%)	0	3/21 (14,3%)	10/20 (50%)		
<i>Probable</i>	5/41 (12,2%)	0	2/21 (9,5%)	3/20 (15%)		
Décès						
A J ₂₈	15/160 (9.4%)	0/8 (0%)	8/107 (7.5%)	7/44 (15.9%)	0.2082	160
A M ₃	18/159 (11.3%)	0/8 (0%)	10/106 (9.4%)	8/44 (18.2%)	0.2164	159

*Réanimation : réanimation médicale, réanimation chirurgie thoracique et cardio-vasculaire, réanimation polyvalente, unité de soins intensifs de cardiologie.

Les données qualitatives sont présentées par effectif (%). Les données quantitatives sont présentées par moyenne \pm SD ou à défaut médiane (25ème – 75ème percentile), selon l'histogramme de la distribution. L'indépendance de 2 variables qualitatives a été testée par test exact de Fisher. L'association entre une variable quantitative et une variable qualitative a été évaluée par ANOVA (si distribution gaussienne acceptable) ou à défaut par un test de Kruskal-Wallis. * Un patient n'apparaît pas dans les sous-groupes, l'amoxicillinémie n'étant pas disponible.

Tableau 2. Description des patients traités par céfazoline, selon la concentration dosée (seuils à 40-80 mg/L).

Céfazoline	Toute la population (n=160)	Dosage			p-value	Data (n)
		Sous-dosé, n=28	Normal, n=91	Surdosé, n=41		
CLINIQUE						
Sexe féminin	59/160 (36.9%)	8/28 (28.6%)	34/91 (37.4%)	17/41 (41.5%)	0.5894	160
Age (années)	66 ± 17	57.6 ± 15.4	64.8 ± 17.6	74.5 ± 12.7	<0.0001	160
Poids (kg)	75 ± 18.8	75.1 ± 17.9	73.7 ± 19.2	77.9 ± 18.7	<0.0001	160
IMC (kg/m ²)	26.5 ± 5.6	25.7 ± 6	26.1 ± 5.5	27.8 ± 5.6	<0.0001	160
IR chronique	28/159 (17.6%)	3/28 (10.7%)	11/90 (12.2%)	14/41 (34.1%)	0.01	159
Réanimation*	38/160 (23.8%)	6/28 (21.4%)	18/91 (19.8%)	14/41 (34.1%)	0.1953	160
Bactériémie	119/160 (74.4%)	22/28 (78.6%)	65/91 (71.4%)	32/41 (78%)	0.6804	160
Valve non native	18/160 (87.5%)	1/28 (3,6%)	9/91 (9,9%)	8/41 (19,5%)	0.0548	159
Culture sur valve (?)	14/160 (8.8%)	2/28 (7.1%)	11/91 (12.1%)	1/41 (2.4%)	0.2462	160
Durée bactériémie (j)	2 [1; 4]	2 [1; 3]	2 [1; 4]	2 [1; 4]	0.6252	149
Durée hospit. (j)	29 [20; 43]	31 [17.8; 44.2]	26 [19.5; 40]	36 [21.8; 48.8]	0.1707	159
BIOLOGIE						
Créat. (µmol/L)	102.6 ± 88.3	73 ± 38.1	84.8 ± 79.9	155.8 ± 102.4	<0.0001	149
DFG CKD-EPI, mL/min)	77.1 ± 34.2	94.7 ± 30	86.1 ± 29.6	48.7 ± 29	<0.0001	149
Albuminémie (g/L)	25.1 ± 6.3	22 ± 6.4	26.8 ± 6.5	23.7 ± 5.5	<0.0001	68
Protéïnémie (g/L)	65.8 ± 8.1	68.8 ± 8.9	65.8 ± 7.5	64.1 ± 8.4	<0.0001	114
ANTIBIOTHERAPIE						
Posologie (g/j)	6.23 ± 2.16	5.86 ± 2.44	6.33 ± 2.07	6.24 ± 2.15	0.0881	159
Délai début / dosage	3 [2; 5]	4 [3; 5]	3 [2; 5.8]	3 [1.8; 4]	0.0782	150
Dosage (mg/L)	59 [46.6; 82.4]	32.2 [20.6; 35.8]	57.3 [50; 65]	117 [101.5; 163]	<0.0001	160
EVT INDE						
Neurologique	7/160 (4.4%)	0	2/91 (2.2%)	5/41 (12.2%)	0.0242	160
Néphrologique	6/160 (3.8%)	0	1/91 (1.1%)	5/41 (12.2%)	0.0093	160
Dialyse	2/155 (1.3%)	0	1/88 (1.1%)	1/41 (2.4%)	0.6793	155
Arrêt ATB ?	6/155 (3.9%)	0	0	6/41 (14.6%)	0.0004	155
Arrêt transitoire ?	4/155 (2.6%)	0	0	4/41 (9.8%)	0.005	155
Arrêt définitif ?	2/155 (1.3%)	0	0	2/41 (4.9%)	0.0959	155
Créat. (µmol/L)	154.3 ± 61	-	123.5 ± 95.5	161.1 ± 56.8	<0.0001	11
DFG CKD-EPI, mL/min)	40.9 ± 21.5	-	60.3 ± 36.3	36.6 ± 17.3	<0.0001	11
Dosage de l'ATB	7/160 (4.4%)	0/28 (0%)	2/91 (2.2%)	5/41 (12.2%)	0.0242	160

Tableau 2. Suite : Description des patients traités par céfazoline, selon la concentration dosée (seuils à 40-80 mg/L).

Imputabilité des effets secondaires à l'antibiothérapie par						
Naranjo score					1	12
<i>Possible</i>	11/12 (91.7%)	0	3/3 (100%)	8/9 (88.9%)		
<i>Probable</i>	0	0	0	0		
<i>Certain</i>	1/12 (8.3%)	0	0	1/9 (11.1%)		
Investigatrice					0.1328	12
<i>Douteux</i>	5/12 (41.7%)	0	3/3 (100%)	2/9 (22.2%)		
<i>Possible</i>	3/12 (25%)	0	0/3 (0%)	3/9 (33.3%)		
<i>Probable</i>	3/12 (25%)	0	0/3 (0%)	3/9 (33.3%)		
<i>Certain</i>	1/12 (8.3%)	0	0/3 (0%)	1/9 (11.1%)		
Clinicien					NS	
<i>Douteux</i>	7/12 (58,3%)	0	3/3 (100%)	4/9 (44,4%)		12
<i>Possible</i>	1/12 (8,3%)	0	0/3 (0%)	1/9 (11,2%)		
<i>Probable</i>	3/12 (25%)	0	0/3 (0%)	3/9 (33,3%)		
<i>Certain</i>	1/12 (8,3%)	0	0/3 (0%)	1/9 (11,2%)		
Décès						
A J ₂₈	12/159 (7.5%)	0/28 (0%)	8/90 (8.9%)	4/41 (9.8%)	0.2649	159
A M ₃	19/158 (12%)	3/27 (11.1%)	10/90 (11.1%)	6/41 (14.6%)	0.8912	158

*Réanimation : réanimation médicale, réanimation chirurgie thoracique et cardio-vasculaire, réanimation polyvalente, unité de soins intensifs de cardiologie.

Les données qualitatives sont présentées par effectif (%). Les données quantitatives sont présentées par moyenne \pm SD ou à défaut médiane (25ème – 75ème percentile), selon l'histogramme de la distribution. L'indépendance de 2 variables qualitatives a été testée par test exact de Fisher. L'association entre une variable quantitative et une variable qualitative a été évaluée par ANOVA (si distribution gaussienne acceptable) ou à défaut par un test de Kruskal-Wallis.

Tableau 3. Description des patients traités par cloxacilline, selon la concentration dosée (seuils à 20-50 mg/L).

Cloxacilline	Toute la population (n=112)	Dosage			p-value	Data (n)
		Sous-dosé, n=5	Normal, n=37	Surdosé, n=70		
CLINIQUE						
Sexe féminin	25/112 (22.3%)	0/5 (0%)	8/37 (21.6%)	17/70 (24.3%)	0.6725	112
Age (années)	64.9+/-15.5	39+/-17.8	62+/-16.7	68.2+/-12.6	<0.0001	112
Poids (kg)	78.1+/-16.9	77.2+/-21.8	76.3+/-15.6	79.1+/-17.4	<0.0001	108
IMC (kg/m ²)	26.4+/-4.9	25.3+/-7.8	25.5+/-4.4	26.9+/-4.9	<0.0001	105
IR chronique	18/112 (16.1%)	0/5 (0%)	2/37 (5.4%)	16/70 (22.9%)	0.0513	112
Réanimation*	71/112 (63.4%)	2/5 (40%)	23/37 (62.2%)	46/70 (65.7%)	0.4798	112
Valve non native	23/112 (%)	1/5 (20%)	7/37 (18,9%)	15/70 (21,4%)	0.7682	112
Culture sur valve (?)	59/112 (52.7%)	1/5 (20%)	24/37 (64.9%)	34/70 (48.6%)	0.1107	112
Durée bactériémie (j)	4 [2; 6]	3 [3; 4]	4 [2; 6.5]	4 [2; 6]	0.7849	97
Durée hospit. (j)	36 [24.8; 51.2]	43 [22; 44]	37 [27; 49]	35 [24.2; 51.8]	0.97	112
BIOLOGIE						
Créat. (µmol/L)	135+/-82.5	74.8+/-24.3	92.1+/-60.3	161.7+/-83.9	<0.0001	110
DFG CKD-EPI, mL/min)	61.2+/-33.2	109.1+/-33.9	83.7+/-29.5	46+/-24.1	<0.0001	110
Albuminémie (g/L)	24.6+/-6.6	22+/-3.1	24.2+/-6.2	25+/-7	<0.0001	57
Protéïnémie (g/L)	63.7+/-9.4	74+/-6.1	64.3+/-10.1	62.9+/-9	<0.0001	91
ANTIBIOTHERAPIE						
Posologie (g/j)	11.28+/-2.96	12.4+/-3.85	10.16+/-2.94	11.8+/-2.77	<0.0001	111
Délai début / dosage	3 [2; 8]	3 [2; 5]	3 [2; 7]	3 [2; 8]	0.9052	106
Dosage (mg/L)	63.2 [40; 105]	13.6 [10.4; 16.6]	37.7 [33.7; 43.3]	85.8 [68.7; 130.1]	<0.0001	112
EVT INDE						
Neurologique	22/112 (19.6%)	1/5 (20%)	5/37 (13.5%)	16/70 (22.9%)	0.4868	112
Néphrologique	37/112 (33%)	1/5 (20%)	5/37 (13.5%)	31/70 (44.3%)	0.0026	112
Dialyse	11/111 (9.9%)	0/5 (0%)	3/37 (8.1%)	8/69 (11.6%)	0.8494	111
Arrêt ATB ?	14/111 (12.6%)	0/5 (0%)	2/37 (5.4%)	12/69 (17.4%)	0.2065	111
Arrêt transitoire ?	3/111 (2.7%)	0/5 (0%)	2/37 (5.4%)	1/69 (1.4%)	0.3725	111
Arrêt définitif ?	11/111 (9.9%)	0/5 (0%)	0/37 (0%)	11/69 (15.9%)	0.0201	111
Créat. (µmol/L)	199.5+/-83.2	146+/-NA	196.8+/-112.2	202+/-80.3	<0.0001	32
DFG CKD-EPI, mL/min)	36.9+/-23	43.8+/-NA	42.6+/-32.5	35.5+/-21.9	<0.0001	32
Dosage de l'ATB						0

Tableau 3. Description des patients traités par cloxacilline, selon la concentration dosée (seuils à 20-50 mg/L).

Imputabilité des effets secondaires à l'antibiothérapie par Naranjo score						
					0.9818	43
<i>Possible</i>	41/43 (95.3%)	1/1 (100%)	6/6 (100%)	34/36 (94.4%)		
<i>Probable</i>	1/43 (2.3%)	0/1 (0%)	0/6 (0%)	1/36 (2.8%)		
<i>Certain</i>	1/43 (2.3%)	0/1 (0%)	0/6 (0%)	1/36 (2.8%)		
Investigatrice						
					0.5193	43
<i>Douteux</i>	21/43 (48.8%)	1/1 (100%)	3/6 (50%)	17/36 (47.2%)		
<i>Possible</i>	10/43 (23.3%)	0/1 (0%)	3/6 (50%)	7/36 (19.4%)		
<i>Probable</i>	11/43 (25.6%)	0/1 (0%)	0/6 (0%)	11/36 (30.6%)		
<i>Certain</i>	1/43 (2.3%)	0/1 (0%)	0/6 (0%)	1/36 (2.8%)		
Clinicien						
					NS	43
<i>Douteux</i>	26/43	1/1 (100%)	4/6 (66,7%)	21/36 (58,3%)		
<i>Possible</i>	7/43	0/1 (0%)	1/6 (16,7%)	6/36 (16,7%)		
<i>Probable</i>	9/43	0/1 (0%)	1/6 (16,7%)	8/36 (22,2%)		
<i>Certain</i>	1/43 (2.3%)	0/1 (0%)	0/6 (0%)	1/36 (2.8%)		
Décès						
						112
A J ₂₈	17/112 (15.2%)	0/5 (0%)	4/37 (10.8%)	13/70 (18.6%)	0.4429	112
A M ₃	24/112 (21.4%)	0/5 (0%)	5/37 (13.5%)	19/70 (27.1%)	0.1707	112

*Réanimation : réanimation médicale, réanimation chirurgie thoracique et cardio-vasculaire, réanimation polyvalente, unité de soins intensifs de cardiologie.

Les données qualitatives sont présentées par effectif (%). Les données quantitatives sont présentées par moyenne \pm SD ou à défaut médiane (25ème – 75ème percentile), selon l'histogramme de la distribution. L'indépendance de 2 variables qualitatives a été testée par test exact de Fisher. L'association entre une variable quantitative et une variable qualitative a été évaluée par ANOVA (si distribution gaussienne acceptable) ou à défaut par un test de Kruskal-Wallis.

Les résultats du critère de jugement principal (tableau 4) montraient qu'au premier dosage les patients dans la cible concernaient : 107 patients (67,3 %) sous amoxicilline, 91 patients (56,7%) sous céfazoline et 35 patients (31,2%) sous cloxacilline.

Tableau 4. Critère de jugement principal dans la cohorte historique des patients traités par amoxicilline, céfazoline et cloxacilline.

	Cohorte historique amoxicilline (N=159)	Cohorte historique céfazoline (N= 160)	Cohorte historique cloxacilline (N=112)
Concentrations d'ATB au premier dosage Médiane (25ème – 75ème percentile), (Min/Max)	53.2 [36; 81.7] (5 ; 525)	59 [46.6; 82.4] (4,27 ; 283)	63.2 [40; 105] (0,7 ; 373)
Dosage dans la cible (N, %)	107/159 (67,3)	91/160 (56,7)	35/112 (31,2)

L'analyse des critères de jugement secondaires figure dans le tableau 5. Nous constatons que 32,7 % des patients sous amoxicilline, 43,1 % des patients sous céfazoline et 68,6% des patients sous cloxacilline étaient en dehors de la cible au premier dosage. Parmi ces patients, la majorité d'entre eux était surdosée puisque 85% des patients en dehors de la cible pour l'amoxicilline étaient en surdosage, 59,4% pour la céfazoline et 93,5% pour la cloxacilline.

Tableau 5. Critères de jugement secondaires, dans la cohorte historique des patients traités par amoxicilline, céfazoline et cloxacilline.

	Cohorte historique amoxicilline (N=160)	Cohorte historique céfazoline (N= 161)	Cohorte historique cloxacilline (N=114)
Dosage en dehors de la cible (N, %)	52/159 (32,7)	69/160 (43,1)	77/112 (68,6)
Surdosage (N, %)	44/52 (85)	41/69 (59,4)	72/77 (93,5)
Concentration en cas de surdosage Médiane (25ème – 75ème percentile), (Min/Max)	108 [91.6; 162.5] (81 ; 525)	117 [101.5; 163] (84 ; 283)	85.8 [68.7; 130.1] (50,8 ; 373)
DFG (CKD-epi) en cas de surdosage Médiane (25ème – 75ème percentile),	25.3 ± 16.1	36.6 ± 17.3	35.5+/-21.9
Sous-dosage (N, %)	8/52 (15,4)	28/69 (40,6)	5/77 (6,4)
Concentration en cas de sous dosage Médiane (25ème – 75ème percentile), (Min/Max)	15.2 [9.8; 18.1] (5 ; 19,5)	32.2 [20.6; 35.8] (4,27 ; 39,2)	13.6 [10.4; 16.6] (0,7 ; 17,4)
DFG (CKD-epi) en cas de sous-dosage Médiane (25ème – 75ème percentile),	107.3 ± 33.8	-	43.8+/-NA
Durée de bactériémie Médiane (25ème – 75ème percentile)	2 [1; 3] N = 137	2 [1; 4] N = 150	4 [2; 6] N = 100
Durée d'hospitalisation Médiane (25ème – 75ème percentile),	34 [21; 51.2] N = 160	29 [20; 43] N = 159	36 [24.8; 51.2] N = 112
Mortalité : - J28 (N, %) - M3 (N, %)	15/160 (9,3) 18/159 (11,3)	12/158 (7,6) 19/158 (12)	27/112 (15,2) 24/112 (21,4%)
Effet indésirables (N, %)	41/147 (27,9)	12/142 (8,5)	57/114 (42,8)

Concernant l'analyse des effets indésirables attribuables aux différents ATB, nous constatons que les arrêts de traitement concernaient plus fréquemment les patients surdosés que les non surdosés (Tableau 6). L'imputabilité évaluée par le score de Naranjo, l'investigatrice et le clinicien sont présentés dans les tableaux 1,2,3. Ces événements ont concerné : 41 patients pour le groupe amoxicilline, 12 patients pour le groupe céfazoline et 43 patients pour le groupe cloxacilline. Nous constatons que ces événements ne survenaient pas chez les patients sous-dosés sauf pour 1 patient dans le groupe cloxacilline, cet événement a été considéré comme douteux par le clinicien en charge du patient et l'investigatrice à la relecture du dossier médical. La majorité de ces événements indésirables survenaient chez des patients surdosés.

Seuls les événements classés comme certains par le score de Naranjo et l'avis de l'investigatrice montraient une concordance de 100 % (tableau 7).

En analyse bivariée, nous avons constaté une corrélation entre le DFG et le dosage d'antibiotique, plus le DFG était bas plus les patients étaient surdosés.

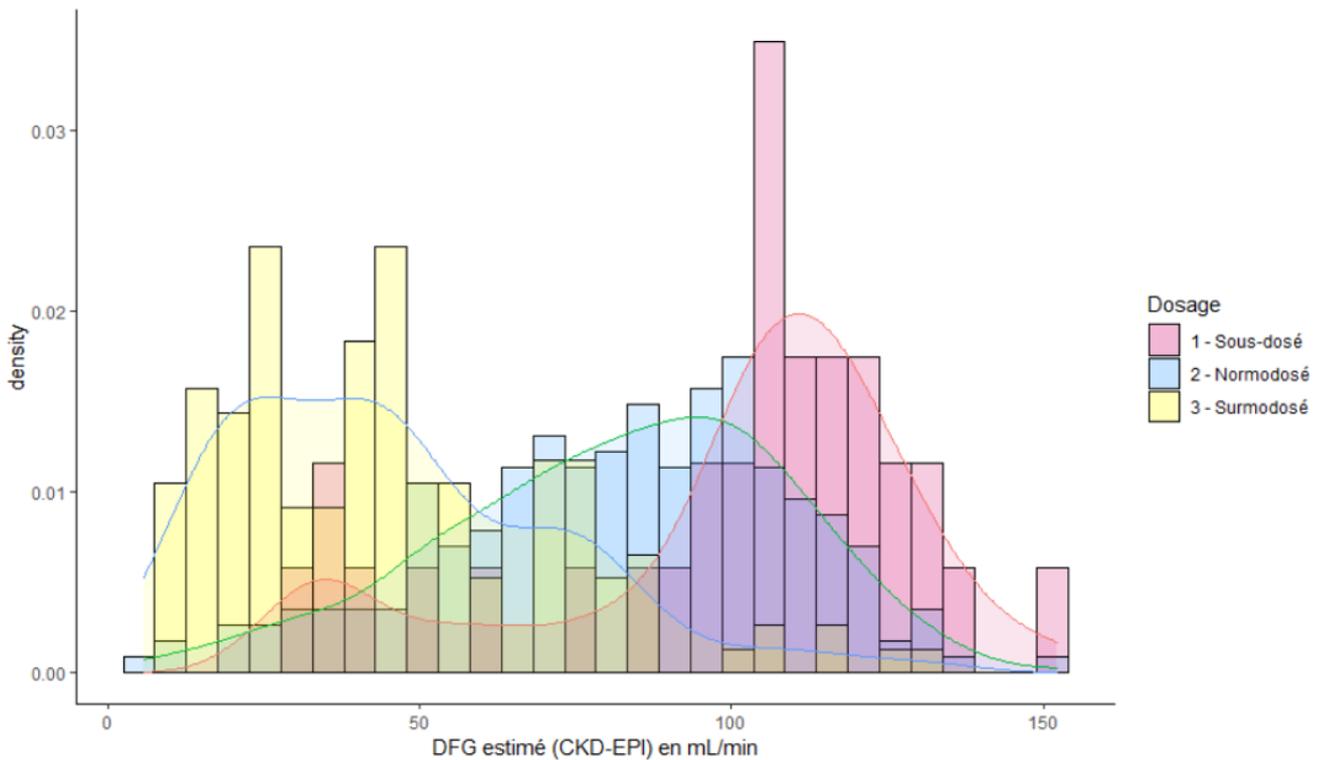
Tableau 6. Association entre dosage de l'antibiothérapie et maintien du traitement. Les résultats sont présentés par effectif (% colonne).

	Traitement maintenu	Traitement arrêté
Sous-dosage	39 (9,9%)	0 (0%)
Dosage normal	226 (57,4%)	3 (10,7%)
Surdosage	129 (32,7%)	25 (89,3%)

Tableau 7. Imputabilité de l'effet indésirable au traitement antibiotique : tableau de concordance entre le résultat du score Naranjo et l'avis de l'investigateur (aucun résultat douteux selon Naranjo). Les résultats sont présentés par effectif (% colonne).

<i>Investigatrice</i>	Douteux	Possible	Probable	Certain
<i>Naranjo</i>				
Possible	44 (97,8%)	27 (87,1%)	18 (100%)	0 (0%)
Probable	1 (2,2%)	4 (12,9%)	0 (0%)	0 (0%)
Certain	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)

Figure 1. Histogramme du lien entre DFG estimé et dosage de l'antibiotique



G. Discussion

L'étude NOMOBA sera la première étude visant à valider les nomogrammes d'amoxicilline, de céfazoline et de cloxacilline lors d'une utilisation en situation de vie réelle pour le traitement de bactériémies à CGP traitées à dose visant à traiter une endocardite infectieuse.

L'intérêt de nomogrammes a déjà été évalué pour d'autres antibiotiques (129-131, 136). Minichmayr *et al.* ont publié un nomogramme de méropénem (129) applicable chez des patients de réanimation présentant une infection grave à bacilles gram négatif (essentiellement des pneumopathies et des bactériémies) traités par méropénem IVSE. Deux cents soixantes huit patients étaient inclus. La covariable influant le plus était la fonction rénale. La formule visait à atteindre 100% $fT > 4 \times MIC$. L'intérêt de ce nomogramme était son application pour des patients de réanimation avec des clairances rénales allant de 20 à 170 mL/min. L'objectif était similaire aux nomogrammes

d'amoxicilline, de céfazoline et de cloxacilline : la construction d'un modèle pharmacocinétique de population et le développement d'un nomogramme d'adaptation posologique *a priori*. Les auteurs ont conclu à une corrélation significative entre les concentrations observées et les concentrations prédites par le nomogramme. Toutefois, à l'inverse de l'étude NOMOBA, il s'agissait d'une étude rétrospective, monocentrique et évaluant un nomogramme non validé pour une utilisation en vie réelle.

AR Wesner *et al.*, ont publié une étude contrôlée, monocentrique, en ouvert, visant à valider sur une cohorte prospective un nomogramme de vancomycine également basé sur la fonction rénale (131) sur deux populations différentes : obèse et non obèse. Quatre-cent-soixante-treize patients ont été inclus. Il s'agissait principalement d'infections pulmonaires (30%), cutanées (30%) et de bactériémies (14,5%). Bien qu'aucune limite de créatininémie n'était admise comme critère d'inclusion, les patients dialysés ou avec une fonction rénale dite « labile » étaient exclus. Dans le groupe nomogramme, 44% des patients atteignaient la cible (10-15 mg/L ou 15-20mg/L en fonction de l'indication de traitement) contre 33% dans le groupe sans utilisation de l'outil ($p=0,014$). Le taux d'obtention restait peu élevé bien qu'il soit significativement meilleur après utilisation du nomogramme, ceci s'explique probablement par une cible étroite, difficile à atteindre. Au regard de la littérature disponible sur ce sujet, cette étude reste la seule à évaluer l'intérêt de l'utilisation d'un nomogramme en vie réelle sur une cohorte prospective. Ce nomogramme fait aujourd'hui partie de leur protocole de prescription de vancomycine.

Dans l'étude NOMOBA, au sein des cohortes historiques de céfazoline et de cloxacilline, les taux dans les cibles étaient globalement faibles puisqu'un peu plus de la moitié des patients sous céfazoline IVSE atteignait la cible de 40-80mg/L et seulement 1/3 des patients traités par cloxacilline IVSE atteignait la cible de 20-50mg/L. Neuville *et al.* (77) présentaient des taux similaires de cloxacillinémie avec 83% des patients inclus en dehors de la cible. En revanche, la cible était plus fréquemment atteinte pour la cohorte historique d'amoxicilline puisque les 2/3 des patients traités atteignaient la cible de 20-80 mg/L, les marges plus grandes jouant probablement un rôle dans l'obtention plus fréquente des concentrations dans la cible.

Parmi les patients en dehors de la cible pour les trois molécules, les patients étaient plus souvent surdosés que sous-dosés. Les patients surdosés présentaient un DFG plus faible, cependant les posologies administrées pour ces patients restaient inchangées par rapport aux patients normodosés que ce soit pour le groupe amoxicilline (12,02 g/j vs

11,95 g/j), le groupe céfazoline (6,33 g/j vs 6,24 g/j) ou le groupe cloxacilline, (médiane 11,8g/j vs 10,8g/j). Ceci suggère un manque d'adaptation des posologies chez les patients en insuffisance rénale (aigue ou chronique) malgré les préconisations des sociétés savantes.

Les effets indésirables étaient peu déclarés et souvent difficiles à attribuer à l'antibiothérapie du fait de nombreux facteurs confondants. Selon l'avis du clinicien, la majorité des effets étaient considérés comme douteux, c'est-à-dire très probablement non liés à l'ATB en cours. Une échelle objective a été utilisée pour aider à attribuer ou non ces événements aux ATB. Cette échelle surestimait probablement les effets indésirables en les classant aisément en « possible », un seul critère étant suffisant pour appartenir à cette catégorie. Quatre-vingt-dix-sept pourcents des « possibles » deviennent « douteux » à la suite de l'avis de l'investigatrice à la lecture du dossier. L'échelle de Naranjo avait l'avantage d'apporter un critère objectif pour attribuer un événement ou non au traitement ATB mais il s'agit d'un outil qui reste peu spécifique pour évaluer la toxicité d'une antibiothérapie.

Pour autant, en utilisant l'échelle de Naranjo, nous avons constaté 20 % de neurotoxicité attribuable à la cloxacilline, des taux similaires étaient mis en évidence dans l'étude de Neuville *et al.* (77). Le taux de néphrotoxicité constaté dans le groupe amoxicilline était concordant avec la borne haute des données de la littérature de 4, 47 à 18 % (141, 142). Aucun cas de cristallurie n'a été décrit parmi les patients de l'étude sans recours au nomogramme. La recherche de cristaux à la suite d'une insuffisance rénale aigue chez les patients sous amoxicilline était toutefois peu pratiquée. Pour le groupe céfazoline, peu d'événements indésirables étaient constatés (moins de 5% de neurotoxicité et de néphrotoxicité) ce qui est inférieur aux données de la littérature, ou l'on trouve plutôt des taux allant de 30 à 40 % de néphrotoxicité (143, 144). Même si des données vont dans le sens d'une meilleure tolérance de la céfazoline en comparaison des autres molécules anti-staphylococciques (145), les effets toxiques attribuables à la céfazoline ont probablement été sous évalués. Plusieurs raisons peuvent être avancées, notamment : une meilleure tolérance réelle liée aux modalités de perfusion continue donc plus stable engendrant moins de variation et donc d'effet pic, une neurotoxicité transitoire non significative avec des habitudes de prescription sans dépister des troubles associés.

Chez le patient de soins critiques, la SFPT et la SFAR recommandent de cibler une concentration plasmatique libre de bêtalactamine entre 4 et 8 fois la CMI de la bactérie en cause de l'infection, 100 % du temps entre deux administrations (113).

Cependant, Giuliani *et al.*, proposent de viser une cible moins exigeante de 50%fT>4-6xCMI, plus facilement atteignable et pouvant être associée à une guérison microbiologique et clinique (137). Pour illustrer leurs propos, ils mentionnent notamment les résultats de l'étude DALI (99). Dans cette étude le rapport PK/PD le plus élevé était associé à une amélioration des résultats cliniques puisque l'OR était de 1,02 (IC 95% 1,01 – 1,04) pour 50%fT>CMI et de 1,56 (IC 95% 1,15 – 2,13) pour 100%fT>CMI mais la valeur prédictive des deux ratios pour un résultat clinique positif était la même. Toutefois, les études citées par Giuliani *et al.* impliquaient majoritairement des sites d'infection où les bêtalactamines diffusent correctement (bactériémies, infections urinaires, pneumopathies, infections cutanées). Ces résultats sont difficilement extrapolables au cas de l'endocardite infectieuse.

Finalement, comme pour les patients de réanimation, atteindre 100%fT>4xCMI semble approprié pour les patients traités pour une endocardite infectieuse, non pas à cause d'un volume de distribution modifié ou d'une hyperclairance, bien que visible pour certaines endocardites infectieuses, mais à cause d'un site difficile d'accès et de la gravité de cette infection. Aussi, la cible idéale serait non pas l'atteinte de concentrations *plasmatiques* de 100%fT>4xCMI mais plutôt 100%fT>4xCMI au *cœur* de la végétation. Selon Flateau *et al.* dans une lettre à l'éditeur récemment publiée (138), ces objectifs de cible semblent accessibles. Selon Flateau *et al.* dans le cas d'une endocardite infectieuse à *Streptococcus* spp dont les valeurs de CMI à l'amoxicilline sont faibles (de 0,008 à 0,250) si l'on envisage un ratio de diffusion plasma/végétation de seulement 10 %, la cible de concentration à atteindre au sein de la végétation (> 4xCMI) serait de 10 mg/L (0.250x4x10), ce qui semble atteignable. De plus, il est probable qu'en maintenant une cible plasmatique de 100 % fT> 4xCMI à l'état d'équilibre, les ATB diffusent correctement au sein des végétations.

Pour autant, on observe parfois des patients évoluant sous traitement médical malgré une antibiothérapie bien conduite. Les facteurs de virulence intrinsèques aux micro-organismes en cause, l'inoculum majeur au sein des végétations avec des bactéries potentiellement dans des phases de croissance distinctes et dans des

microenvironnements de biofilm différents sont probablement des explications à ces échecs cliniques.

Quelle place attribuer alors à ces nomogrammes ?

L'un des bénéfices majeurs d'un outil d'adaptation posologique *a priori* tel que ces nomogrammes réside probablement dans la prévention d'une toxicité liée aux surdosages et à plus forte raison si les résultats de STP ne sont pas disponibles rapidement. Bien que l'analyse statistique ne soit pas dimensionnée en termes de puissance pour l'analyse des critères de jugement secondaires, la comparaison des données de tolérance, d'efficacité et de pronostic sera examinée avec attention.

Récemment des auteurs ont insisté sur la nécessité de personnalisation de l'antibiothérapie par bêtalactamines dans l'endocardite infectieuse (134, 146). C Flateau *et al.* (134) s'interrogent sur le bienfondé des recommandations actuelles de la prise en charge de l'EI à *Streptococcus* spp et *Enterococcus faecalis* préconisant des posologies d'amoxicilline allant de 100 à 200 mg/kg/j. En effet, ces recommandations proviennent d'études anciennes (132). Les auteurs attirent l'attention sur des dosages plasmatiques d'amoxicilline souvent trop élevés lors du suivi de ces patients (133), exposant à des risques de toxicité. Ils appellent à la personnalisation de cette antibiothérapie. Pour se faire, ils proposent plusieurs solutions (Fig. 12).

Figure 12. Proposition de futures études pour optimiser l'antibiothérapie dans le domaine de l'endocardite infectieuse à *Streptococcus* spp et *Enterococcus faecalis* d'après Fleteau et al.

Prérequis : Validation des techniques biologiques

- déterminer les conditions de laboratoire pour les dosages d'amoxicilline et de ceftriaxone dans les valves cardiaques ;
- déterminer la taille minimale de l'échantillon de biopsie valvulaire cardiaque pour les dosages d'amoxicilline et de ceftriaxone ;
- valider la reproductibilité des dosages d'amoxicilline et de ceftriaxone au sein des valves cardiaques.

Modèle animal :

- déterminer le rapport concentration plasmatique/CMI associé au succès clinique pour chaque couple ATB/bactérie.

Données humaines :

- déterminer le rapporte C(plasma)/C(végétation) à l'état d'équilibre, basées sur des valves de patients opérés dans le cadre d'une endocardite infectieuse ;
- déterminer le gradient intra-végétation des concentrations d'ATB à l'état d'équilibre, basé sur des valves de patients opérés dans le cadre d'une endocardite infectieuse ;
- déterminer l'incidence de cristallurie chez les patients traités par des doses élevées d'amoxicilline pour l'EI, selon une administration continue ou discontinue ;
- déterminer la probabilité d'atteinte de l'objectif chez les patients traités par amoxicilline à haute dose pour l'EI selon une administration continue ou discontinue ;
- déterminer les concentrations plasmatiques résiduelles d'amoxicilline sous traitement oral par amoxicilline haute dose.

Dans l'arsenal des outils disponibles pour l'aide à la prescription, les nomogrammes répondent à ce besoin de personnalisation et pourraient apporter une plus-value dans la prise en charge de ces patients.

Plusieurs limites à l'étude NOMOBA peuvent déjà être discutées. Tout d'abord, l'étude NOMOBA n'est pas une étude dite à haut niveau de preuve puisque non interventionnelle, non randomisée. Pour autant, il s'agit d'une étude multicentrique avec un recrutement prévu de patients important et dimensionné pour mettre en évidence une différence en termes d'obtention de concentrations dans la cible.

Le choix d'un design de type quasi-expérimental engendre un plus haut risque de biais de sélection (128), néanmoins le patient ne pouvant accepter ou refuser qu'un médecin utilise ou non un nomogramme ce risque est limité. Des lignes directrices pour améliorer l'analyse des résultats des études quasi-expérimentales ont été développées et seront appliquées lors de l'analyse de l'étude NOMOBA (140).

Le recueil des données est rétrospectif, ce qui engendre *a fortiori* plus d'imprécisions, notamment vis-à-vis du recueil des effets indésirables qui est une donnée difficile à extraire des dossiers médicaux car est souvent sous-déclarée. De plus, de nombreux

facteurs confondants sont présents rendant le diagnostic formel de toxicité complexe. Afin, de pallier cette difficulté de classer un événement comme attribuable ou non aux traitements antibiotiques, nous avons fait le choix de recourir à trois méthodes dont une échelle d'imputabilité (échelle de Naranjo (135)) en plus de l'avis du clinicien en charge du patient et de l'investigateur lors de la relecture du dossier. Enfin, la nécessité d'examen complémentaires et les cofacteurs ayant pu jouer un rôle dans la survenue de l'événement indésirable seront également recherchés.

On note certaines limites inhérentes aux nomogrammes. Les concentrations d'antibiotiques analysés sont des concentrations sériques totales et non des fractions libres. Ces dernières ont donc été calculées en utilisant les données de la littérature. Or, seule la fraction libre d'un antibiotique est active et responsable de l'effet anti-microbien. Certaines molécules telles que la céfazoline ou encore la cloxacilline sont fortement liées aux protéines plasmatiques, 80% et 90 % respectivement. Ainsi, chez des patients présentant une hypoprotéïnémie sévère, l'utilisation de ces nomogrammes pourrait être moins adaptée. Les nomogrammes permettent de prédire une concentration d'ATB plasmatique et non une concentration au sein de la végétation, les données disponibles pour les modélisations ne provenant pas d'analyses de végétations. Pour rappel, ces données proviennent de modèles animaux (119, 120, 123). Comme évoqué précédemment, ces incertitudes sont couvertes par la marge procurée par l'utilisation d'une concentration cible de 4 x CMI. Certains auteurs ont souligné récemment la nécessité de déterminer les concentrations d'antibiotiques obtenues au sein des végétations pour affiner les objectifs de concentration à obtenir (137).

Enfin, l'utilisation de ces nomogrammes s'applique au patient présentant les caractéristiques de la population ayant permis leur élaboration. Il n'existe, par exemple, pas de données suffisantes pour valider leur utilisation sur des patients présentant une hyperclairance rénale ($DFG > 130$ ml/min). La conception de nouveaux algorithmes serait intéressante pour valider leur utilisation chez des patients présentant des valeurs extrêmes du DFG, ou de l'IMC ou encore chez des patients en EER ou sous ECMO d'autant plus que ces caractéristiques concernent souvent des patients de soins critiques. Il est probable que ces patients en tirent un bénéfice encore plus grand étant plus susceptibles de développer des sur ou sous dosages. Aussi, leur emploi doit rester prudent en dehors des critères d'inclusion et en dehors de l'indication pour laquelle ils ont

été conçus. Finalement, l'étude NOMOBA valide non pas les nomogrammes mais leurs conditions d'utilisation.

H. Conclusion

A l'ère de la médecine personnalisée, les nomogrammes constituent des outils simples et prometteurs. Leur utilisation se justifie par la présence fréquente de sous dosages et surdosages au cours des prises en charge des bactériémies à CGP traitées pour endocardite infectieuse, notamment du fait de défaut d'ajustement à la fonction rénale par les cliniciens. L'étude NOMOBA est une première étape de validation de ces nomogrammes mais leur emploi ne doit en aucun cas remplacer le suivi thérapeutique pharmacologique. De nouvelles études sont attendues dans le domaine du STP des anti-infectieux dans l'endocardite infectieuse. Notamment la conception de nomogrammes pour des patients sortant des critères de DFG. Des données de diffusion d'ATB au sein de végétations « humaines » restent à explorer et à confronter aux données de concentrations plasmatiques. Ceci implique notamment, de valider des méthodes de dosage d'ATB et de déterminer des coefficients de diffusion au sein des végétations (137,138).

Une application numérique pour la pratique clinique pourrait être une piste à envisager pour diffuser l'outil. Cette application pourra être modélisée et ajustée en tenant compte des modalités d'utilisation mis en avant au cours du projet NOMOBA.

Ce travail de thèse est le fruit d'une collaboration continue entre le laboratoire de pharmacologie et toxicologie et le service de maladies infectieuses et tropicales du CHU de Nantes.

Ce travail s'inscrit dans une démarche plus globale et participe à l'innovation thérapeutique dans le domaine de l'antibiothérapie.

REFERENCES

1. Madeline P. Les aphorismes cardiologiques de Corvisart recueillis par Laennec. Histoire des sciences médicales. 2002
2. Trousseau A. Clinique médicale de l'hôtel dieu de Paris. Librairie de l'académie impériale de médecine. 1868.
3. Osler W. The Gulstonian lectures, on malignant endocarditis. Br Med J. 1885.
4. De Simone *et al.*. Incidence of Infective Endocarditis due to Viridans Group *Streptococci* Before and After the 2007 American Heart Association's Prevention Guidelines. Mayo Clin Proc. 2015
5. Sy R.W., Kritharides L. Health care exposure and age in infective endocarditis : results of a contemporary population-based profile of 1536 patients in Australia. Eur Heart J 2010 ; 31 : 1890.
6. Murdoch D.R., Corey G.R., Hoen B., *et al.*. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century : the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. Arch Intern Med 2009 ; 169 : 463-73.
7. Selton-Suty C., Célard M., Le Moing V., *et al.*. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis : a 1-year population-based survey. Clin Infect Dis 2012 ; 54 : 1230-9.
8. Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. Lancet 2004 ; 363(9403) : 139-49.
9. Lalani T *et al.*. In-hospital and 1-year mortality in patients undergoing early surgery for prosthetic valve endocarditis. JAMA Intern Med 2013 ;173 :1495–1504.
10. Chu VH, Sexton DJ, Woods CW *et al.*. Repeat infective endocarditis : differentiating relapse from reinfection. Clin Infect Dis 2005 ;41 :406–409.
11. Baumgartner H, Bonhoeffer P, Walma E *et al.*. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). Eur Heart J 2010 ;31 :2915–2957.
12. Knirsch W, Nadal D. Infective endocarditis in congenital heart disease. Eur J Pediatr 2011 ;170 :1111–1127
13. M Revest *et al.*. Epidémiologie de l'endocardite infectieuse en France 2008.
14. Gilbert Habib *et al.*. Cohort profile The ESC-EORP EURO-ENDO (European Infective Endocarditis) registry. European Heart Journal (2019)
15. Heiro M, Helenius H, Kotilainen P *et al.*. Long-term outcome of infective endocarditis : a study on patients surviving over one year after the initial episode treated in a Finnish teaching hospital during 25 years. BMC Infect Dis 2008 ;8 :49. 327.
16. Martinez-Selles M, Munoz P, Bouza E *et al.*. Long-term outcome of infective endocarditis in non-intravenous drug users. Mayo Clin Proc 2008 ;83 :1213–1217. 328.
17. Fernandez-Hidalgo N *et al.*. Immediate and long-term outcome of left-sided infective endocarditis. A 12-year prospective study from a contemporary cohort in a referral hospital. CMI. 2012 ;
18. Widmer E, Que Y-A, Entenza JM, Moreillon P. New concepts in the pathophysiology of infective endocarditis. Curr Infect Dis Rep. 2006 Aug ;8(4) :271–9.
19. Croft LB, Donnino R, Shapiro R, *et al.*. Age-related prevalence of cardiac valvular abnormalities warranting infectious endocarditis prophylaxis. Am J Cardiol 2004, 94 :386–389.

20. J Rosse Fitzgerald *et al.*. The interaction of bacterial pathogens with platelets. *Nature Reviews Microbiology*. 2006.
21. Jérôme Josse, Frédéric Laurent and Alan Diot. Staphylococcal adhesion and host cell invasion : Fibronectin binding and others mecanismes. *Frontiere in microbiologie*. 2017.
22. Radjabaly Mandjee *et al.*. Characteristics of patient with infective endocarditis and no underlying cardiac conditions. *Infectious diseases*. 2022.
23. Craig WA. Antimicrobial resistance issues of the future. *Diagn Microbio Infect Dis* 1996 ;25 :213–7.
24. Thuny F, Beurtheret S, Habib G *et al.*. The timing of surgery influences mortality and morbidity in adults with severe complicated infective endocarditis : a propensity analysis. *Eur Heart J* 2011 ;
25. Anguera I, Miro JM, Guma JR *et al.*. Aorto-cavitary fistulous tract formation in infective endocarditis : clinical and echocardiographic features of 76 cases and risk factors for mortality. *Eur Heart J* 2005 ;26 :288–297. 214.
26. Piper C, Hetzer R, Korfer R, Bergemann R, Horstkotte D. The importance of secondary mitral valve involvement in primary aortic valve endocarditis ; the mitral kissing vegetation. *Eur Heart J* 2002
27. Anguera I, Miro JM, Corey GR *et al.*. Periannular complications in infective endocarditis involving native aortic valves. *Am J Cardiol* 2006
28. Enea Gino Di Domenico *et al.*. Microbial biofilm correlates with an increased antibiotic tolerance and poor therapeutic outcome in infective endocarditis. *BMC microbiology*. 2019.
29. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis : utilization of specific echocardiographic findings: Duke Endocarditis Service. *Am J Med*. 1994 ;96 :200–209.
30. Bayer AS, Ward JI, Ginzton LE, Shapiro SM. Evaluation of new clinical criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Am J Med*. 1994 ;96 :211–219.
31. Hoen B *et al.*. Evaluation of the Duke criteria versus the Beth Israel criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 1995 ;21 :905–909
32. Li JS *et al.*. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000 ;30 :633–638.
33. Fowler VG Jr, Sanders LL, Corey GR *et al.*. Infective endocarditis due to *Staphylococcus aureus* : 59 prospectively identified cases with follow-up. *Clin Infect Dis*. 1999 ;28 :106–114.
34. Fournier PE *et al.*. Modification of the diagnostic criteria proposed by the Duke Endocarditis Service to permit improved diagnosis of Q fever endocarditis. *Am J Med*. 1996 ;100 :629–633.
35. Habib G, Derumeaux G, Luccioni R *et al.*. Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1999 ;33 : 2023–2029.
36. Hill EE, *et al.*. Abscess in infective endocarditis : the value of transesophageal echocardiography and outcome: a 5-year study. *Am Heart J* 2007 ;154 :923–928.
37. Vieira ML, *et al.*. Repeated echocardiographic examinations of patients with suspected infective endocarditis. *Heart* 2004 ;90 :1020–1024.
38. Thuny F *et al.*. Imaging investigations in infective endocarditis : current approach and perspectives. *Arch Cardiovasc Dis* 2013 ;106 :52–62.

39. Sarrazin JF *et al.*. Usefulness of fluorine-18 positron emission tomography/computed tomography for identification of cardiovascular implantable electronic device infections. *J Am Coll Cardiol* 2012 ;59 :1616–1625.
40. Botelho-Nevers E *et al.*. Dramatic reduction in infective endocarditis-related mortality with a management-based approach. *Arch Intern Med* 2009 ;169 :1290–1298.
41. Chirillo F, Scotton P, Olivari Z *et al.*. Impact of a multidisciplinary management strategy on the outcome of patients with native valve infective endocarditis. *Am J Cardiol* 2013 ;112 :1171–1176
42. Raphaël Lecomte *et al.*. Risk-benefit Assessment of Systematic Thoracoabdominalpelvic Computed Tomography in Infective Endocarditis. *CID*. 2019.
43. Habib G, Badano L, Aakhus S *et al.*. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur J Echocardiogr* 2010 ;11 :202–219.
44. Mugge A, Daniel WG, Frank G, Lichtlen PR. Echocardiography in infective endocarditis : reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol* 1989 ;14 : 631–638.
45. Eudailey K, Lewey J, Hahn RT, George I. Aggressive infective endocarditis and the importance of early repeat echocardiographic imaging. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014 ;147 : e26–e28.
46. Tubiana S, Le Moing V. The VIRSTA score, a prediction score to estimate risk of infective endocarditis and determine priority for echocardiography in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Infect*. 2016.
47. Bharath Raj Palraj *et al.*. Predicting Risk of Endocarditis Using a Clinical Tool (PREDICT) : Scoring System to Guide Use of Echocardiography in the Management of *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2015
48. Torgny Sunnerhagen *et al.*. HANDOC : A Handy Score to Determine the Need for Echocardiography in Non- β -Hemolytic Streptococcal Bacteremia. *CID*. 2018.
49. Emilio Bouza , Martha Kestler Patricia Muñoz *et al.*. The NOVA score : a proposal to reduce the need for transesophageal echocardiography in patients with enterococcal bacteremia. *CID*. 2015.
50. Helena Lindberg, Emma Löfström and Magnus Rasmussen. Risk stratification score screening for infective endocarditis in patients with Gram-positive bacteraemia. *Infectious diseases*. 2022.
51. Duval X, lung B, Klein I, *et al.*. Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis : a prospective study. *Ann Intern Med* 2010 ; 152 :497–504, W175.
52. Hess A, Klein I, lung B, *et al.*. Brain MRI findings in neurologically asymptomatic patients with infective endocarditis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013 ; 34 :1579–84.
53. Habib G *et al.*. 2015. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 36:3075–3128.
54. Baddour LM, *et al.*. American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council. 2015. Infective

- endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association.
55. McDanel JS *et al.*. 2017. Comparative effectiveness of cefazolin versus nafcillin or oxacillin for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infections complicated by bacteremia: a nationwide cohort study. *Clin Infect Dis* 65: 100–106.
 56. Bidell MR, Patel N, O'Donnell JN. 2018. Optimal treatment of MSSA bacteremias: a meta-analysis of cefazolin versus antistaphylococcalpenicillins. *J Antimicrob Chemother* 73:2643–2651.
 57. SPILF GPIF. Propositions d'alternatives à l'oxacilline ou la cloxacilline par voie IV chez l'adulte et l'enfant en contexte de rupture de stock. Mise en ligne : 22 février 2016 – actualisé 29 février 2016
 58. Fleming A. On the Antibacterial Action of Cultures of a Penicillium, with Special Reference to their Use in the Isolation of *B. influenzae*. *Br J Exp Pathol.* 1929 ;10 :226–36.
 59. Chain E, Florey HW, Gardner AD, Heatley NG, Jennings MA, Orr-Ewing J, *et al.*. Penicillin as a chemotherapeutic agent. *The Lancet.* 1940 ;236 :226–8.
 60. Abraham EP, Gardner AD, Chain E, Fletcher CM, Gardner AD, Heatley NG, *et al.*. Further observations on penicillin. *Lancet.* 1941 ;238 :177–88. 10.1016/S0140-6736(00)72122-2
 61. Versporten A, Zarb P, Caniaux I, Gros M-F, Drapier N, Miller M, *et al.*. Antimicrobial consumption and resistance in adult hospital inpatients in 53 countries : results of an internetbased global point prevalence survey. *Lancet Glob Health.* 2018 ;6:619–29
 62. Peter Giesbrecht *et al.*. Staphylococcal Cell Wall : Morphogenesis and Fatal Variations in the Presence of Penicillin. *American society of microbiology.* 1998
 63. Cho *et al.*. Beta-lactam antibiotics induce a lethal malfunctioning of the bacterial cell wall synthesis machinery. *Cell.* 2014
 64. Mouton JW, Muller *et al.*. MIC-based dose adjustment: facts and fables. *J Antimicrob Chemother.* 2017.
 65. Francois Jehl, Monique Chomarat, Jacques Tankovic, Alain Gerard. De l'antibiogramme à la prescription. Edition Biomerieux. 2012.
 66. Eucast.org [En ligne]. April 21, 2022. Disponible : https://mic.eucast.org/search/show-registration/4614?back=https://mic.eucast.org/search/?search%255Bmethod%255D%3Dmic%26search%255Bantibiotic%255D%3D27%26search%255Bspecies%255D%3D-1%26search%255Bdisk_content%255D%3D-1%26search%255Blimit%255D%3D50.
 67. S.Bronner, D Levêque, F.Jehl. Les volumes apparents de distribution des antibiotiques : évaluation, intérêt et limites. *Pharmacologie.* 2006
 68. Burckhardt G. Drug transport by Organic Anion Transporters (OATs). *Pharmacology & Therapeutics.* 2012 Oct 1 ;136(1) :106–30.
 69. Nakakariya M, Shimada T, Irokawa M, Maeda T, Tamai I. Identification and species similarity of OATP transporters responsible for hepatic uptake of betalactam antibiotics. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2008.
 70. Samuel Deshayes *et al.*. Neurological Adverse Effects Attributable to b-Lactam Antibiotics: A Literature Review. *Drud saf.* 2017

71. Chow KM, Hui AC, Szeto CC. Neurotoxicity induced by betalactam antibiotics: from bench to bedside. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005 ;24 :649–53.
72. Neuville *et al.*. Ann. Systematic overdosing of oxa and cloxacillin in severe infections treated in ICU : risk factors and side effects *Intensive Care (2017) 7 :34*
73. Lavergne *et al.*. Acute kidney injury during treatment with high dose cloxacillin : a report of 23 cases and literature review. *Int J Antimicrob Agents*. 2018.
74. Rapport d'enquête de pharmacovigilance. Amoxicilline IV & Cristallurie et atteinte rénale. 28/02/2018.
75. Comité technique de pharmacovigilance. Amoxicilline sodique – Amoxicilline sodique/acide clavulanique. Le 12/09/2017
76. ANSM. Rappel du bon usage de l'amoxicilline injectable pour diminuer le risque de cristalluries. 28/02/2018.
77. Wong KM, Chan WK, Chan YH, Li CS. Cefepime-related neurotoxicity in a haemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant*. 1999 ;14 :2265–6.
78. Payne ; Gagnon, Fraser *et al.* Cefepime-induced neurotoxicity: A systematic review. *Crit. Care* 2017, 21, 276
79. Roger, C. ; Louart, B. Beta-Lactams Toxicity in the Intensive Care Unit : An Underestimated Collateral Damage ? *Microorganisms* 2021, 9, 1505.
80. Shah PM, Junghanns W, Stille W. Bactericidal dosie-activity relationships with *E. coli*, *K. pneumoniae* and *Staphylococcus. aureus* (author's transl). *Dtsch Med Wochenschr* 1976 ;101 :325–8.
81. Eagle H, Fleischman R, Musselman AD. The bactericidal action of penicillin in vivo : the participation of the host, and the slow recovery of the surviving organisms. *Ann Intern Med* 1950 ;33 :544–71.
82. Eagle H, Fleischman R, Levy M. On the duration of penicillin action in relation to its concentration in serum. *J Lab Clin Med* 1953 ;41 :122–32
83. Eagle H, Fleischman R, Levy M. “Continuous” vs. “discontinuous” therapy with penicillin. The effect of the interval between injections on the therapeutic efficacy. *N Engl J Med* 1953 ;248 :481–8.
84. Gerber AU, Craig WA, Brugger H-P, Feller C, Vastola AP, Brandel J. Impact of dosing intervals in the activity of gentamicin and ticarcillin against *Pseudomonas aeruginosa*. *J Infect Dis* 1983 ;147 :910–7.
85. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis*. 1998 Jan ;26(1) :1-10.
86. Manduru M, Mihm LB, White RL, Friedrich LV, Flume PA, Bosso JA. In vitro pharmacodynamics of ceftazidime against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997 Sep ;41(9) :2053-6.
87. 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 May ;38(5) :931-6.

88. Tam VH *et al.*. Optimization of meropenem minimum concentration/MIC ratio to suppress in vitro resistance of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 Dec ;49(12) :4920-7
89. M Jamme *et al.*. Amoxicillin crystalluria is associated with acute kidney injury in patients treated for acute infective endocarditis. *Nephrol Dial Transplant.* 2021
90. Craig WA. Interrelationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broad-spectrum cephalosporins. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995 ;22 :89–96.
91. Craig WA, Ebert S, Watanabe Y. Differences in time above MIC required for efficacy of bêta-lactams in animal infection models [abstract 86]. In : Abstracts of the 33rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (San Francisco). Washington, DC : American Society for Microbiology, 1993.
92. Howie V. Eradication of bacterial pathogens from middle ear infections. *Clin Infect Dis* 1992 ;14(suppl 2) : S209–11.
93. Mahipal G Sinnollareddy *et al.*. B-Lactam pharmacokinetics and pharmacodynamics in critically ill patients and strategies for dose optimization: A structured review. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* (2012)
94. McKinnon PS *et al.*. Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration (T>MIC) as predictors of outcome for cefepim and ceftazidime in serious bacterial infections. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2008 ; 31 : 345–51.
95. Ariano RE, Nyhlén A, Donnelly JP, Sitar DS, Harding GK, Zelenitsky SA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in febrile neutropenic patients with bacteremia. *Ann. Pharmacother.* 2005 ; 39 : 32–8
96. Crandon JL, Bulik CC, Kuti JL, Nicolau DP. Clinical Pharmacodynamics of cefepime in patients infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 ;3 :1111-1116.
97. Hodes NJ, Kuti JL, Nicolau DP, *et al.*. Defining clinical exposures of cefepime for gram-negative bloodstream infections that are associated with improved survival. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 ;3 :1401-1410.
98. Tannous E, Lipman S, Tonna A, *et al.*. Time above the MIC of piperacillin-tazobactam as a predictor of outcome in *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 ;8 : e02571-19
99. 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 beta-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients ? *Clin Infect Dis.* 2014 Apr ;58(8) :1072-83.
100. Carlier M *et al.*. Meropenem and piperacillin/tazobactam prescribing in critically ill patients : does augmented renal clearance affect pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment when extended infusions are used ? *Crit Care.* 2013 ;3 : R84
101. Bdulla A *et al.*. Failure of target attainment of beta-lactam antibiotics in critically ill patients and associated risk factors: a two-center prospective study (EXPAT). *Crit Care.* 2020 ;1 :558
102. ANSM. Rappel du bon usage de l'amoxicilline injectable pour diminuer le risque de cristalluries. 28/02/2018.

103. Sinnollareddy MG, *et al.*. beta-lactam pharmacokinetics and pharmacodynamics in critically ill patients and strategies for dose optimization: a structured review. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2012 Jun ;39(6) :489-96.
104. De Waele JJ, Carrette S, Carlier M, *et al.*. Therapeutic drug monitoring-based dose optimisation of piperacillin and meropenem: a randomised controlled trial. *Intensive Care Med.* 2014 ;3 :380-387.
105. Sime FB, Roberts MS, Tiong IS, *et al.*. Can therapeutic drug monitoring optimize exposure to piperacillin in febrile neutropenic patients with haematological malignancies? A randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother.* 2015 ;8 :2369-2375.
106. Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics: Critical interactions of 'bug and drug'. *Nat. Rev. Microbiol.* 2004 ; 2 : 289–300
107. Maire *et al.*. *Bactériologie clinique. 3^{ème} édition du Précis.* 2000.
108. Verdier MC, Tribut O, Tattevin P *et al.*. Assessment of interindividual variability of plasma concentrations after administration of high doses of intravenous amoxicillin or cloxacillin in critically ill patients. *J Chemother Florence Italy* 2011; 23:277–81.
109. Lee YR *et al.*. Continuous Infusion Versus Intermittent Bolus of Beta-Lactams in Critically Ill Patients with Respiratory Infections : A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2018 Apr ;43(2) :155-170.
110. Lal A, Jaoude P, El-Solh AA. Prolonged versus Intermittent Infusion of β -Lactams for the Treatment of Nosocomial Pneumonia: A Meta-Analysis. *Infect Chemother.* 2016 Jun ;48(2) :81-90.
111. Roberts JA *et al.*. Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Metaanalysis of Individual Patient Data from Randomized Trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 Sep 15 ;194(6) :681-91.
112. Mohammad H. Al-Shaer *et al.*. Early therapeutic monitoring of b-lactams and associated therapy outcomes in critically ill patients. *JAC.* 2020
113. Guilhaumou *et al.*. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients- guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société française d'Anesthésie et de Réanimation – SFAR) *Crit Care* 2019
114. Abdulla *et al.*. The effect of therapeutic drug monitoring of beta-lactam and fluoroquinolones on clinical outcome in critically ill patients : the DOLPHIN trial protocol of a multi-centre randomised controlled trial ; *BMC inf disease.* 2020.
115. Eigel P *et al.*. Assays of cephalosporin antibiotics administered prophylactically in open heart surgery. *Infection.* 1978 Jan ;6(1) :23– 8.
116. Bryan CS *et al.*. Comparison of cefamandole and cefazolin during cardiopulmonary bypass. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 1983 Aug ;86(2) :222–5.
117. Pieper R, Henze A, Josefsson K, Magni L, Nord CE. Penetration of Penicillins into Cardiac Valves and Auricles of Patients Undergoing Open-Heart Surgery. *Scandinavian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 1985 Jan ;19(1) :49–53. 161

118. Bergeron MG *et al.*. Concentrations of fusidic acid, cloxacillin, and cefamandole in sera and atrial appendages of patients undergoing cardiac surgery. *Antimicrob Agents Chemother.* 1985 Jun ;27(6) :928–32.
119. McColm AA, Ryan DM. Comparative pharmacokinetics of ceftazidime in fibrin clots and cardiac vegetations in rabbits with *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1985 ;27 :925–7.
120. Cremieux *et al.*. Ceftriaxone diffusion into cardiac fibrin vegetation. Qualitative and quantitative evaluation by autoradiography. *Fundam Clin Pharmacol.* 1989
121. Le Turnier P *et al.*. Tolerability of High-Dose Ceftriaxone in CNS Infections : A Prospective Multicentre Cohort Study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2019
122. Durack, D. T., P. B. Beeson, and R. G. Petersdorf. 1973. Experimental bacterial endocarditis. III. Production and progress of the disease in rabbits. *Br. J. Exp. Pathol.* 54 :142-151.
123. Scheld WM. *et al.*. Therapy of streptococcal endocarditis: correlation of animal model and clinical study. *J Antimicrob Chemother* 1987
124. Sitegrp.fr [En ligne]. Roubaix. Société LVDG. 21/06/2020. Disponible : <http://sitegrp.com/fr/>
125. Rambaud A, Gaborit BJ, Deschanvres C, *et al.*. Development and validation of a dosing nomogram for amoxicillin in infective endocarditis. *JAC.* 2020.
126. Bellouard R, Deschanvres C, Deslandes G, *et al.*. Population Pharmacokinetic Study of Cefazolin Dosage Adaptation in Bacteremia and Infective Endocarditis Based on a Nomogram. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2019; **63**: e00806-19
127. Bellouard R. Development and validation of a dosing nomogram for cloxacillin in infective endocarditis. 2022.
128. Martson *et al.*. How to design a study to evaluate therapeutic drug monitoring in infectious diseases ? *Clinical Microbiology and Infection.* 2021.
129. Pea F *et al.*. Dosing Nomograms for Attaining Optimum Concentrations of Meropenem by Continuous Infusion in Critically Ill Patients with Severe Gram-Negative Infections : a Pharmacokinetics/ Pharmacodynamics-Based Approach *AAC.* 2012
130. Kullar R *et al.*. Prospectively validated dosing nomograms for maximizing the pharmacodynamics of vancomycin administered by continuous infusion in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:1863–7.
131. Wesner AR *et al.*. Prospective trial of a novel nomogram to achieve updated vancomycin trough concentrations. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2013 ;2013 :839456.
132. Wilson WR, Geraci JE. Treatment of streptococcal infective endocarditis. *Am J Med* 1985 ; 78 : 128–37.
133. Tattevin P, Tribut O, Arvieux C *et al.*. Use of high-performance liquid chromatography (HPLC) to monitor b-lactam plasma concentrations during the treatment of endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 2005 ; 11 : 76–9.
134. Clara Flateau *et al.*. Streptococcal and enterococcal endocarditis: time for individualized antibiotherapy? *Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2021.

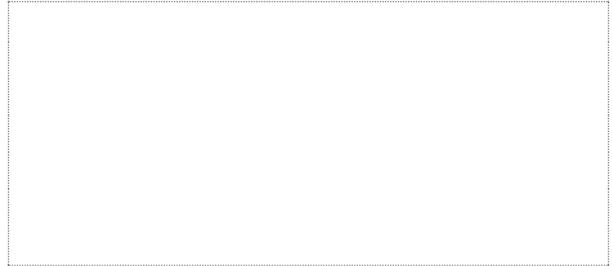
135. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981
136. Iris K. Minichmayr *et al.*. Development of a dosing nomogram for continuous-infusion meropenem in critically ill patients based on a validated population pharmacokinetic model. *J Antimicrob Chemother* 2018 ; 73 : 1330–1339
137. Simone GIULIANO. Comment on : Streptococcal and enterococcal endocarditis : time for individualized antibiotherapy? *Journal of antimicrobial chemotherapy.* JAC. 2022
138. Fleteau *et al.*. Streptococcal and enterococcal endocarditis: time for individualized antibiotherapy? Respond. *Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2022.
139. Spyker DA *et al.*. Pharmacokinetics of amoxicillin: dose dependence after intravenous, oral, and intramuscular administration. *Antimicrob Agents Chemother* 1977; 11:132–41.
140. McAleenan A, Elbers R, Shrier I, Sterne J, Higgins J T development group for the C risk of bias tool for non-randomised studies. Using ROBINS-I to assess risk of bias in non randomised studies of interventions. Abstracts of the Global Evidence Summit, Cape Town, South Africa., *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017;(9 Suppl 1) ; 2017.
141. Garnier AS, Dellamaggiore J, Brilland B *et al.*. High incidence of amoxicillin-induced crystal nephropathy in patients receiving high dose of intravenous amoxicillin. *J Clin Med* 2020 ; 9 : 2022.
142. Vodovar D, Thomas L, Mongardon N *et al.*. Dramatic increase of amoxicillin-induced crystal nephropathy found in a cohort study of french pharmacovigilance centers. *Antimicrob Agents Chemother* 2018 ; 62 : e01630-17
143. Lee S, Song KH, Jung SI, Park WB, Lee SH, Kim YS, *et al.*. Comparative outcomes of cefazolin versus nafcillin for methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a prospective multicentre cohort study in Korea. *Clin Microbiol Infect* 2018 ;24 :152e8.
144. B Lefevre *et al.*. Antistaphylococcal penicillins vs cefazolin in the treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infective endocarditis : a quasi-experimental monocentre study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021 Dec ;40(12) :2605-2616
145. 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* 2014 ;59 :369e75.
146. G. Macheda *et al.* Impact of therapeutic drug monitoring of antibiotics in the management of infective endocarditis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases.* August 2022.

ANNEXES

Etude de l'intérêt de NOMOgrammes d'adaptation posologique *a priori* pour l'amoxicilline, la céfazoline et la cloxacilline dans le traitement des BActériémies à cocci Gram positif traitées à dose visant à traiter une endocardite infectieuse
Etude NOMOBA

Partie retirée pour cause de confidentialité.

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)



Pr Francois Raffi

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)



Dr Paul Le Turnier

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

NOM : DELAUNAY

PRENOM : Clarisse

Titre de Thèse :

Etude NOMOBA : Etude de l'intérêt de NOMOgrammes d'adaptation posologique *a priori* pour l'amoxicilline, la céfazoline et la cloxacilline dans le traitement des BActériémies à cocci Gram positif traitées à dose visant à traiter une endocardite infectieuse.

RESUME (10 lignes)

Les nomogrammes sont des outils mathématiques prédictifs qui permettent de déterminer une posologie individualisée en se basant sur certains critères clinico-biologiques simples afin d'être plus souvent dans la cible thérapeutique - 100 % fT_{4-8x}CMI - et visent à limiter les risques de sur ou de sous dosages. Trois nomogrammes de bêtalactamines (amoxicilline, céfazoline, cloxacilline) dans le traitement des bactériémies et endocardite infectieuse à CGP ont récemment été développés et ont fait l'objet de différentes publications. Dès lors, certaines équipes médicales les utilisent en pratique courante pour la prise en charge de telles infections. L'étude NOMOBA a pour objectif de valider leur utilisation en vie réelle sur une cohorte prospective. Des données d'efficacité, de pronostic et de tolérance seront également évaluées.

MOTS-CLES

Bactériémie, endocardite infectieuse, bêtalactamine, nomogramme, dosage plasmatique