

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2021

N° 2021-19

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES de Maladies Infectieuses et Tropicales

par

Alexis BOURREAU

Né le 10/05/1993 à Châtellerault

Présentée et soutenue publiquement le 22/03/2021

Efficacité et tolérance de la céfazoline en comparaison des pénicillines anti-staphylococciques dans l'endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline

Etude de l'effet inoculum à la céfazoline dans la cohorte nantaise des endocardites à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline

Président : Monsieur le Professeur François RAFFI

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Raphaël LECOMTE

Membres du jury

Président :

Monsieur le Professeur François RAFFI
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Nantes

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Raphaël LECOMTE
Praticien Hospitalier
Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Nantes

Autres membres du Jury :

Monsieur le Professeur David BOUTOILLE
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Nantes

-

Monsieur le Docteur Matthieu GREGOIRE
Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier
Laboratoire de Pharmacologie et Toxicologie, CHU de Nantes

-

Madame le Docteur Jocelyne CAILLON
Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier à la retraite
Laboratoire de Microbiologie, CHU de Nantes

Remerciements

Un grand merci au Docteur Raphaël LECOMTE de m'avoir proposé ce sujet de thèse et de m'avoir accompagné dans toutes les étapes de sa réalisation. Tes conseils m'ont été d'une grande aide, non seulement dans l'élaboration de ce travail, mais aussi pour progresser lors de mon premier passage dans le service au début de mon internat, dans cette spécialité passionnante qui demande de la rigueur et un travail constants.

Merci aux Professeurs RAFFI et BOUTOILLE, qui, en dépit de leur statut et leurs impératifs, savent se rendre disponibles et sont d'une grande bienveillance.

Merci au Docteur Jocelyne CAILLON, qui m'a épaulé dans la réalisation des expérimentations et de la réaction de la deuxième partie de cette thèse, ainsi que pour sa relecture attentive de l'ensemble du manuscrit.

Merci à Mme Virginie LEMABECQUE, qui a donné de son temps et de son énergie pour l'aboutissement de la deuxième partie de ce travail, et qui m'a transmis le savoir et l'envie de la recherche microbiologique.

Merci au Docteur Colin DESCHANVRES, qui, en plus d'être un bourgeois nantais élégant, est également un statisticien hors pair et disponible.

Merci au Dr Matthieu GREGOIRE d'avoir accepté de faire partie de mon jury. J'espère que nous pourrons continuer à travailler ensemble sur de projets futurs (et te battre un jour au baby-foot).

Merci aux Docteurs CAMOU et NISSA pour leur accueil lors de mes passages à Bordeaux.

Merci à toute l'équipe médicale et paramédicale du service de maladies infectieuses du CHU de Nantes, qui m'ont très rapidement mis à l'aise et aidé dans cette spécialité merveilleuse et complexe.

Merci aux professionnels de santé que j'ai croisés lors de mes passages dans les différents stages de mon externat et de mon internat, chacun apportant sa pierre à l'édifice que constitue le statut de médecin.

Merci infiniment à mes parents, qui m'ont apporté leur soutien sans faille au cours de ce long parcours. J'espère leur apporter une fierté comparable à celle que j'ai pour eux et ne jamais oublier les valeurs qu'ils m'ont inculquées.

Merci à ma sœur, malgré ton plus jeune âge tu es déjà une infirmière chevronnée et tu peux être fière de ton parcours.

A tous les gens qui ont croisé ma vie, certains la quittant et d'autres restant présents malgré le temps qui passe et le choix de parcours différents, depuis l'école primaire jusqu'à aujourd'hui. Je suis particulièrement heureux de savoir pouvoir compter sur Clément, Kévin, Julien, amis de longue date et qui j'espère le resteront.

A toute l'équipe de « l'Hotel Dieu », qui fait partie de l'aventure nantaise depuis le début.

A « IBIZA », Guillaume, Valentin, Raphaël, Arnaud, pour tous les gros kiffs qu'on a pu se faire et qu'il reste à venir quand on aura dézingué ce ***** de virus.

A Lucie, mon pilier debut le début de l'internat et qui partage désormais ma vie. Ton soutien indéfectible me permet d'avancer sereinement, j'espère que ceci n'est que le début du reste de notre vie.

Table des matières

Abréviations	7
Partie I : Comparaison de l'efficacité et de la tolérance de la céfazoline par rapport aux pénicillines anti-staphylococciques dans l'endocardite infectieuse à <i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méticilline : une analyse post-hoc d'une cohorte prospective multicentrique française	9
Introduction	9
Définition et bref historique	9
Epidémiologie	9
Les pénicillines anti-staphylococciques	10
La céfazoline	11
Justification de l'étude	13
Matériels et méthodes	15
Design de l'étude et population	15
Exposition	15
Critères de jugement	16
Collection des données et définitions	17
Ethique	18
Analyse statistique	18
Résultats	20
Population	20
Analyse univariée et multivariée	26
Critères de jugement primaire et secondaires	27
Courbes de survie	29
Discussion	30
Revue critique de la littérature sur les données comparant la céfazoline et les pénicillines anti-staphylococciques en termes d'efficacité	30
Revue critique de la littérature sur les données comparant la céfazoline et les pénicillines anti-staphylococciques en termes de tolérance	40

Méta-analyses	44
Analyse critique de nos résultats	47
Conclusion	50
Partie II : Etude de l'effet inoculum à la céfazoline dans la cohorte nantaise des endocardites à <i>S. aureus</i> sensible à méticilline	51
Introduction	51
Histoire de l'effet inoculum de <i>S. aureus</i> vis-à-vis des céphalosporines de première génération : l'exemple de la céphalodirine	51
Céfazoline et effet inoculum <i>in vitro</i>	52
<i>In vivo</i> : modèles animaux	53
<i>In vivo</i> : étude de l'impact clinique de l'effet inoculum chez l'être humain	54
Matériels et méthodes	56
Isolats et tests de sensibilité	56
Définitions de l'effet inoculum et de la sensibilité à la céfazoline	57
Extraction de l'ADN génomique	57
Réalisation de la Polymerase Chain Reaction (PCR)	58
Séquençage et détermination du type de blaZ	59
Données cliniques et critères de jugement	59
Analyse statistique	60
Résultats	61
Prévalence de l'effet inoculum	61
Distribution des différents types de β -lactamases staphylococciques	63
Impact clinique de l'effet inoculum	65
Discussion	68
Conclusion	73
Références.....	74
Article.....	85

Abréviations

(par ordre alphabétique)

ADN : acide désoxyribonucléique

APACHE : acute physiology and chronic health disease classification system

ATCC : american type culture collection

BLAST : basic local alignment search tool

CLSI : clinical and laboratory standards institute

CMB : concentration minimale bactéricide

CMI : concentration minimale inhibitrice

DAI : dispositif automatique implantable

EI : endocardite infectieuse

EICz : effet inoculum à la céfazoline

EUCAST : european committee on antimicrobial susceptibility testing

HCl : chlorure d'hydrogène

HR : hazard ratio

IC : intervalle de confiance

IF : inoculum fort

II : inoculum intermédiaire

IQR : interquartile range

IS : inoculum standard

IV : intraveineux

MG : moyenne géométrique

MH : Mueller-Hinton

NCBI : national center for biotechnology information

ONERBA : observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques

OR : odds-ratio

PAS : pénicilline anti-staphylococcique

PCR : polymerase chain reaction

PLPs : protéines de liaison aux pénicillines

PM : pacemaker

qSOFA : quick sepsis-related organ failure assessment

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

RR : risque relatif

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

SASM : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline

TP : taux de prothrombine

UFC : unités formant colonies

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

Partie I : Comparaison de l'efficacité et de la tolérance de la céfazoline par rapport aux pénicillines anti-staphylococciques dans l'endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline : une analyse post-hoc d'une cohorte prospective multicentrique française

Introduction

Définition et bref historique

L'endocardite infectieuse (EI) est définie comme une infection de l'endocarde, siégeant sur les valves cardiaques et/ou les parois internes du cœur, secondaire à des micro-organismes, le plus souvent des bactéries, rarement des champignons.

Dès le 17^{ème} siècle sont rapportées des descriptions de lésions endocarditiques retrouvées lors de dissections de cadavres humains, mais il faut attendre le 19^{ème} siècle pour qu'une relation entre lésion cardiaque et agent pathogène soit évoquée. Lors de la deuxième moitié du 19^{ème} siècle, notamment sous l'impulsion de Pasteur, les techniques de microbiologie permettent l'identification des micro-organismes observés dans les végétations. Dans le même temps, les travaux d'Osler se concentrent sur les aspects cliniques de l'endocardite, et introduisent la notion de terrains « débilisés » sur lesquels survient préférentiellement cette infection. Alors grevée d'une mort quasi-inéluctable, c'est l'avènement des antibiotiques et de la chirurgie cardiaque au cours du 20^e siècle qui concourent à la guérison des patients (1).

Epidémiologie

Avec une incidence de 3 à 10 cas pour 100 000 habitants dans les pays industrialisés (2–4), ce qui représente environ 1500 cas annuels en France, l'EI reste une pathologie rare. En dépit des progrès concernant la prévention et le traitement de l'EI, ni sa fréquence ni sa mortalité n'ont significativement régressé au cours des vingt dernières années. Cette dernière est estimée à environ 17% en intra-hospitalier et peut atteindre 40% à un an (5,6). Ceci peut notamment s'expliquer par la baisse des valvulopathies post-rhumatismales et l'augmentation des

cardiopathies dégénératives, d'où une population concernée plus âgée et fréquemment comorbide (7).

Staphylococcus aureus s'est progressivement imposé comme la première étiologie infectieuse d'EI, représentant 25 à plus de 30% des micro-organismes impliqués (3,4,6). Il est associé à une mortalité et des événements emboliques plus fréquents que les autres agents infectieux communément rencontrés dans cette pathologie (4,6,8). Malgré le problème de santé publique posé par la proportion importante de souches de *S. aureus* résistantes à la méticilline (SARM), notamment aux Etats-Unis, on observe en France depuis les années 2000 une diminution drastique de leur prévalence, ce qui correspond désormais à environ 14% des souches testées (chiffres du réseau RAISIN en 2018). En ce qui concerne les cohortes endocardites nantaise et bordelaise, 10,9% des isolats de *S. aureus* responsables d'endocardite entre 2013 et 2018 étaient résistants à la méticilline.

Les pénicillines anti-staphylococciques

Les pénicillines anti-staphylococciques disponibles en France sont au nombre de deux : l'oxacilline et la cloxacilline. Elles appartiennent au groupe des pénicillines M, dérivées de la méticilline et sont des antibiotiques semi-synthétiques bactéricides. Elles se lient à des protéines spécifiques, les transpeptidases, qui terminent la liaison des acides aminés reliant les chaînes parallèles des polysaccharides qui composent la paroi cellulaire. L'échec de la terminaison de la paroi entraîne une lyse cellulaire secondaire à l'augmentation de la pression osmotique et l'action des autolysines staphylococciques (9). En raison de leur chaîne latérale, elles résistent à la dégradation par les β -lactamases exocellulaires de classe A de *S. aureus*, supportées par le gène blaZ (10,11), et restent donc actives contre les souches résistantes aux pénicillines du groupe A et G, qui représentent 88% des isolats en France, selon le rapport de l'Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA), en 2017 (12). Leurs caractéristiques pharmacocinétiques sont une demi-vie courte, une liaison aux protéines plasmatiques importante, et une élimination principalement rénale, dans une moindre mesure biliaire. Leur principale différence réside en une meilleure biodisponibilité orale de la cloxacilline par rapport à l'oxacilline (70% vs 40%), cependant cette voie d'administration n'est à ce jour pas recommandée pour les infections compliquées à *S. aureus*, telles que l'endocardite (13). Par définition, elles sont inefficaces sur les souches de SARM, non pas par l'action d'une β -lactamase mais par l'incapacité de se lier aux protéines de liaison aux pénicillines (PLPs).

Ces antibiotiques sont disponibles depuis les années 1960, et possèdent une forte activité *in vitro* sur les souches de *S. aureus* sensibles à la méticilline (SASM) (14), avec des concentrations minimales inhibitrices (CMI) basses. Malgré l'absence d'essais cliniques randomisés, leur utilité clinique est largement admise et les pénicillines anti-staphylococciques demeurent toujours le gold standard de l'antibiothérapie des endocardites à SASM, en accord avec les recommandations européennes et américaines (15,16).

Elles exposent cependant à des effets secondaires, dominés par les réactions d'hypersensibilité et l'insuffisance rénale, pouvant conduire à des arrêts prématurés de traitement. La fréquence de ces interruptions de traitement peut s'élever de 10 à plus de 30% des patients chez qui sont administrées de fortes doses d'oxacilline IV dans le cadre d'infections compliquées à SASM (17–19).

Par ailleurs, des difficultés d'approvisionnement et des ruptures de stock ont été observées en France et dans d'autres pays du monde, rendant l'accès aux pénicillines dérivées de la méticilline parfois impossible.

La céfazoline

La céfazoline est une céphalosporine de première génération (C1G) disponible uniquement par voie intraveineuse découverte à la fin des années 1960 (20). Comme les autres céphalosporines, elle exerce une activité bactéricide temps-dépendante en inhibant la synthèse de la paroi cellulaire. La sensibilité à la céfazoline de *S. aureus* est déduite de celle de l'oxacilline, la détermination spécifique de la CMI pour cette molécule n'étant pas recommandée en routine (21). Elle possède donc le même spectre d'activité sur *S. aureus* que les pénicillines anti-staphylococciques et reste ainsi inactive sur le SARM. Les essais cliniques se rapportant à la céfazoline se limitent à son utilisation en antibioprophylaxie per-opératoire, situation dans laquelle son usage est très répandu (22–24).

Bryant et Alford ont rapporté en 1977 dans le JAMA (Journal of the American Medical Association) deux échecs de traitement d'endocardites à SASM chez des patients sous céfazoline (25), et ont déconseillé dans une lettre au journal en 1978, son utilisation dans cette indication, à cause de CMI et CMB (concentration minimale bactéricide) jugées trop hautes, une faible pénétration dans l'interstitium, et une sensibilité importante aux β -lactamases de *S. aureus* (26). La céfazoline fut qualifiée par Truck en 1992 de « drug for your mother-in-law,

but not for your mother » (27), littéralement « un médicament pour votre belle-mère, mais pas pour votre mère ». Manuel L. Fernandez-Guerrero reprendra cette expression dans le journal CID (Clinical Infectious Disease) en 2005 dans un case-report, relatant que la céfazoline ne devrait pas être utilisée dans l'endocardite à SASM (28).

Pourtant, il a été retrouvé une excellente activité *in vitro* sur les souches de SASM avec des CMI basses (29,30). Son utilisation sur des modèles expérimentaux d'endocardite à SASM a mis en évidence une diminution rapide et persistante de l'inoculum bactérien au sein des végétations, et des taux sériques d'antibiotique élevés (31,32). Enfin, son efficacité chez l'Homme en cas d'infections sévères est rapportée dès 1973 par Reinartz *et al.* (33) et en 1979 par Franson *et al.* (30). Wilson et Geraci suggéraient en 1983 la céfazoline ou la céphalotine comme alternatives aux pénicillines anti-staphylococciques (PAS) dans les endocardites à SASM (34). La littérature référencée entre les années 1980 et le début des années 2000 est pauvre en ce qui concerne le devenir des patients traités par céfazoline dans les bactériémies ou endocardites à SASM. Ce traitement apparaît cependant officiellement dans les recommandations de la société américaine des maladies infectieuses de 2005 en alternative aux PAS dans les endocardites à SASM sur valve native ou prothétique, chez les patients ayant présenté une réaction allergique non anaphylactique aux pénicillines (35). Elle est absente des recommandations européennes de 2009, où la seule alternative aux PAS exposée demeure la vancomycine (36).

Depuis les années 2010, la céfazoline fait l'objet de nombreuses études en alternative aux pénicillines anti-staphylococciques dans les bactériémies à SASM. Ces études, non interventionnelles et pour la grande majorité rétrospectives, mettent en avant la céfazoline comme une alternative crédible aux PAS dans le traitement des bactériémies à SASM (19,37–49). Les données concernant la tolérance tendent à montrer une incidence moindre d'effets secondaires que les PAS, notamment rénaux, conduisant à moins d'arrêts prématurés de traitement (17,19,38,39,41,43,45,47,50). Les principales études seront plus largement abordées dans la discussion.

La céfazoline est ainsi actuellement positionnée comme une alternative aux PAS chez les patients atteints d'une endocardite à SASM avec antécédent d'allergie non anaphylactique aux pénicillines, aussi bien par les sociétés savantes européennes qu'américaines (15,16).

Néanmoins, aucune des études ayant comparé la céfazoline aux PAS ne s'intéressait spécifiquement aux patients présentant une EI et il existe des interrogations quant à une possible

efficacité moindre de la céfazoline dans cette indication. En effet, il est démontré *in vitro* qu'il existe un effet inoculum chez les isolats de SASM possédant des β -lactamases supportées par le gène blaZ. Cet effet inoculum peut conduire à une augmentation importante des CMI à la céfazoline lorsque celle-ci est confrontée à un fort inoculum bactérien, de l'ordre de 5×10^7 unités formant colonies par millilitre (UFC/mL), et pourrait compromettre son efficacité dans l'endocardite infectieuse, pathologie dans laquelle l'inoculum bactérien *in situ* est particulièrement important (10^9 à 10^{11} UFC par gramme de végétation). Cet aspect sera étudié dans la deuxième partie de cette thèse.

Justification de l'étude

Comme relaté précédemment, les PAS restent le traitement de référence dans les EI à SAMS, mais exposent à des effets secondaires pouvant conduire à l'arrêt prématuré du traitement. S'y ajoute l'allergie aux pénicillines, prouvée ou non, rapportée par jusqu'à 10% de la population (51), pouvant influencer sur le choix du traitement initial et/ou définitif administré aux patients ; ainsi que des approvisionnements qui s'avèrent parfois compliqués.

Ces facteurs peuvent amener à la prescription d'antibiothérapies moins efficaces dans le traitement des bactériémies compliquées ou non à SASM. C'est le cas de la vancomycine (52–59), ou des céphalosporines de 3^{ème} génération (37,60), dont l'utilisation en tant que traitement définitif dans cette indication semble associé à une surmortalité. C'est ainsi que Nicholas *et al.*, dans une étude sur 318 patients présentant une bactériémie à SASM, ont rapporté que les patients se disant allergiques à la pénicilline se voyaient recevoir significativement plus souvent de la vancomycine que les non-allergiques (38% vs 11%, $p < 0,01$). Dans cette étude, on observait une mortalité plus importante chez les patients traités par vancomycine que ceux traités par β -lactamines (22,6% vs 7,4% $p < 0,01$), sans toutefois retrouver une association statistique significative entre l'allergie à la pénicilline et la mortalité (61). Mc Danel *et al.* ont retrouvé un taux de mortalité similaire chez les patients ayant reçu un traitement empirique par une β -lactamine par rapport à ceux se voyant administrer de la vancomycine (HR : 1,03 ; IC 95% [0,89-1,20]). Cependant, l'utilisation de la céfazoline ou des PAS comme traitement définitif (après réception de l'antibiogramme) dans les bactériémies à SASM était associée à une baisse significative de la mortalité à 30 jours par rapport à un traitement par vancomycine (HR : 0,57 ; IC 95 % [0,46-0,71]) (52).

En ce qui concerne les céphalosporines de 3^{ème} génération, Carr *et al.* ont retrouvé significativement plus d'échecs chez les patients recevant de la ceftriaxone par rapport à ceux traités par céfazoline (54,5% vs 28,9% ; $p = 0,029$) (60) ; Paul *et al.* ont mis en évidence une surmortalité à 30 jours chez les patients qui s'étaient vu administrer en traitement probabiliste de la ceftriaxone ou du céfotaxime par rapport à ceux traités par céfazoline ou oxacilline (OR : 2,24 ; IC 95% [1,23–4,08]). Il n'était pas retrouvé de différence sur la mortalité à 90 jours entre la céfazoline ou l'oxacilline et les autres β -lactamines (37).

L'association cotrimoxazole-clindamycine, figurant dans les recommandations européennes de 2015, est appuyée par un niveau de preuve limité et n'est pas d'utilisation courante (62).

Enfin, l'utilisation abusive de la daptomycine dans l'endocardite à SASM, traitement efficace, d'administration aisée (une perfusion sur 30 minutes toutes les 24 heures) et bien toléré (63), favorise l'émergence de résistances (64). Sa prescription large pourrait donc compromettre son utilisation alors qu'il s'agit d'une molécule particulièrement intéressante sur le SARM.

Dans ce contexte, il est essentiel de trouver une alternative crédible aux PAS. La céfazoline s'est faite une place dans le traitement des EI à SASM, mais à ce jour aucune étude ne s'est intéressée spécifiquement à son efficacité et sa tolérance dans l'endocardite infectieuse. Sa prescription pourrait être limitée par l'appréhension des praticiens quant au risque d'échec clinique lié à l'effet inoculum, largement démontré *in vitro*.

L'objectif de cette étude était de comparer la céfazoline aux pénicillines anti-staphylococciques (oxacilline et cloxacilline) en termes d'efficacité et de tolérance dans l'endocardite infectieuse à *S. aureus* sensible à la méticilline.

Matériels et méthodes

Design de l'étude et population

Il s'agit d'une analyse post-hoc d'une cohorte prospective de patients pris en charge pour une EI dans les hôpitaux universitaires de Bordeaux et de Nantes entre Janvier 2013 et Décembre 2018. Les patients étaient inclus si le diagnostic d'endocardite infectieuse était retenu en réunion de concertation pluridisciplinaire, que le diagnostic soit possible ou prouvé (critères de l'Université de Duke). Ces réunions multidisciplinaires, les « endocarditis teams » avaient lieu de façon hebdomadaire et étaient constituées d'infectiologues, de bactériologistes, de cardiologues et de chirurgiens cardiaques, comme il est préconisé dans les dernières recommandations européennes en vigueur.

Pour cette étude, tous les patients avec une endocardite à SASM ayant reçu au moins une dose de céfazoline ou de pénicilline anti-staphylococcique étaient inclus. Les patients étaient exclus de l'étude s'ils avaient reçu les deux traitements à l'étude (cefazoline et oxacilline ou cloxacilline) ou si leurs hémocultures étaient positives à plus d'un agent pathogène dans les cinq premiers jours de la prise en charge.

Exposition

La variable d'exposition de l'étude était l'antibiothérapie par céfazoline versus les pénicillines anti-staphylococciques. En accord avec les recommandations internationales, il était préconisé une administration continue intraveineuse à la seringue électronique de 6 à 8 g par jour de céfazoline (ou 75-100 mg/kg) après un bolus de 2 g, et une administration quotidienne continue intraveineuse à la seringue électronique de 150 à 200 mg/kg de PAS après un bolus de 2 g. Les posologies étaient adaptées à la fonction rénale et un monitoring des concentrations sériques d'antibiotique était recommandé chez les insuffisants rénaux et les patients avec des indices de masse corporelle extrêmes (dosages de concentration à l'équilibre en cas d'administration continue et de concentration résiduelle en cas d'administration discontinue). Les concentrations totales à l'équilibre cibles de céfazoline et de PAS visées étaient de 40 à 80 mg/mL (65). En raison du caractère non interventionnel de l'étude, il était laissé à la discrétion des praticiens de suivre ces recommandations et les modalités de prise en charge pouvaient varier d'un service ou d'un centre à l'autre.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la mortalité toutes causes confondues dans les 90 jours après la première hémoculture positive.

Les critères de jugement secondaires étaient la mortalité toutes causes confondues à un an, la chirurgie non planifiée, les événements emboliques sous traitement, la rechute, la durée de bactériémie, la persistance d'une bactériémie sous traitement, la durée du séjour hospitaliser et l'arrêt prématuré de l'antibiothérapie pour effets secondaires.

La chirurgie non planifiée était définie par un remplacement valvulaire secondaire à une atteinte valvulaire liée à l'endocardite, dans les 90 jours après la première hémoculture positive. N'étaient pas inclus les remplacements de dispositifs intracardiaques sans chirurgie valvulaire associée.

Les événements emboliques sous traitement étaient définis, chez des patients cliniquement symptomatiques, par l'apparition de nouvelles lésions confirmées au scanner ou à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) après la mise en route de l'une des antibiothérapies à l'étude. Etaient considérés comme événements emboliques les embolies artérielles, les infarctus pulmonaires, les anévrismes mycotiques, les hémorragies intracrâniennes. N'étaient pas comptabilisés les embolies retrouvés de manière fortuite lors d'une imagerie réalisée de manière systématique dans le bilan d'extension, chez un patient asymptomatique ; ou les événements emboliques survenant chez un patient recevant une antibiothérapie différente de celles étudiées.

La rechute était définie par un nouvel épisode d'EI au même microorganisme avec un antibiogramme identique dans les 90 jours après la fin du traitement.

La durée de bactériémie était l'intervalle entre la date de la première et de la dernière hémoculture positive à SASM collectée.

En s'inspirant de la définition de l'étude de Lopez *et al.* (66), une bactériémie persistante se définissait comme la présence d'hémocultures toujours positives 72 heures après l'initiation du traitement par céfazoline ou PAS.

La durée d'hospitalisation était définie comme le délai entre la première hémoculture positive et la sortie de l'hôpital. Le transfert en établissement de soins de suite et de réadaptation n'était pas considéré comme une poursuite de l'hospitalisation.

L'arrêt prématuré de l'antibiothérapie était défini par une interruption du traitement avant la date prévisionnelle de fin, secondaire à un ou plusieurs effets secondaires attribués au traitement par le clinicien.

Les données de suivi ont été extraites du dossier médical électronique du patient. Si la mortalité sur un an n'était pas disponible, cette donnée était systématiquement recherchée dans les registres des décès de la commune de naissance du patient, conformément à la législation française.

Collection des données et définitions

Le caractère nosocomial de l'infection était défini par l'obtention d'une hémoculture positive plus de 48h après l'admission du patient, selon la définition du Comité Technique des Infections Nosocomiales et des Infections liées aux Soins.

Les comorbidités des patients étaient évaluées à l'aide de l'index de Charlson, basé sur la classification internationale des maladies, et comprenant les antécédents d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque congestive, d'accident vasculaire cérébral, de démence, de maladie pulmonaire chronique, de connectivite, d'ulcère gastroduodénal, d'hémiplégie, d'insuffisance rénale modérée à sévère, de tumeur solide avec ou sans métastase, de leucémie, de lymphome, de maladie hépatique chronique, d'infection au virus d'immunodéficience humaine (VIH) (67).

L'usage de corticoïdes était retenu si la posologie était ≥ 7.5 mg/j d'équivalent prednisone depuis plus de 3 mois.

Les maladies cardiaques prédisposantes comprenaient les cardiopathies à haut risque d'EI du groupe A (prothèse valvulaire mécanique, homogreffe ou bioprothèse, cardiopathie congénitale cyanogène non opérée et dérivation chirurgicale pulmonaire-systémique, antécédent d'endocardite infectieuse) et à moindre risque du groupe B (insuffisance aortique, insuffisance mitrale, rétrécissement aortique, prolapsus de la valve mitrale avec insuffisance mitrale et/ou épaissement valvulaire, bicuspidie aortique, cardiopathie congénitale non cyanogène, cardiomyopathie hypertrophique obstructive).

Les lésions cérébrales associées à l'endocardite incluait les embolies, les abcès et les anévrysmes mycotiques.

Les autres lésions associées à l'endocardite englobaient les embolies et anévrismes mycotiques extra-cérébraux, et les foyers métastatiques septiques (abcès, spondylodiscite).

L'admission en unité de soins intensifs (unité de surveillance continue, réanimation, unité de soins intensifs de cardiologie) était définie par l'admission pour la gestion d'une ou plusieurs défaillances d'organe. Les patients admis pour un bilan pré-opératoire ou une surveillance post-opératoire n'étaient pas inclus dans la définition.

Ethique

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique local. Les patients étaient informés de l'étude mais n'avaient pas à fournir de consentement individuel, conformément aux normes juridiques françaises.

Analyse statistique

En premier lieu, une analyse descriptive a été réalisée en tenant compte des caractéristiques de base, des critères de jugement primaires et secondaires. Les variables continues étaient résumées par leur médiane et leur écart interquartile. Les groupes étaient comparés à l'aide du test t de Student ou du test de Wilcoxon, selon les cas. Les variables catégorielles étaient résumées par leur fréquence et leur pourcentage, et comparées en utilisant le test du χ^2 (Chi2) ou le test exact de Fisher dans le cas de faibles effectifs.

Deuxièmement, un modèle de régression logistique univarié et multivarié a été construit pour déterminer les facteurs associés à la mortalité à 90 jours, en estimant les odds-ratios (ORs) et les intervalles de confiance (ICs) à 95%. Étaient incluses les variables explicatives déjà décrites dans littérature, ou que nous avons jugées cliniquement pertinentes. Ceci comprenait le centre d'inclusion, l'âge, le score de comorbidité de Charlson, la présence d'une prothèse valvulaire, l'atteinte de plusieurs valves, la chirurgie valvulaire, les embolies cérébraux, l'admission en unité de soins intensifs, l'administration concomitante d'un aminoglycoside ou de rifampicine. Aucune donnée n'était manquante dans la base de données multivariées et la colinéarité a été prise en compte pour mesurer les facteurs d'inflation de la variance.

Les critères de jugement secondaires étaient analysés par des tests bivariés en utilisant le test du χ^2 pour les variables catégorielles et le test t de Student pour les variables continues.

Les courbes de Kaplan-Meier étaient construites pour comparer la mortalité entre les deux groupes en fonction du temps sur un an en utilisant le test du log-rank.

Une valeur de p inférieure à 5% était considérée comme indicatrice d'une différence statistique pour toutes les analyses.

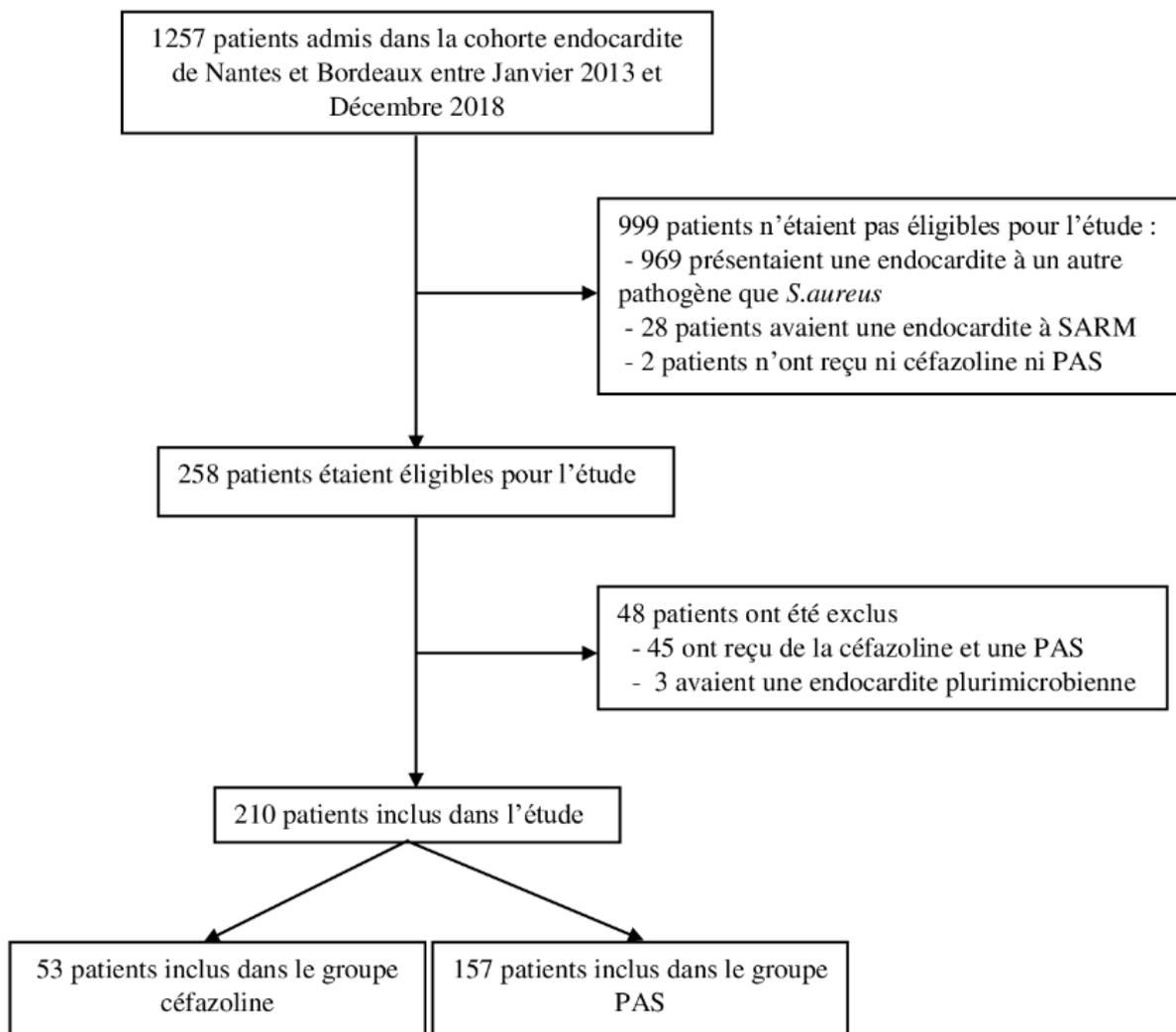
Les analyses statistiques ont été effectuées via le logiciel R (version 3.6.1).

Résultats

Parmi les 1257 patients consécutifs inclus dans la cohorte endocardite des hôpitaux de Nantes et Bordeaux durant la période d'étude, 258 étaient hospitalisés pour une endocardite à SASM et avaient reçu de la céfazoline ou une PAS (**Figure 1**). Quarante-cinq patients ont été exclus car ils avaient reçu les deux traitements à l'étude (**Tableau 1**). Vingt-trois patients avaient vu leur antibiothérapie modifiée d'une PAS vers la céfazoline : 8 (35%) pour effets secondaires, 5 (22%) en raison d'une rupture de stock de PAS, 1 (4%) en raison d'une aggravation sous traitement, et 9 (39%) sur décision d'un infectiologue ou de la RCP endocardite. Vingt-deux patients avaient vu leur antibiothérapie modifiée de la céfazoline vers une PAS : 5 (23%) pour effets indésirables, 4 (18%) en raison d'une aggravation sous traitement, et 13 (59%) après décision médicale, la raison principale étant le fait que la céfazoline n'était pas le traitement de référence dans la pathologie étudiée. Trois patients ont été exclus devant des hémocultures initiales plurimicrobiennes (au cours des cinq premiers jours de prise en charge).

Au total, 210 patients ont donc été inclus dans l'étude, 53 patients (25,2%) dans le groupe céfazoline et 157 patients (74,8%) dans le groupe PAS. Tous les patients ont été analysés pour le critère de jugement principal.

Figure 1 : Flow-Chart



Abréviations : PAS, pénicilline anti-staphylococcique ; SARM, *S.aureus* résistant à la méticilline

Tableau 1 : Indications des changements de régimes d'antibiothérapies, d'une pénicilline anti-staphylococcique vers la céfazoline ou inversement parmi les 45 patients exclus de l'étude pour avoir reçu les deux traitements.

Patients ayant reçu à la fois de la céfazoline et une PAS		
n = 45		
	PAS vers céfazoline	céfazoline vers PAS
	n = 23	n = 22
Effet indésirable	8 (34,8)	5 (22,7)
Aggravation sous traitement	1 (4,3)	4 (18,2)
Rupture de stock	5 (21,7)	0 (0,0)
Décision médicale ^(a)	9 (39,1)	13 (59,1)

Les données sont présentées comme « effectif (pourcentage) »

Abréviations : PAS, pénicilline anti-staphylococcique

^a L'antibiothérapie a été modifiée après avis d'un infectiologue ou après discussion du dossier lors d'une réunion pluridisciplinaire.

Les caractéristiques principales des patients inclus sont résumées dans le **tableau 2**. Cent-six patients (50,5%) inclus provenaient du centre bordelais, et 104 (49,5%) du centre nantais. L'âge médian était de 65 ans (écart interquartile IQR [53-74]), la majorité des patients étant des hommes (72,9%). Le score médian de l'index de comorbidité de Charlson était de 2 (IQR [0-4]). Cent-deux patients (48,6%) avaient une maladie cardiaque prédisposante, et 54 (25,7%) avaient un antécédent de prothèse valvulaire. Sept patients (3,3%) avaient un antécédent d'EI. La grande majorité des patients (93,8%) avaient un diagnostic d'endocardite infectieuse certaine selon les critères de Duke. Les sites les plus fréquemment atteints étaient la valve aortique (42,9), puis la valve mitrale (28,1%), la valve tricuspide (21,4%) et dans de rares cas la valve pulmonaire (1,9%). Une atteinte de plusieurs valves était retrouvée chez 19 (9%) patients. La végétation était la lésion échographique la plus fréquemment retrouvée (73,8%). Des lésions neurologiques associées à l'EI étaient retrouvées chez 84 (40,0%) patients, et dans 63,8% des cas il existait des embolies ou anévrismes mycotiques extra-cérébraux, ou des foyers

septiques métastatiques périphériques. Une admission en soins critiques était nécessaire chez 71 (33,8%) patients, le plus souvent dans le cadre du sepsis. Quarante patients (19%) avaient nécessité un support par amines vasopressives.

Concernant les traitements administrés, 35 patients (66,0%) du groupe céfazoline provenaient de la cohorte bordelaise. La durée médiane globale de traitement par céfazoline ou PAS était de 32,5 jours (IQR [18,5-46]), et ces derniers étaient débutés en médiane deux jours (IQR [1-3]) après la date de la première hémoculture prélevée. Seul un patient avait reçu moins de 48 heures de traitement, et 18 (8,6%) moins de 7 jours. La rifampicine et les aminosides étaient respectivement administrés chez 112 (53,3%) et 164 (78,1%) patients.

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant les données d'âge, de sexe, de comorbidités, de maladie cardiaque prédisposante ou de présence d'une valve prothétique, des sites de l'EI, des lésions échographiques, des lésions extracardiaques associées à l'EI, de délai de mise en route du traitement et de sa durée. Une proportion plus importante de patients dans le groupe PAS (38,2%) avaient été initialement admis en unité de soins critiques par rapport au groupe céfazoline (20,8%, $p = 0,031$). Significativement plus de patients du groupe PAS (83,4%) avaient reçu un traitement par aminoside en comparaison avec le groupe céfazoline (62,3%, $p = 0,002$).

Tableau 2 : Caractéristiques de la population globale étudiée et selon le traitement reçu par céfazoline ou pénicilline anti-staphylococcique.

Caractéristique	Total (n = 210)	Céfazoline (n = 53)	Oxacilline ou Cloxacilline (n = 157)	<i>p</i>
Centre				
Bordeaux	106 (50,5)	35 (66,0)	71 (45,2)	
Nantes	104 (49,5)	18 (34,0)	86 (54,8)	
Age et sexe				
Age, années, médiane [IQR]	65 [53-74]	66 [56-76]	65 [53-73]	0,479
Genre masculin	153 (72,9)	35 (66,0)	118 (75,2)	0,266
Lieu d'acquisition de l'infection				
Communautaire	166 (79,0)	40 (75,5)	126 (80,3)	
Nosocomial ^a	44 (21,0)	13 (24,5)	31 (19,7)	0,586
Comorbidités				
Score de Charlson, médiane [IQR]	2 [0-4]	1 [0-4]	2 [0-4]	0,512
VIH	7 (3,3)	0 (0,0)	7 (4,5)	0,196
Cancer	24 (11,4)	7 (13,2)	17 (10,8)	0,825
Diabète	46 (21,9)	11 (20,8)	35 (22,3)	0,889
Usage de drogue par voie intraveineuse	24 (11,4)	6 (11,3)	18 (11,5)	1,000
Corticothérapie	7 (3,3)	1 (1,9)	6 (3,8)	0,682
Dialyse	5 (2,4)	2 (3,8)	3 (1,9)	0,602
Antécédent d'EI	7 (3,3)	2 (3,8)	5 (3,2)	1,000
Maladie cardiaque prédisposante	102 (48,6)	24 (45,3)	78 (49,7)	0,693
Présence d'une valve prothétique				
Bioprothèse	38 (18,1)	8 (15,1)	30 (19,1)	0,653
Valve mécanique	16 (7,6)	3 (5,7)	13 (8,3)	0,766
Dispositif électronique intra-cardiaque	42 (20,0)	8 (15,0)	34 (21,6)	0,404
Classification de l'EI selon les critères de Duke				
Certaine	197 (93,8)	48 (90,6)	149 (94,9)	0,422
Possible	13 (6,2)	5 (9,4)	8 (5,1)	
Site de l'endocardite				
Aortique	90 (42,9)	21 (39,6)	69 (43,9)	0,697
Mitrale	59 (28,1)	14 (26,4)	45 (28,7)	0,890
Tricuspide	45 (21,4)	11 (20,8)	34 (21,7)	1,000
Pulmonaire	4 (1,9)	0 (0,0)	4 (2,5)	0,574
Atteinte de plusieurs valves	19 (9,0)	3 (5,7)	16 (10,2)	0,414
Atteinte de la sonde de PM ou DAI	17 (8,1)	4 (7,5)	13 (8,3)	1,000

Tableau 2 (suite) : Caractéristiques de la population globale étudiée et selon le traitement reçu par céfazoline ou pénicilline anti-staphylococcique.

Caractéristique	Total (n = 210)	Céfazoline (n = 53)	Oxacilline ou Cloxacilline (n = 157)	p
Lésions échographiques				
Végétation	155 (73,8)	40 (75,5)	115 (73,2)	0,891
Perforation	24 (11,4)	4 (7,5)	20 (12,7)	0,454
Fistule	6 (2,9)	3 (5,7)	3 (1,9)	0,170
Abcès	44 (21,0)	14 (26,4)	30 (19,1)	0,350
Lésions extra-cardiaques associées à l'EI				
Complication neurologique ^b	84 (40,0)	17 (32,1)	67 (42,7)	0,230
Autre atteinte ^c	134 (63,8)	31 (58,5)	103 (65,6)	0,443
Rifampicine	112 (53,3)	26 (49,1)	86 (54,8)	0,574
Aminoside	164 (78,1)	33 (62,3)	131 (83,4)	0,002
Admission en soins critiques ^d	71 (33,8)	11 (20,8)	60 (38,2)	0,031
Sepsis	49 (23,3)	7 (13,2)	42 (26,8)	0,068
Défaillance cardiaque	8 (3,8)	2 (3,8)	6 (3,8)	1,000
Défaillance neurologique	7 (3,3)	0 (0,0)	7 (3,3)	0,196
Défaillance rénale	3 (1,4)	0 (0,0)	3 (1,9)	0,573
Autre ^f	4 (1,9)	2 (3,8)	2 (1,3)	0,265
Nécessité d'un support par amines	40 (19,0)	6 (11,3)	34 (21,7)	0,146
Hémoculture – Traitement, jours, médiane				
[IQR] ^g	2 [1-3]	2 [1-3]	2 [1-3]	0,727
Durée de traitement, jours, médiane [IQR]	32.5 [18.5-46]	32 [16-50]	36 [21-47]	0,594
Durée de traitement < 7 jours	18 (8,6)	7 (13,2)	11 (7,0)	0,267

Les données sont présentées comme « effectif (pourcentage) » sauf mention contraire

Abréviations : VIH, virus d'immunodéficience Humaine ; EI, endocardite infectieuse ; PM, pacemaker ; DAI, défibrillateur automatique implantable

^a Première hémoculture positive récoltée > 48h après l'admission

^b Etaient inclus les embolies, abcès et anévrismes cérébraux

^c Etaient inclus les embolies extra-cérébraux, les foyers septiques métastatiques (abcès, spondylodiscite) et les anévrismes mycotiques

^d Etaient exclus les patients admis pour un bilan pré-opératoire ou une surveillance post-opératoire

^e Dans le groupe céfazoline : un épisode d'embolie pulmonaire et un épisode de coagulation intravasculaire disséminée. Dans le groupe pénicilline anti-staphylococcique : deux épisodes d'embolies pulmonaires

^f Défini par la période entre la première hémoculture positive et l'initiation de l'antibiothérapie, c'est à dire la céfazoline ou une pénicilline anti-staphylococcique.

Parmi les 210 patients inclus, 58 (27,6%) étaient décédés dans les 90 jours : 13/53 (24,5%) dans le groupe céfazoline et 45/157 (28,7%) dans le groupe PAS ($p = 0,561$). Il n'y a pas eu de perdu de vue. A 90 jours, la céfazoline n'était pas associée à une surmortalité par rapport aux PAS en analyse univariée (OR non ajusté : 0,81 ; IC 95% [0,38-1,62] ; $p = 0,561$), alors que l'âge avancé (OR : 1,04 ; IC 95% [1,02-1,06] ; $p < 0,001$), un indice de comorbidité de Charlson élevé (OR : 1,18 ; IC 95% [1,05-1,33] ; $p = 0,006$), la survenue d'embolies cérébraux (OR : 2,54 ; IC 95% [1,37-4,75] ; $p = 0,003$), l'atteinte de plusieurs valves (OR : 3,31 ; IC 95% [1,26-8,81] ; $p = 0,011$) et l'admission en unité de soins critiques (OR : 2,62 ; IC 95 % [1,4-4,92] ; $p = 0,003$) étaient associés à une mortalité plus importante (**Figure 2**).

Après correction des facteurs de confusion potentiels, la mortalité toutes causes confondues n'était pas différente entre les groupes céfazoline et PAS à 90 jours (OR ajusté : 1,2 ; IC 95% [0,49-2,91] ; $p = 0,681$). L'âge (aOR : 1,06 ; IC 95% [1,03-1,09] ; $p = 0,023$), l'indice de comorbidité de Charlson (aOR : 1,18 ; IC 95 % [1,02-1,36] ; $p = 0,023$), la survenue d'embolies cérébraux (aOR : 2,83 ; IC 95% [1,33-6,14] ; $p = 0,007$), et l'admission en unité de soins critiques (aOR : 4,16 ; IC 95% [1,89-9,59] ; $p = 0,001$) étaient significativement prédictifs d'un surrisque de mortalité à 90 jours.

Figure 2 Rapports de côtes bruts et ajustés afin de déterminer les facteurs associés à la mortalité à 90 jours

Mortalité à 90 jours	Non (n=152)	Oui (n=58)	Analyse univariée		Analyse multivariée	
			OR (IC95%)	p	ORa (IC95%)	p
Centre						
Bordeaux	79 (52,0)	27 (46,6)				
Nantes	73 (48,0)	31 (53,4)	0,8 (0,44 – 1,47)	0,483	0,99 (0,46-2,09)	0,971
Age	63,5 [48,8-73]	69,5 [63,3-77,8]	1,04 (1,02 – 1,06)	< 0,001	1,06 (1,03-1,09)	<0,001
Score de Charlson	1 [0-4]	2 [1-5]	1,18 (1,05 – 1,33)	0,006	1,18 (1,02-1,36)	0,023
Prothèse valvulaire						
Non	113 (74,3)	37 (63,8)				
Oui	39 (25,7)	21 (36,2)	1,64 (0,85 – 3,13)	0,132	1,68 (0,75-3,79)	0,204
Chirurgie						
Non	93 (61,2)	40 (69,0)				
Oui	59 (38,8)	18 (31,0)	0,71 (0,37-1,34)	0,297	0,8 (0,34-1,84)	0,601
Emboles cérébraux						
Non	100 (65,8)	25 (43,1)				
Oui	52 (34,2)	33 (56,9)	2,54 (1,37 – 4,75)	0,003	2,83 (1,33-6,14)	0,007
Antibiothérapie						
PAS	112 (73,7)	45 (77,6)				
Céfazoline	40 (26,3)	13 (22,4)	0,81 (0,38 – 1,62)	0,561	1,2 (0,49-2,91)	0,681
Admission en soins critiques						
Non	110 (72,4)	29 (50,0)				
Oui	42 (27,6)	29 (50,0)	2,62 (1,4-4,92)	0,003	4,16 (1,89-9,59)	0,001
Rifampicine						
Non	65 (42,8)	33 (56,9)				
Oui	87 (57,2)	25 (43,1)	0,57 (0,31 – 1,04)	0,068	0,52 (0,24-1,11)	0,094
Aminoside						
Non	65 (42,8)	33 (56,9)				
Oui	87 (57,2)	25 (43,1)	1,28 (0,61-2,83)	0,508	1,25 (0,5-3,23)	0,639
Atteinte de plusieurs valves						
Non	143 (94,1)	48 (82,8)				
Oui	9 (5,9)	10 (17,2)	3,31 (1,26-8,81)	0,011	2,54 (0,81 – 8,26)	0,11

Abréviations : PAS, pénicilline anti-stapylococcique ; OR, odds ratio, ORa : odds ratio ajusté

p < 0,05 était considéré comme statistiquement significatif.

Le modèle multivarié ne présentait aucune donnée manquante. Le résultat principal a été évalué par régression logistique multivariée en estimant les rapports de côtes (OR) et les intervalles de confiance (IC) à 95 %.

Les résultats concernant les critères de jugement secondaires sont détaillés dans le **tableau 3**. Il n'y avait pas de différence dans la proportion de patients subissant une chirurgie valvulaire dans les 90 jours : 19 (35,8%) patients dans le groupe céfazoline contre 58 (39,5%) dans le groupe PAS (p = 0,886). Deux patients (3,7%) avaient développé un événement embolique sous traitement dans le groupe céfazoline, contre 20 (12,7%) dans le groupe PAS (p = 0,073). Aucun patient n'avait rechuté à 90 jours dans le groupe céfazoline contre 4/148 (2,7%) dans le groupe PAS (p = 0,574). La durée médiane de bactériémie sous traitement était similaire dans le groupe céfazoline (3 jours, IQR [1-5]) et le groupe PAS (3 jours, IQR [0-5], p = 0,557). Une bactériémie persistante était retrouvée chez 25,5% (13/51) des patients traités par céfazoline et 29,3% (44/150) des patients traités par PAS (p = 0,729). Les durées médianes de séjour à l'hôpital étaient comparables dans les deux groupes (33,5 jours, IQR [16-52] dans le

groupe céfazoline contre 38 jours, IQR [18-54] dans le groupe PAS, $p = 0,24$). En ce qui concerne les résultats à long terme, la mortalité à un an était de 32,6 % (15/46) dans le groupe céfazoline contre 39,5% (58/147) dans le groupe PAS ($p = 0,508$). L'analyse de survie ne montrait pas de différence entre les deux groupes ($p = 0,29$) (**Figure 3**). Treize patients (8,3%) avaient interrompu leur traitement en raison d'effets secondaires dans le groupe des PAS, aucun dans le groupe céfazoline ($p = 0,042$). La cause la plus fréquente d'arrêt de traitement pour effet indésirable était l'insuffisance rénale dans 7 cas, suivie par les toxidermies dans 3 cas, une ou des cytopénies dans 2 cas et des troubles digestifs dans un cas.

Tableau 3 : Comparaison des critères de jugement associés à la céfazoline et aux pénicillines anti-staphylococciques chez les patients inclus avec une endocardite infectieuse à *S.aureus* sensible à la méticilline

Critère de jugement	Total (n = 210)	Céfazoline (n = 53)	Oxacilline ou Cloxacilline (n = 157)	p
Critère de jugement primaire				
Mortalité toute cause à 90 jours	58 (27,6)	13 (24,5)	45 (28,7)	0,686
Critères de jugement secondaires				
Durée d'hospitalisation ^a , j, médiane [IQR]	36.5 [18-53]	33.5 [16-52]	38 [18-54]	0,240
Chirurgie valvulaire non planifiée à 90 jours ^b	77 (36,7)	19 (35,8)	58 (36,9)	0,886
Embole(s) sous traitement	22 (10,5)	2 (3,8)	20 (12,7)	0,073
Durée de la bactériémie, j, médiane, [IQR]	3 [1-5]	3 [0-5]	3 [1-5]	0,557
Persistance de la bactériémie sous traitement $\geq 72h^c$	57/201 (28,4)	13/51 (25,5)	44/150 (29,3)	0,729
Arrêt prématuré de l'antibiothérapie pour effet secondaire	13 (6,2)	0 (0,0)	13 (8,3)	0,042
Rechute	4/194 (2,1)	0/46 (0,0)	4/148 (2,7)	0,574
Mortalité toute cause à un an	73/194 (37,6)	15/46 (32,6)	58/147 (39,5)	0,508

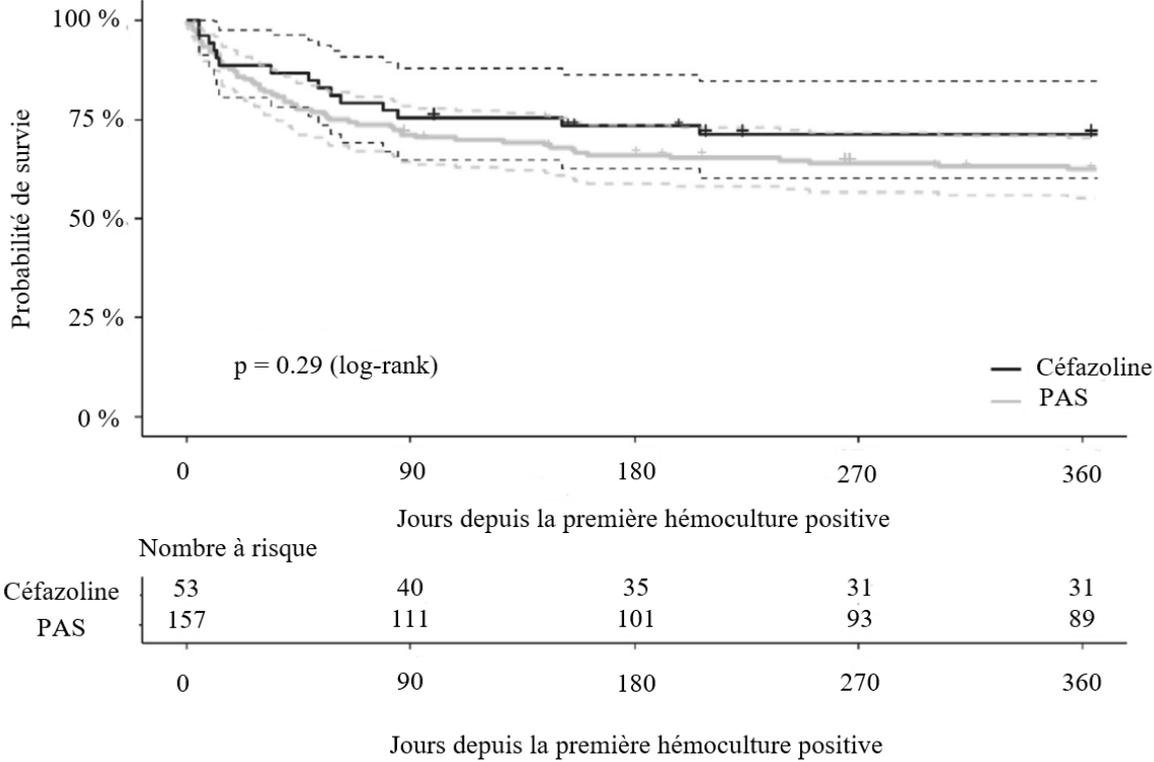
Les données sont présentées comme « effectif (pourcentage) » sauf mention contraire

^a Définie par l'intervalle entre le jour où la première hémoculture positive à SASM était prélevée et le jour de sortie de l'hôpital du patient ou son décès.

^b N'étaient pas inclus les patients ayant subi une ablation de dispositif cardiaque électronique implantable

^c Deux patients n'avaient pas eu de contrôle des hémocultures après 24 heures dans le groupe céfazoline et 7 dans le groupe PAS

Figure 3. Courbe de Kaplan-Meier montrant la survie à un an toutes causes confondues chez 210 patients atteints d'endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline et traités à la céfazoline, en comparaison aux pénicillines anti-staphylococciques. Les données des patients ont été censurées au moment du décès.



Abréviation : PAS, pénicilline anti-staphylococcique

Discussion

Dans notre étude de cohorte observationnelle, nous n'avons pas observé de différence sur la mortalité à 90 jours entre la céfazoline et les PAS dans le traitement des endocardites à SASM, mais les interruptions de traitement pour effets secondaires étaient significativement moins fréquentes avec la céfazoline.

Cette recherche est, à notre connaissance, la première à comparer la céfazoline et les PAS spécifiquement chez les patients atteints d'endocardite infectieuse.

Revue critique de la littérature sur les données comparant la céfazoline et les PAS en termes d'efficacité

Plusieurs études non interventionnelles, rétrospectives, ne mettaient pas en évidence de différence entre la céfazoline et les PAS dans les bactériémies à SASM pour des critères d'échec clinico-biologiques et/ou de mortalité. A ce jour, deux études, dont une prospective, ont retrouvé une mortalité ou un taux d'échec inférieurs chez les patients traités par céfazoline. Les résultats de ces travaux sont synthétisés dans le **tableau 4**.

Paul *et al.*, dans une étude menée en Israël, étaient les premiers à retrouver que la céfazoline (n = 72) en tant que traitement définitif n'était pas associée à une augmentation de la mortalité à 90 jours en comparaison à la cloxacilline (n = 281) (OR : 0,91 ; IC 95% [0,47-1,77]). Cependant, cette étude n'était pas spécialement conçue pour comparer directement la céfazoline et les PAS : les caractéristiques des patients composant les deux groupes n'étaient pas connues et il est donc possible que la cloxacilline ait été utilisée préférentiellement chez les cas les plus graves. De plus, le taux d'infections profondes était faible et seulement 6,5 % des patients présentaient une endocardite dans l'ensemble de la population étudiée (37).

Lee *et al.*, dans leur travail monocentrique sur des patients hospitalisés en Corée du Sud, ont pour la première fois réalisé une étude pour comparer la céfazoline (n = 49) avec la nafcilline (n = 84). Les critères de jugement utilisés étaient le taux d'échec évalué à 4 et 12 semaines, défini par le changement d'antibiothérapie à la discrétion du clinicien en raison de critères d'échec (absence d'amélioration clinique, persistance de la bactériémie, apparition d'un foyer

septique métastatique sous traitement) ; la rechute ou récurrence de la bactériémie pendant la période de suivi et la mortalité attribuable à l'EI. En dépit d'une période d'indisponibilité de la nafcilline, censée limiter le biais de sélection, il était retrouvé dans ce groupe une proportion plus importante de patients présentant une infection profonde telle que l'endocardite (16 % vs 2%), ou une infection métastatique (27% vs 16%). En analyse multivariée, la céfazoline n'était pas associée à un surrisque d'échec de traitement à 4 semaines (aOR : 1,2 ; IC 95% [0,3-4,5] ; p = 0,76) et 12 semaines (aOR : 1,6 ; IC 95% [0,5-5,4] ; p = 0,45), alors que la pneumonie et l'endocardite étaient identifiées comme des facteurs prédictifs d'échec. Les auteurs avaient ensuite réalisé un score de propension incluant 41 patients dans chaque bras, permettant la constitution de deux groupes comparables sur les caractéristiques initiales présentées. Les taux d'échecs à 4 et 12 semaines étaient égaux (4/41, soit 10% à 4 semaines ; et 6/41, soit 15% à 12 semaines dans les deux groupes). Cependant l'incidence faible de ces événements a pu masquer une différence entre les deux groupes par manque de puissance (37).

Li et al. ont réalisé une étude dans deux centres américains afin de comparer la céfazoline (n = 59) et l'oxacilline (n = 34) dans les bactériémies à SASM dites « compliquées », définies par au moins un des éléments suivants : la persistance d'une ou plusieurs hémocultures positives dans les 5 jours suivant le début du traitement, l'existence de foyers métastatiques septiques, la présence de prothèses infectées non retirées dans les 4 jours après la première hémoculture positive, la présence d'une endocardite. Les sujets devaient de plus avoir reçu au moins 10 jours de traitement pour être éligibles à l'étude. Le foyer infectieux primaire était ostéoarticulaire pour 41% des malades (avec significativement plus de patients dans le groupe oxacilline) et une EI pour 18% des patients, avec pour fait intéressant une proportion plus importante dans le groupe céfazoline (24% vs 9%, non significatif). La gravité clinique reflétée par le taux d'admission en unité de soins intensif était relativement faible (11%, proportion plus importante dans le groupe oxacilline) et seulement un patient de chaque groupe avait nécessité un support par amines vasopressives. Les durées médianes de traitements (31 jours pour l'oxacilline et 39 jours pour la céfazoline) ainsi que les posologies utilisées étaient comparables à celles de notre étude. Le critère principal de l'étude était la guérison clinique définie, lors de l'arrêt de l'antibiothérapie, par une résolution de la bactériémie, de la fièvre et des symptômes cliniques. Les auteurs avaient également évalué le taux d'échec global, défini par un des points suivants : la persistance de la bactériémie, la progression de l'infection ou le développement d'un foyer métastatique, la rechute, ou le décès. Les patients traités par céfazoline avaient un taux de guérison clinique similaire à ceux traités par oxacilline (95% vs 88%, p = 0,25), mais

significativement plus d'échec global était retrouvé dans le groupe oxacilline (47% vs 24%, $p = 0,04$). Les facteurs associés à l'échec de traitement étaient la persistance d'une bactériémie ($p = 0,0002$) et l'existence d'un foyer septique d'origine ostéoarticulaire ($p = 0,04$). L'absence d'analyse multivariée malgré la plus grande proportion d'infections ostéoarticulaires dans le groupe oxacilline, l'utilisation de critères composites et la très faible mortalité à 90 jours ($n = 1/93$ soit 1,1%) limitaient la généralisation des résultats (39).

Bai *et al.* ont mené une étude dans six hôpitaux de Toronto, Canada, sur un nombre plus conséquent de patients, comparant la céfazoline ($n = 105$) et la cloxacilline ($n = 249$). Le critère de jugement principal était, comme dans notre étude, la mortalité à 90 jours. Les résultats montraient une tendance à une mortalité inférieure dans le groupe céfazoline, mais cette différence n'était pas significative en analyse multivariée (20% vs 30%, HR : 0,60, IC 95% [0,36-1,01] ; $p = 0,0557$). Les taux de rechute étaient faibles et similaires entre les bras cloxacilline (2%) et céfazoline (6%). Seulement 2 patients dans le groupe céfazoline présentaient une EI contre 30 dans le groupe cloxacilline ($p < 0,01$), ce qui pouvait entraîner un biais, que les auteurs avaient essayé de limiter en réalisant un score de propension ($n = 90$ dans le groupe céfazoline et $n = 90$ dans le groupe cloxacilline) retrouvant des résultats similaires, mais avec seulement 2 patients atteints d'EI dans chaque groupe. La posologie médiane de la céfazoline était basse dans cette étude (3g) et la durée médiane du traitement antibiotique était d'environ 18 jours dans chaque groupe, laissant supposer un nombre important d'infections non compliquées. Enfin, la définition de l'antibiotique prédominant comme étant celui administré pendant $> 50\%$ de la durée de l'antibiothérapie totale laissait supposer un croisement potentiel des traitements à l'étude, constituant un biais de confusion important pour l'interprétation des résultats (40).

Rao *et al.* ont conduit une autre étude dans deux centres de Chicago, Etats-Unis, sur un total de 161 patients ($n = 103$ dans le groupe céfazoline et $n = 58$ dans le groupe oxacilline). Cinquante-deux infections étaient qualifiées de profondes (endocardites infectieuses, arthrites et ostéites, abcès profonds, ostéomyélites, pneumonies ou infections de prothèses vasculaires non résolues), avec une répartition similaire entre la céfazoline et l'oxacilline (respectivement 31% et 34%) et étaient majoritairement représentées par les endocardites infectieuses (56% des infections profondes). Il existait des différences sur les caractéristiques initiales concernant l'origine ethnique, la dysfonction rénale (proportion plus importante dans le groupe céfazoline), le score APACHE (plus élevé dans le groupe céfazoline), la source de l'infection (infections de cathéter central ou de dialyse plus fréquentes dans le groupe céfazoline). En revanche, les

patients traités par oxacilline étaient significativement moins nombreux à avoir obtenu un contrôle de la source d'infection (52% vs 77%, $p = 0,001$). Les patients traités par oxacilline avaient reçu majoritairement des doses de 12 g par jour, pour une durée médiane de 32 jours, alors que les patients traités par céfazoline recevaient 4 g d'antibiothérapie par jour pour une durée médiane de 29 jours. L'échec de traitement était défini par une modification de l'antibiothérapie par le clinicien la jugeant non efficace, et évalué rétrospectivement via le dossier du patient par les auteurs. Il n'était pas mis en évidence de différence sur ce critère entre les deux groupes (5,8 % dans le groupe céfazoline vs 12,1% dans le groupe oxacilline, $p = 0,16$), de plus la mortalité intrahospitalière était non significativement différente (1% vs 5,2%, $p = 0,13$). Fait intéressant, il était noté un taux de guérison similaire chez les patients atteints d'endocardite (13/17, soit 76,5% vs 10/12, soit 83,3%), mais le terme de guérison n'était pas clairement défini. En analyse multivariée, la présence d'une infection profonde, de foyers septiques métastatiques et l'admission en unité de soins critiques étaient prédictifs d'un échec. La généralisation des résultats concernant les patients atteints d'EI était limitée par le faible effectif dans les deux groupes, l'absence d'informations sur les caractéristiques des patients de ce sous-groupe, et de données concernant la mortalité extrahospitalière (41).

Pollet *et al.* ont comparé la mortalité toutes causes confondues à 90 jours entre des patients d'un hôpital de San Francisco qui avaient reçu soit de la céfazoline ($n = 70$), soit de la nafcilline ($n = 30$). Comme dans notre étude, les patients ayant reçu les deux traitements étaient exclus et aucun patient n'a été perdu de vue. Les deux groupes étaient globalement comparables, et on notait une proportion de bactériémies compliquées d'EI de 14% dans le groupe céfazoline ($n = 10$) et 17 % dans le groupe nafcilline ($n = 5$). L'analyse non ajustée a démontré une importante, mais non significative réduction de mortalité à 90 jours chez les patients recevant de la céfazoline (OR non ajusté : 0,38 ; IC 95% [0,10-1,44]). L'analyse multivariée avec score de propension donnait des résultats similaires (aOR : 0,40 ; IC 95% [0,09-1,74]), et des analyses de régression et de sensibilité supplémentaires n'avaient pas non plus mis en évidence de différence significative. Il est possible que les patients les plus graves aient été traités par la nafcilline, comme le montre la différence entre les taux d'admission en unité de soins critiques (27% dans le groupe nafcilline vs 13% dans le groupe céfazoline). De plus, les courtes durées moyennes de bactériémie dans les deux groupes (1,7 jours pour la nafcilline vs 1,3 jours pour la céfazoline) et médianes de traitement (12 jours dans le groupe nafcilline, 20 jours dans le groupe céfazoline) peuvent indiquer des malades globalement moins graves dans cette étude par rapport à la nôtre (42).

Monogue *et al.* ont retrouvé des résultats similaires dans un étude monocentrique réalisée au Texas, Etats-Unis, sur 142 patients (71 dans chaque groupe, céfazoline et nafcilline). Les posologies utilisées pour chaque traitement étaient en accord avec celles recommandées dans les bactériémies à SAMS, et adaptées à la fonction rénale. Il n'était pas mis en évidence de différence entre la céfazoline et la nafcilline concernant les échecs de traitement (8% vs 11%, $p = 0,57$), la récurrence à 90 jours (6% vs 1%, $p = 0,37$), la persistance d'une bactériémie ≥ 72 heures (1% vs 6%, $p = 0,37$) et la mortalité à 30 jours (0% vs 3%, $p = 0,25$). Toutefois, en raison des recommandations qui accordaient un retour à domicile sous céfazoline mais pas sous nafcilline, 24 patients sous nafcilline ont vu leur traitement modifié, dont 15 vers la céfazoline, pour favoriser la sortie d'hospitalisation, ce qui constitue un biais de confusion important. Les médianes de durée de traitement étaient assez courtes (10 jours dans le groupe nafcilline vs 14 jours dans le groupe céfazoline). De plus, les patients du groupe nafcilline étaient plus souvent admis en unité de soins intensifs (32% vs 11%, $p = 0,002$), cependant les auteurs avaient inclu cette donnée dans l'analyse multivariée sans impact sur le résultat mais avec un intervalle de confiance large en ce qui concerne le risque d'échec sous nafcilline (aOR = 1,17, [IC 95% 0,30-4,54]). Enfin, le nombre d'EI était faible, seulement 9 patients au total (43).

L'étude de **Davis *et al.*** sur 27 centres australiens et néozélandais était la première qui disposait d'un effectif de patients très conséquent, avec 792 patients dans le groupe céfazoline et 6520 dans le groupe flucloxacilline. Une analyse dans le sous-groupe des patients atteints d'endocardite ($n = 571$) avait été réalisée. Il était retrouvé une mortalité à 30 jours non significativement différente (5/47 soit 10,6% dans le groupe céfazoline vs 82/442 soit 15,6% dans le groupe flucloxacilline, $p = 0,25$). Après ajustement sur l'âge, le genre, l'hémodialyse et la présence d'un dispositif électronique intracardiaque, il était retrouvé un aOR à 0,49 pour le groupe céfazoline (IC 95% [0,16-1,47]), non significatif. Cette étude, en dépit d'un nombre important de patients, même après sélection de ceux atteints d'EI, souffrait de nombreuses faiblesses. Par exemple, elle incluait à la fois des nourrissons, des enfants, et des adultes et les données concernant les comorbidités des patients étaient extrêmement limitées. Il n'y avait aucune information sur les durées de traitement, les posologies, les antibiothérapies concomitantes, les durées de bactériémies, le délai avant l'introduction des traitements à l'étude, et le contrôle de la source de l'infection. Le manque de données disponibles limitait également la fiabilité et la pertinence de l'analyse multivariée. Enfin, les caractéristiques des patients atteints d'EI n'étaient pas montrées (44).

Miller et al. ont conduit une étude monocentrique dans un hôpital du Colorado, Etats-Unis. Les patients inclus pour l'analyse des critères de jugement liés à l'efficacité devaient avoir reçu l'un des traitements à l'étude pendant au moins $\geq 75\%$ d'une durée minimale de 14 jours d'antibiothérapie intraveineuse. Le critère de jugement principal était le succès clinique défini par la résolution ou l'amélioration des symptômes/signes infectieux, des hémocultures répétées négatives, l'absence de changement d'antibiothérapie pour un échec présumé, et l'absence de rechute de l'infection dans les 30 jours. Les patients inclus dans le groupe céfazoline (n = 50) et dans le groupe nafcilline (n = 40) étaient globalement comparables, en dehors d'un taux plus important d'insuffisance rénale terminale dans le groupe céfazoline et d'une administration concomitante de gentamicine plus fréquente dans le groupe nafcilline. Le taux d'infections qualifiées à haut inoculum (endocardite, abcès profond, ostéomyélite, matériel étranger non retirable) et la durée de traitement intraveineux étaient similaires entre les groupes céfazoline et nafcilline, respectivement 64% vs 63% et 36 vs 37 jours. Le succès clinique était obtenu chez 94% des patients traités par céfazoline contre 83% de ceux traités par nafcilline (p = 0,1). Fait étonnant, malgré un taux d'admission en unité de soins critiques important (44% sur la population totale), la mortalité liée à l'infection était relativement faible, de l'ordre de 8%. Le faible effectif de patients atteints d'endocardite (n = 8 dans chaque groupe) et l'absence d'analyse spécifique rend difficile l'extrapolation sur ce type de malades (45) .

On peut également citer l'étude de **Burrelli et al.**, réalisée aux Etats-Unis afin de comparer la nafcilline (n = 116) et la céfazoline (n = 41), dont les résultats ne sont que peu interprétables, car 83% des patients ayant présenté un échec de traitement étaient des perdus de vue (46).

Enfin, l'étude de **Twilla et al.** est la plus récente en date et a été menée dans des hôpitaux du Tennessee, aux Etats-Unis. Elle comportait 126 patients dans le groupe nafcilline et 151 dans le groupe céfazoline. Les patients étaient inclus s'ils recevaient au moins 3 jours d'un des traitements à l'étude et pendant plus de 50% de la durée totale de l'antibiothérapie. Le critère de jugement principal était l'échec de traitement défini par un des critères suivants : la persistance d'une bactériémie ou l'absence de résolution des symptômes/signes cliniques sous traitement depuis ≥ 10 jours, un changement d'antibiothérapie car jugée non efficace par le clinicien. Etaient également évaluées la mortalité intra-hospitalière et à 90 jours. Il n'était pas retrouvé de différence sur le critère de jugement principal, mais la mortalité intra-hospitalière était inférieure dans le groupe céfazoline (6% vs 15,1%, p = 0,016), cependant la mortalité à 90 jours n'était pas significativement différente. Cette étude présentait plusieurs limites : le

contrôle de la source n'était pas connu, il n'était pas réalisé d'ajustement sur les facteurs de confusion potentiels : par exemple, le qSOFA à l'admission (69) était significativement plus haut dans le groupe nafcilline et les patients plus susceptibles d'avoir une infection profonde. Les modalités et la durée de traitements après sortie de l'hôpital n'étaient pas renseignées. Il n'était par ailleurs pas réalisé d'analyse spécifique sur les patients atteints d'EI (21% dans le groupe nafcilline et 12% dans le groupe céfazoline) (47).

A ce jour, deux études ont mis en évidence une mortalité inférieure chez les patients traités par céfazoline.

Le travail de **Mc Danel *et al.*** était une large étude rétrospective, regroupant 3167 patients de 119 centres américains traités pour une bactériémie à SASM par céfazoline (n = 1163) ou nafcilline/oxacilline (n = 2004). Les patients étaient inclus s'ils avaient reçu l'un des traitements à l'étude comme antibiothérapie dite « définitive », c'est-à-dire adaptée après réception de l'antibiogramme apportant la vérification de la sensibilité des souches à une pénicilline M. Les critères de jugement principaux étaient la mortalité à 30 jours et à 90 jours. Les comorbidités évaluées par le score de Charlson, et la proportion de patients graves, reflétée par le score APACHE III (70) à l'entrée et le taux d'admission en unité de soins critiques, étaient similaires. Significativement plus de patients du groupe céfazoline étaient diabétiques et/ou présentaient une insuffisance rénale terminale et davantage de patients du groupe PAS étaient atteints d'endocardite (7% vs 4%, p = 0,02). Les auteurs retrouvaient une différence significative sur la mortalité à 30 jours (10% vs 15%, p < 0,01) et 90 jours (20% vs 25%, p = 0,01) en faveur de la céfazoline. En analyse multivariée utilisant le modèle de régression de Cox, l'utilisation de la céfazoline ressortait comme un facteur protecteur de mortalité à 30 jours (aHR : 0,63 ; IC 95% [0,51-0,78]) et à 90 jours (aHR : 0,77 ; IC 95% [0,66-0,90]). Les limites concernaient surtout le manque de données sur la durée totale du traitement, le contrôle de la source, et les traitements reçus après la sortie de l'hôpital. De plus, la proportion de patients atteints d'EI était faible bien que numériquement consistante (52 dans le groupe céfazoline et 145 dans le groupe PAS), et il n'était malheureusement pas réalisé d'analyse spécifique dans ce sous-groupe (48).

Ces résultats furent ensuite appuyés par l'étude de *Lee et al.*, seule étude prospective, sur 242 patients inclus et 79 retenus dans un score de propension dans chaque groupe (céfazoline et nafcilline) afin de limiter les biais. Les auteurs retrouvaient un taux d'échec de traitement et une mortalité inférieurs dans le groupe céfazoline par rapport à la nafcilline (respectivement 30,4% vs 49,9%, OR : 0,45 ; IC 95% [0,23-0,86] ; et 2,5% vs 10%, OR : 0,18 ; IC 95% [0,04-0,85]). Après analyse sur les patients les plus graves, définis par un score de SOFA ≥ 2 (71), il n'était pas retrouvé de différence entre les deux groupes sur ces critères (50% d'échec dans le groupe céfazoline vs 61,1% dans le groupe nafcilline (OR : 0,64 ; IC 95% [0,25-1,62], 5,6% de mortalité dans le groupe céfazoline vs 19,4% dans le groupe nafcilline, OR : 0,24 ; IC 95% [0,05-1,27]), mais la population (n = 36 dans chaque groupe) et le nombre d'événements étaient plus restreints (19).

Tableau 4 : Synthèse des études comparant la céfazoline aux pénicillines anti-staphylococciques dans les bactériémies à *S. aureus* sensible à la méticilline

Etude	Pays	Période d'étude	Nombre de centres	Taille de l'échantillon	Design	Traitement(s) comparé(s) à la céfazoline principal	Critère de jugement principal	Résultats sur le critère de jugement principal
Paul <i>et al.</i> 2011	Israël	1988-1994	1	353	Etude de cohorte rétrospective	Cloxacilline	Mortalité toutes causes à 90 jours	32,4% vs 40,3%, p = 0,26 OR : 0,91 ; IC 95% [0,47-1,77]
Lee <i>et al.</i> 2011	Corée du Sud	2004-2009	1	82	Etude de cohorte rétrospective avec score de propension	Naftilline	Echec du traitement à 4 et 12 semaines	A 4 semaines : aOR : 1,2 ; IC 95% [0,3-4,5] A 12 semaines : aOR : 1,6 ; IC 95% [0,5-5,4]
Li <i>et al.</i> 2014	Etats-Unis	2008-2012	2	93	Etude de cohorte rétrospective	Oxacilline	Guérison à la fin du traitement	95% vs 88%, p = 0,25
Bai <i>et al.</i> 2015	Canada	2007-2010	6	354	Etude de cohorte rétrospective avec score de propension	Cloxacilline	Mortalité toutes causes à 90 jours	20% vs 30%, p = 0,07 HR : 0,60 ; IC 95% [0,36-1,01]
Rao <i>et al.</i> 2015	Etats-Unis	2010-2013	2	161	Etude de cohorte rétrospective	Oxacilline	Echec du traitement	5,8% vs 12,1%, p = 0,16 aOR (traitement par oxacilline) : 3,76 ; IC 95% [0,98-14,4]
Pollet <i>et al.</i> 2016	Etats-Unis	2008-2013	1	100	Etude de cohorte rétrospective	Naftilline	Mortalité toutes causes à 90 jours	aOR : 0,40 ; IC 95% [0,09-1,74]
Monogue <i>et al.</i> 2018	Etats-Unis	2011-2014	1	142	Etude de cohorte rétrospective	Naftilline	Echec du traitement	8% vs 11%, p = 0,57 aOR : 1,17 ; IC 95% [0,30-4,54]

Étude	Pays	Période d'étude	Nombre de centres	Taille de l'échantillon	Design	Traitement(s) comparé(s) à la céfazoline	Critère de jugement principal	Résultats sur le critère de jugement principal
Davis <i>et al.</i> 2018	Australie Nouvelle-Zélande	2007-2013	27	7312	Etude de cohorte rétrospective	Fluoxacilline	Mortalité toutes causes à 30 jours	<u>Bactériémies :</u> 10,7% vs 11,2%, p = 0,53 aOR : 0,84 ; IC 95% [0,63- 1,11]
				Endocardites : 571				<u>Endocardites :</u> 10,6% vs 15,6% , p = 0,25 aOR : 0,49 ; IC 95% [0,16-1,47]
Miller <i>et al.</i> 2018	Etats-Unis	2011-2013	1	90	Etude de cohorte rétrospective	Naftilline	Succès clinique	94% vs 83%, p = 0,1
Burreli <i>et al.</i> 2018	Etats-Unis	2009-2015	1	157	Etude de cohorte rétrospective	Naftilline	Echec du traitement	31,7% vs 28,4%, p = 0,69
Twilla <i>et al.</i> 2020	Etats-Unis	2011-2016	?	277	Etude de cohorte rétrospective	Naftilline	Echec du traitement	16,6% vs 20,6%, p = 0,44
Mc Danel <i>et al.</i> 2017	Etats-Unis	2003-2010	119	3167	Etude de cohorte rétrospective	Naftilline Oxacilline	Mortalité toutes causes à 30 et 90 jours	<u>Mortalité à 30 jours :</u> 10% vs 15%, p < 0,01 aHR : 0,63 ; IC 95% [0,51-0,78] <u>Mortalité à 90 jours :</u> 20% vs 25%, p = 0,01 aHR : 0,77 ; IC 95% [0,66-0,90]
Lee <i>et al.</i> 2018	Corée du Sud	2013-2015	10	242	Etude de cohorte prospective avec score de propension	Naftilline	Echec du traitement	<u>Score de propension :</u> 30,4% vs 49,9%, p = 0,015 OR : 0,45 ; IC 95% [0,23-0,86]

Revue critique de la littérature sur les données comparant la céfazoline et les PAS en termes de tolérance

Concernant les données de tolérance, nous retrouvons significativement moins d'effets secondaires conduisant à un arrêt prématuré de traitement dans le groupe céfazoline par rapport au groupe PAS. Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature, résumées dans le **tableau 5**.

Youngster *et al.* ont comparé la tolérance de la céfazoline (n = 119) et de la nafcilline (n = 366) chez des patients dont l'antibiothérapie intraveineuse était poursuivie après la sortie de l'hôpital (domicile, centres de soins de suite et de réadaptation). Bien que l'étude ne fut pas focalisée seulement sur les bactériémies et/ou endocardites, la plupart des patients recevaient une dose journalière de céfazoline de 6g et de nafcilline de 8g, par voie intraveineuse discontinue. Les caractéristiques initiales des patients étaient comparables. Le critère de jugement principal était l'arrêt prématuré de l'antibiothérapie toutes causes confondues, défini par une interruption du traitement avant 80% de la période initiale prévisionnelle. Les effets indésirables attribuables au traitement étaient évalués de manière rétrospective en consultant les dossiers des patients. Une proportion supérieure de patients sous nafcilline avait arrêté prématurément l'antibiothérapie en comparaison avec ceux sous céfazoline (33,8% vs 6,7%, p < 0,001). Davantage de patients du groupe nafcilline avaient développé un rash (13,9 % contre 4,2 %, p = 0,002), un dysfonctionnement rénal (11,4 % contre 3,3 %, p = 0,006) ou des anomalies du bilan hépatique (8,1 % contre 1,6 %, p = 0,01). Le taux global d'effets secondaires pour 1000 patients-jours étaient de 16,9 pour la nafcilline et 4,9 pour la céfazoline (p < 0,001). Les limites de cette étude étaient le recueil rétrospectif des effets secondaires sans analyse des co-facteurs iatrogènes de confusion possibles, un biais potentiel de sélection des patients les plus graves traités par nafcilline (absence de donnée sur la gravité initiale des patients), les difficultés d'évaluer la conformité des modalités d'administration à domicile ou dans des centres moins médicalisés qu'en milieu hospitalier (17) .

Flynt *et al.* ont réalisé une étude rétrospective s'intéressant particulièrement à la sécurité de la nafcilline par rapport à la céfazoline, notamment sur le plan rénal. Leur critère de jugement principal était l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë, définie par l'augmentation de la créatininémie $\geq 0,3$ mg/L ($\geq 26,4$ μ mol/L) en 48 heures par rapport au chiffre de base, ou toute augmentation de 50% du chiffre de créatininémie. Les auteurs avaient défini *a priori* un nombre de 75 patients nécessaires dans chaque groupe afin de détecter une différence de 20%

d'insuffisance rénale aiguë, avec une puissance de 80% et un risque alpha de 0,05. Soixante-huit patients étaient inclus dans le groupe céfazoline et 81 dans le groupe nafcilline. Les patients du groupe nafcilline étaient plus souvent des hommes (58% vs 34%), plus jeunes (54 ans vs 65 ans) et étaient moins susceptibles d'avoir une histoire d'allergie à la pénicilline (7.3% vs 24%). L'EI représentait la source d'infection pour 27% des patients de groupe nafcilline et 16% du groupe céfazoline, sans différence significative. Une insuffisance rénale aiguë était survenue chez 32% des patients traités par nafcilline contre 13% des patients traités par céfazoline ($p = 0,015$). Neuf patients (11%) traités par nafcilline avaient été relayés par céfazoline en raison d'une néphrotoxicité imputable à l'antibiothérapie, contre aucun dans le groupe céfazoline ($p = 0,005$). Après ajustement sur les patients atteints d'EI et le séjour en unité de soins critiques, la nafcilline était un facteur prédictif d'insuffisance rénale aiguë (aOR : 2,74 ; IC 95% [1,1-6,6]). Il n'était pas rapporté dans l'article les posologies des traitements utilisés dans l'étude. La pertinence clinique d'une augmentation $\geq 0,3$ mg/L du chiffre de créatininémie est de plus discutable (50).

D'autres études, présentées précédemment, avaient évalué la tolérance de la céfazoline et des PAS bien qu'il ne s'agît pas de leur objectif principal. Lee *et al.* retrouvaient 17% d'interruption prématurée de traitement dans le groupe nafcilline contre aucune dans le groupe céfazoline ($p = 0,02$) (38), Li *et al.* constataient 30% d'effets secondaires chez les patients traités par céfazoline contre 3% chez ceux traités par nafcilline ($p = 0,0006$), dominés par les perturbations du bilan hépatique (39). Rao *et al.* ne mettaient pas en évidence de différence concernant l'incidence d'effets indésirables sous traitement, rares dans leur étude (7,8% dans le groupe céfazoline vs 3,5% dans le groupe oxacilline, $p = 0,33$) (41). Monogue *et al.* retrouvaient 19,7% d'effets indésirables sous nafcilline contre 7% sous céfazoline ($p = 0,046$), avec significativement plus de néphrotoxicité (16,9 % vs 2,8%, $p = 0,005$) (43), résultats également mis en exergue par Miller *et al.* avec 25,3% de néphrotoxicité dans le groupe nafcilline contre 2% dans le groupe céfazoline ($p < 0,001$), et qui restaient significatifs après ajustement sur l'administration concomitante de gentamicine ($p = 0,014$) (45) ; et par Twilla *et al.* qui mettaient en évidence un taux d'insuffisance rénale aiguë sous nafcilline de 11% contre 4% sous céfazoline ($p = 0,034$) (47). Enfin, Lee *et al.* retrouvaient un taux particulièrement élevé d'arrêt prématuré de traitement pour effets secondaires sous nafcilline (30,4% vs 12,7% des patients analysés dans le score de propension, $p = 0,007$) (19).

Tableau 5 : Comparaison de la sécurité de la céfazoline avec les pénicillines anti-staphylocoques dans les bactériémies à *S. aureus* sensible à la méticilline

Etude	Pays	Période d'étude	Nombre de centres	Taille de l'échantillon	Design	Traitement(s) comparé(s) à la céfazoline	Critère de jugement principal	Résultats sur le critère de jugement principal
Youngster <i>et al.</i> 2014	Etats-Unis	2007-2011	1	485	Etude de cohorte rétrospective	Nafcilline	Arrêt prématuré de l'antibiothérapie	6,7% vs 33,8%, p < 0,001
Flynt <i>et al.</i> 2017	Etats-Unis	2013-2015	4	149	Etude de cohorte rétrospective	Nafcilline	Insuffisance rénale aiguë	13% vs 32%, p = 0,015
Miller <i>et al.</i> 2018	Etats-Unis	2011-2013	1	90	Etude de cohorte rétrospective	Nafcilline	Insuffisance rénale aiguë	2% vs 25,3%, p < 0,001

Autres études ayant comparé la tolérance de la céfazoline et des pénicillines anti-staphylocoques en critère de jugement secondaire

Etude	Pays	Période d'étude	Nombre de centres	Taille de l'échantillon	Design	Traitement(s) comparé(s) à la céfazoline	Critère de jugement secondaire	Résultats sur le critère de jugement secondaire
Lee <i>et al.</i> 2011	Corée du Sud	2004-2009	1	82	Etude de cohorte rétrospective avec score de propension	Nafcilline	Arrêt prématuré de l'antibiothérapie	0% vs 17%, p = 0,02
Li <i>et al.</i> 2014	Etats-Unis	2008-2012	2	93	Etude de cohorte rétrospective	Oxacilline	Effets secondaires	3% vs 30%, p = 0,0006
Rao <i>et al.</i> 2015	Etats-Unis	2010-2013	2	161	Etude de cohorte rétrospective	Oxacilline	Effets secondaires	7,8% vs 3,5%, p = 0,33

Autres études ayant comparé la tolérance de la céfazoline et des pénicillines anti-staphylococciques en critère de jugement secondaire

Étude	Pays	Période d'étude	Nombre de centres	Taille de l'échantillon	Design	Traitement(s) comparé(s) à la céfazoline	Critère de jugement secondaire	Résultats sur le critère de jugement secondaire
Monogue <i>et al.</i> 2018	Etats-Unis	2011-2014	1	142	Etude de cohorte rétrospective	Nafcilline	Effets secondaires	7% vs 19,7%, p = 0,046
Lee <i>et al.</i> 2018	Corée du Sud	2013-2015	10	242	Etude de cohorte prospective avec score de propension	Nafcilline	Arrêt prématuré de l'antibiothérapie	12,7% vs 30,4%, p = 0,007
Twilla <i>et al.</i> 2020	Etats-Unis	2011-2016	?	277	Etude de cohorte rétrospective	Nafcilline	Insuffisance rénale aiguë	4% vs 11%, p = 0,034

Méta-analyses

La céfazoline et les PAS ont fait récemment l'objet de cinq méta-analyses comparant leurs données d'efficacité et de tolérance dans les bactériémies à SASM, dont les résultats sont montrés dans le **tableau 6**.

La méta-analyse de **Bidell *et al.*** comportait 7 études (n = 4391), et suggérait une mortalité moindre à 90 jours dans le groupe céfazoline (OR : 0,63 ; IC 95% [0,41-0,99]), et un risque très inférieur d'arrêt prématuré pour effets secondaires (OR : 0,25 ; IC 95% [0,11-0,56]) (72).

Lee *et al.* ont inclus 9 études (n = 4442) et constaté une réduction nette de la mortalité toutes causes confondues (OR : 0,69 ; IC 95% [0,59-0,81]), et du risque d'effets secondaires à la limite de la significativité (OR : 0,39 ; IC 95% [0,15-1,00],) en faveur de la céfazoline par rapport aux PAS (73).

Shi *et al.* ont, dans une méta-analyse de 10 études (n = 4779), également démontré que la céfazoline était associée à une réduction significative de la mortalité par rapport aux PAS (OR : 0,69 ; IC 95% [0,58-0,82]). En outre, la sécurité de la céfazoline était supérieure aux PAS, notamment en ce qui concerne le risque d'hépatotoxicité (OR : 0,12 ; IC 95% [0,04-0,41]) et de néphrotoxicité (OR : 0,36 ; IC 95% [0,16-0,81]) (74).

La méta-analyse de **Weis *et al.***, qui incluait 14 études (n = 12 859), montrait que l'utilisation de la céfazoline était associée à une mortalité plus faible à 30 jours (RR : 0,70 ; IC 95% [0,54-0,91]), et recensait une néphrotoxicité significativement moindre par rapport aux PAS (RR : 0,36 ; IC 95% [0,21-0,59]). Il n'était pas constaté de différence en termes d'échec ou de rechute (75).

Enfin, **Allen *et al.*** ont examiné 19 études (n = 13 390) et retrouvé une diminution de la mortalité chez les patients traités par céfazoline, avec des résultats qui restaient significatifs après exclusion des études jugées à risque de biais important (OR : 0,75 ; IC 95 [0,59-0,96]). Cette réduction était également observée dans le sous-groupe des infections profondes (OR : 0,48 ; IC 95% [0,32-0,73]) (76).

Cependant, l'hétérogénéité des sources d'infection, l'absence de données sur le contrôle de ces sources (intervention chirurgicale, retrait du cathéter, etc.), sur les modalités d'administration des anti-infectieux, la proportion plus importante de malades plus sévères dans le groupe PAS, et le design des études incluses comportant de nombreux biais potentiels, ne permettaient pas de conclure à une supériorité de la céfazoline avec un bon niveau de preuve. Ces analyses s'accordaient sur l'émission de réserves quant à l'extrapolabilité des résultats aux infections profondes et à haut niveau d'inoculum bactérien, telles que l'endocardite. Seuls Weis *et al.* avaient réalisé une analyse en sous-groupe des patients atteints d'EI, et mis en lumière le peu de données disponibles, ne retrouvant, concernant la mortalité à 90 jours, aucun événement sur seulement 7 patients dans le groupe céfazoline contre 12 événements sur 35 patients dans le PAS (RR : 0,71 ; IC 95% [0,12-4,05]) (75).

Tableau 6 : Synthèse des résultats des méta-analyses comparant la céfazoline et les pénicillines anti-staphylococciques dans les bactériémies à *S. aureus* sensible à la méticilline

Meta-analyse	Nombre d'études incluses	Critères de jugement	Résultats
Bidell <i>et al.</i> 2018	7	Mortalité toutes causes à 90 jours	OR : 0,63 ; IC 95% [0,41-0,99]
	5	Echec clinique	OR : 0,85 ; IC 95% [0,41-1,76]
	3	Arrêt de traitement pour effets secondaires	OR : 0,25 ; IC 95% [0,11-0,56]
Lee <i>et al.</i> 2018	9	Mortalité	OR : 0,69 ; IC 95% [0,59-0,81]
	5	Effets secondaires	OR : 0,39 ; IC 95% [0,15-1,00]
Shi <i>et al.</i> 2018	5	Echec clinique	OR : 0,56 ; IC 95% [0,37-0,85]
	8	Rechute de la bactériémie	OR : 1,12 ; IC 95% [0,94-1,34]
	5	Effets secondaires	OR : 0,37 ; IC 95% [0,10-1,41]
	4	Hépatotoxicité	OR : 0,12 ; IC 95% [0,04-0,41]
	3	Néphrotoxicité	OR : 0,36 ; IC 95% [0,16-0,81]
	5	Anaphylaxie	OR : 0,91 ; IC 95% [0,36-2,99]
	4	Hématotoxicité	OR : 0,56 ; IC 95% [0,17-1,88]
	3	Arrêt de traitement pour effets secondaires	OR : 0,24 ; IC 95% [0,12-0,48]
Weis <i>et al.</i> 2019	7	Mortalité toutes causes à 90 jours	RR : 0,71 ; IC 95% [0,50-1,02]
	10	Mortalité toutes causes à 30 jours	RR : 0,70 ; IC 95% [0,54-0,91]
	10	Echec de traitement	RR : 0,84 ; IC 95% [0,59-1,18]
	6	Néphrotoxicité	RR : 0,36 ; IC 95% [0,21-0,59]
	3	Mortalité à 90 jours, patients atteints d'endocardite	RR : 0,71 ; IC 95% [0,12-4,05]
	6	Mortalité à 30 jours, patients atteints d'endocardite	RR : 0,71 ; IC 95% [0,37-1,34]
	3	Mortalité à 90 jours, patients avec abcès	RR : 1,17 ; IC 95% [0,30-4,63]
	6	Mortalité à 30 jours, patients avec abcès	RR : 0,76 ; IC 95% [0,25-2,28]
Allen <i>et al.</i> 2019	15	Mortalité toutes causes	OR : 0,75 ; IC 95% [0,59-0,96]
	10	Mortalité toutes causes, infections profondes	OR : 0,48 ; IC 95% [0,32-0,73]

Analyse critique de nos résultats

Notre étude apporte ainsi un début de réponse aux interrogations concernant l'utilisation de la céfazoline dans l'EI à SASM, en ne retrouvant pas de différence significative sur la mortalité à 90 jours des patients traités par céfazoline ou par oxacilline/cloxacilline et un taux significativement inférieur d'arrêt prématuré de traitement pour effets secondaires. Les patients étaient inclus de manière prospective dans la cohorte et la grande majorité avait un diagnostic certain d'EI après discussion des dossiers en concertation pluridisciplinaire. Ces réunions permettaient également un « *stewardship* » renforcé considérant les modalités de prescription des antibiothérapies et les décisions thérapeutiques, notamment chirurgicales, les plus proches des recommandations en vigueur.

Les caractéristiques échographiques, la sévérité clinique des patients, la mise en évidence de foyers secondaires, la nécessité d'une chirurgie valvulaire et la durée totale du traitement étaient renseignés, permettant une analyse comparative de qualité entre les groupes.

Le choix de la mortalité à 90 jours comme critère de jugement principal, critère « dur », cliniquement pertinent et dont l'évaluation était possible chez tous les patients de l'étude (absence de perdu de vue) permettaient de limiter le biais de classement. Ce biais était inhérent à toutes les études qui utilisaient comme critère de jugement principal un critère composite lié à l'échec du traitement, qui se composait souvent de variables d'importance clinique très différente (par exemple, la défervescence thermique et le décès) dont l'analyse rétrospective laissée à l'appréciation du/des évaluateurs exposait à un fort risque de biais d'évaluation.

L'exclusion des patients ayant reçu les deux traitements à l'étude, et la réalisation d'une analyse multivariée limitaient les risques de biais de confusion. De plus, le taux de mortalité global, et la mise en évidence de l'âge, de l'indice de comorbidité de Charlson, de la présence d'embolies cérébraux et de l'admission en soins critiques comme facteurs grevant le pronostic des patients, étaient en accord avec la littérature (77). Contrairement à l'étude de Lopez *et al.*, qui retrouvaient une association entre la persistance d'hémocultures positives $\geq 48-72$ h et la mortalité hospitalière (OR : 2,1 ; IC 95% [1,2–3,6]) (66), nous n'avons pas inclus cette donnée dans l'analyse multivariée car il n'était pas retrouvé d'impact sur la mortalité à 90 jours en analyse univariée. La chirurgie valvulaire, démontrée comme facteur protecteur dans la littérature (4,6), ne ressortait pas comme tel dans notre étude, possiblement par manque de puissance.

Fait intéressant, parmi les patients exclus pour avoir reçu les deux traitements à l'étude, deux patients avaient eu leur antibiothérapie par céfazoline modifiée par une pénicilline anti-staphylococcique en raison d'une chute du taux de prothrombine (TP), sans manifestation hémorragique. Gay *et al.* ont rapporté le cas d'un patient hospitalisé dans le cadre d'une ostéite calcanéenne droite compliquée d'une endocardite infectieuse sur sondes de pacemaker, traité par céfazoline IV. Il avait été constaté à J7 de traitement un effondrement du TP avec apparition d'un saignement actif au niveau du site de l'ostéite. L'administration de vitamine K avait permis la normalisation du TP et des facteurs de coagulation vitamino-K dépendants (78). Angles *et al.* ont observé quatre cas d'hypoprothrombinémie associée à des hémorragies per-opératoires sévères, dont deux fatales, chez des patients traités par de fortes doses de céfazoline pour une endocardite infectieuse (79). L'hypothèse physiopathologique de la chute du TP est l'inhibition de la vitamine K époxyde réductase et/ou de la gamma-glutamyl-carboxylase par le groupe 2-méthyl-1,2,3-thiadiazol-5-thiol de la céfazoline (80,81). Il est désormais recommandé par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) une surveillance du TP chez les patients à risque, avec supplémentation en vitamine K sous traitement si nécessaire (82).

Notre travail présente certaines limites. Premièrement, les patients du groupe PAS étaient plus souvent admis en unité de soins critiques pour des défaillances d'organes que les patients sous céfazoline (38,2% vs 20,8%, $p = 0,031$), ce qui pouvait entraîner un biais de confusion sur la comparaison du critère de jugement principal. Ce biais, fréquent dans les autres études comparant ces deux traitements, n'était pas compensé par la période de pénurie des pénicillines anti-staphylococciques.

Concernant les autres critères initiaux, en dépit d'une comparabilité statistique non significativement différente entre les deux groupes et la réalisation d'une analyse multivariée sur des facteurs connus de la littérature ou jugés pertinents, les caractères non randomisé et rétrospectif de l'étude exposaient à l'omission d'autres facteurs de confusion potentiels. Nous n'avons par exemple pas répertorié les antibiothérapies probabilistes administrées chez les patients, qui peuvent influencer le risque de mortalité ultérieure (37).

Malgré l'existence de recommandations officielles des sociétés savantes et le traitement de chaque dossier en réunion multidisciplinaire, le design observationnel de l'étude ne permettait pas de standardiser avec certitude les prises en charges des patients, notamment en

ce qui concernait les modes d'administration et posologies d'anti-infectieux, ou les indications chirurgicales.

L'étude comportait de plus un nombre limité de patients, notamment dans le groupe céfazoline, la taille de l'échantillon étant donc peut être trop restreinte pour détecter une différence sur le critère de jugement principal. Dans l'hypothèse d'une mortalité à 90 jours de 30% dans le groupe PAS, il aurait fallu inclure 293 patients dans chaque groupe pour détecter une diminution de 10% de la mortalité dans groupe céfazoline avec une puissance de 80% et un risque alpha de 5%. Ce manque de puissance était illustré par un intervalle de confiance large dans l'analyse univariée (IC 95% [0,38-1,62]). Ce faible nombre de patients dans le groupe céfazoline peut être expliqué par le fait que cet antibiotique n'est pas positionné à ce jour comme traitement de premier choix dans l'EI et sa place en alternative n'est officialisée dans les recommandations européennes que depuis 2015 (16). Nous avons de plus décidé d'exclure les patients ayant reçu comme traitement principal la céfazoline qui s'étaient vus administrer précédemment une PAS, afin de limiter les biais, au détriment d'une réduction importante de l'effectif dans ce groupe.

La majorité des patients du groupe céfazoline provenaient du centre bordelais, ce qui pouvait entraîner un biais lié à des pratiques institutionnelles potentiellement différentes.

Enfin, concernant les données de tolérance, les proportions significativement plus importantes de patients admis en unité de soins critiques et ayant reçu un traitement concomitant par aminoglycoside dans le groupe PAS entraînaient un surrisque d'effets secondaires dans ce groupe, notamment sur le plan rénal.

Conclusion

De larges études prospectives, ou mieux des essais randomisés spécialement conçus pour étudier l'efficacité et la sécurité de la céfazoline et des pénicillines anti-staphylococciques dans l'EI, sont nécessaires pour généraliser son utilisation dans cette indication. Le premier essai randomisé, contrôlé, multicentrique, en ouvert, comparant l'efficacité et la sécurité de la céfazoline par rapport à la cloxacilline dans les bactériémies à SASM, dénommé « CloCeBa » (83), est actuellement en cours de recrutement (sur une période prévisionnelle de quatre ans entre 2018 et 2022) et permettra d'apporter un début de réponse à ces interrogations avec un niveau de preuve élevé. Bien que cet essai soit conçu pour l'étude des bactériémies et non spécifiquement des EI, leur présence ne constitue pas un critère d'exclusion et il est probable que des analyses seront effectués dans ce sous-groupe. La réalisation d'un essai randomisé spécialement conçu pour comparer la céfazoline et les PAS dans l'endocardite infectieuse s'avère malheureusement peu probable, car en dépit de sa gravité, cette maladie reste rare. Cependant, ce sujet reste plébiscité au regard de la littérature foisonnante de ces dix dernières années, et devant des données de sécurité qui semblent plus favorables pour la céfazoline et une mortalité possiblement moindre dans les bactériémies, il est probable que des études ultérieures viendront poursuivre le travail que nous avons effectué concernant l'endocardite infectieuse.

PARTIE II : Etude de l'effet inoculum à la céfazoline dans la cohorte nantaise des endocardites à *S. aureus* sensible à méticilline

Introduction

Histoire de l'effet inoculum de *S. aureus* vis-à-vis des céphalosporines de première génération : l'exemple de la céphalodirine

Avant que la céfazoline ne soit synthétisée, des études s'étaient intéressées à l'action *in vitro* des céphalosporines vis-à-vis de *S. aureus*. Benner *et al.* avaient étudié dès 1965 des souches de *S. aureus* possédant une pénicillinase inactivant la pénicilline G. Confrontés à un inoculum faible (10^4 UFC/mL), tous les isolats testés étaient sensibles à la céphalotine et à la céphalodirine ; mais lors de l'utilisation d'un inoculum bactérien important (5×10^7 UFC/mL), cinquante pourcent voyaient la CMI de la céphalodirine augmenter de façon considérable, alors que la céphalotine semblait épargnée. Ces deux antibiotiques avaient également été testés sur des souches dénuées de pénicillinase, et il n'était pas retrouvé d'augmentation des CMI de la céphalodirine en fonction de l'inoculum bactérien. C'est ainsi que les auteurs suggéraient que les résultats retrouvés pouvaient donc être en lien avec l'action des pénicillinases staphylococciques. Le mécanisme avancé était une inactivation de l'antibiotique par hydrolyse du cycle β -lactame de la céphalodirine par les pénicillinases. Ils concluaient de plus à un mécanisme différent de celui conférant une résistance à la méticilline, cette dernière demeurant stable vis-à-vis de ces β -lactamases dans des études antérieures. Enfin, l'action d'une céphalosporinase sécrétée par *S. aureus*, suggérée auparavant, était remise en cause (84,85). Ces résultats furent également mis en avant dans un autre travail qui concluait à une moindre sensibilité de la céphaloridine à la destruction par les pénicillinases que la pénicilline G, mais une stabilité moins importante que la méticilline ou la cloxacilline vis-à-vis de l'action de ces enzymes (86). En 1966, il était rapporté un échec de traitement chez un patient atteint d'endocardite à *S. aureus* traité par céphaloridine, en dépit d'une sensibilité retrouvée à cette molécule dans des conditions standard. La souche, ensuite testée avec un inoculum bactérien plus important, montrait une CMI multipliée d'un facteur ≥ 30 et une perte de la bactéricidie. Il était ainsi avancé une corrélation entre effet inoculum *in vitro* et échec de traitement *in vivo* dans une pathologie à forte densité bactérienne. L'utilisation de la céphaloridine en

monothérapie a été par la suite déconseillée pour le traitement des infections à souches de *S. aureus* « hospitalières », accusées d'être plus susceptibles à l'effet inoculum (87) et il a été recommandé par certaines autorités que la céphaloridine ne soit pas utilisée dans le traitement des infections staphylococciques graves lorsque la sensibilité de la souche infectante n'avait pu être établie de manière fiable *in vitro* (88).

Céfazoline et effet inoculum in vitro

Découverte à la fin des années 1960, la céfazoline fut décrite comme ayant une activité contre les bactéries à Gram positif comparable aux principales céphalosporines disponibles, la céphalotine et la céphaloridine. Au regard des résultats précédemment mis en évidence avec la céphaloridine concernant sa susceptibilité à l'hydrolyse par les pénicillinases staphylococciques, la céfazoline, ainsi que d'autres céphalosporines synthétisées durant la même période, ont largement été étudiées sur cet aspect. Il a rapidement été mis en évidence que la céfazoline était, *in vitro*, susceptible à l'inactivation par les souches de *S. aureus* produisant des pénicillinases, dans une mesure au moins aussi importante que les autres céphalosporines de première génération étudiées, tout en confortant le fait que la méticilline et la nafcilline restaient quant à elles stables (89–91). Par exemple, Sabath *et al.* retrouvaient que 34% des 118 souches testées voyaient leur CMI multipliée par 16 ou davantage au contact d'un inoculum bactérien important (89).

Parmi les études récentes sur le sujet, toutes ont conforté l'existence d'un effet inoculum à la céfazoline sur les souches de *S. aureus* produisant une β -lactamase (92–102). Actuellement, la prévalence du gène blaZ chez les souches de *S. aureus* est importante, pouvant atteindre 92 % dans les études réalisées en Corée du Sud, et est comprise entre 70 et 80% dans les enquêtes basées aux Etats-Unis. En France, la production d'une β -lactamase par *S. aureus* est estimée à 88% d'après le rapport de l'ONERBA de 2017.

Sur la base des collections d'isolats qui ont été étudiés, la prévalence de l'effet de l'inoculum à la céfazoline variait fortement entre les études, comprise entre 11 % et 58 % des souches. Les résultats divergeaient d'un pays à l'autre, mais également au sein d'un même pays, avec par exemple une prévalence d'effet inoculum allant de 11% à 58% pour quatre études sud-coréennes (92,96–98).

En raison de l'hétérogénéité des résultats observés concernant l'effet inoculum à la céfazoline selon les souches de *S. aureus* produisant une pénicillinase, de nombreux auteurs ont fait la distinction entre quatre β -lactamases staphylococciques codées par les gènes blaZ, connues sous le nom de type A, B, C et D. La distribution des types de β -lactamases variait considérablement selon les études. L'enzyme la plus répandue était tantôt une β -lactamase de type A (95), de type C (94), ou une distribution relativement uniforme entre les β -lactamases de type A, B et C (100). Le type D était très rarement retrouvé, entre 0% et 1% des souches.

La majorité des études récentes ont identifié les souches de SASM produisant la β -lactamase de type A comme étant les plus susceptibles de présenter un effet d'inoculum (94,96–98). Enfin, deux études retrouvaient une répartition similaire entre les types A et C (73,101,102). Les souches avec une β -lactamase de type B exprimaient très rarement un effet inoculum à la céfazoline.

In vivo : modèles animaux

Les résultats des études sur des modèles animaux sont contradictoires. Dans les années 1980, Goldman et Petersdorf ont constaté une mortalité plus élevée chez les lapins traités à la céfazoline dans un modèle expérimental d'endocardite utilisant une souche de SASM ayant un effet d'inoculum significatif contre la céfazoline en comparaison avec une souche de SASM blaZ-négative (103). Carrizosa *et al.* n'ont toutefois pas pu confirmer ces résultats en utilisant la même souche et le même modèle (104). Dans un modèle murin d'infection intrapéritonéale, Chapman et Steigbigel ont montré une mortalité plus importante chez les animaux traités à la céfazoline lorsque la souche infectante présentait un effet inoculum à la céfazoline (EICz) en comparaison à celles qui en étaient dénuées. L'administration de doses plus élevées d'antibiotique permettait d'améliorer le pronostic de l'infection (105).

Plus récemment, quatre études ont évalué les conséquences de l'effet inoculum à la céfazoline en utilisant un modèle animal, dont trois concernant des endocardites infectieuses.

Singh *et al.*, dans un modèle d'EI chez le rat, ont retrouvé une concentration bactérienne dans les végétations plus importante chez les animaux dont la souche infectante possédait une β -lactamase exprimant une EICz traités par céfazoline (5,9 log₁₀ UFC/g), en comparaison à ceux traités par nafcilline (2,1 log₁₀ UFC/g) ou ceftaroline (2,3 log₁₀ UFC/g, p = 0,001).

Il n'était pas retrouvé de différence entre la céfazoline et la ceftaroline concernant la réduction de charge bactérienne dans les végétations chez les rats ne possédant pas de β -lactamase (106).

Nannini *et al.* ont constaté que la nafcilline et la daptomycine permettaient des réductions supérieures de l'inoculum bactérien dans les végétations chez des rats infectés présentant une endocardite à SASM, en comparaison avec la céfazoline, lorsque la souche produisait une β -lactamase de type A (107).

Miller *et al.*, dans un modèle d'endocardite sur des rats infectés par une souche de SASM exprimant un EICz, ont retrouvé que la co-administration d'acide-clavulanique à la céfazoline permettait une réduction significative de concentration bactérienne dans les végétations en comparaison à l'utilisation de la céfazoline seule, supposant que l'acide clavulanique pourrait ainsi restaurer l'efficacité de la céfazoline dans les infections à forte charge bactérienne (108).

Enfin, Fields *et al.*, sur des modèles d'abcès chez des lapins infectés à des souches de SASM présentant un EICz, n'ont pas retrouvé de différence entre la céfazoline et le cefmetazole (une céphalosporine stable vis-à-vis des β -lactamases de *S. aureus*) concernant la réduction de la charge bactérienne *in situ* (109).

In vivo : étude de l'impact clinique de l'effat inoculum chez l'être humain

Il a été rapidement rapporté des cas d'échec de traitement de patients atteints de bactériémies compliquées à SASM traités par céfazoline (25) incriminant potentiellement l'EICz, mais peu d'études cliniques chez l'être humain ont évalué spécifiquement les conséquences potentielles de l'EICz chez les patients traités par céfazoline pour des infections à haute charge bactérienne. De plus, les résultats étaient contradictoires.

Lee *et al.*, dans une étude sur 113 patients atteints de bactériémie à SASM dont 65 isolats exprimaient un EICz, ont retrouvé un taux de bactériémies persistantes plus important dans le groupe EICz-positif, et une proportion plus importante mais non statistiquement significative d'échec de traitement dans les infections à charge bactérienne élevée. En analyse multivariée, l'EICz n'était pas associé de manière significative à l'échec du traitement (OR : 2,39 ; IC 95% [0,77-7,45]). Seuls quatre patients étaient atteints d'endocardite dans cette étude (110).

Chong *et al.* ont évalué rétrospectivement des patients traités par céfazoline pour des bactériémies à SASM selon l'expression d'un EICz (n = 10) ou son absence (n = 67). Il n'était

pas retrouvé de différence significative concernant la mortalité à 30 jours entre les deux groupes (10% vs 13%, $p > 0,99$) (98).

Une analyse rétrospective de patients hémodialysés atteints de bactériémies à SASM par Nannini *et al.* a retrouvé que l'EICz pourrait être associé à un échec de traitement, mais de manière non significative ($p = 0,09$), la puissance étant limitée par les faibles effectifs (94).

Dans l'étude de Lee *et al.*, prospective et avec réalisation d'un score de propension, la présence d'un effet inoculum à la céfazoline était prédictif d'un échec de traitement (critère composite comportant l'arrêt prématuré pour effets secondaires, la modification de l'antibiothérapie pour échec clinique, la mortalité toutes causes à 1 mois, la rechute), avec 61,5% d'échec sur les souches EICz + (8/13) contre 28,9% pour les souches EICz - (13/45, OR : 3,94 ; IC 95% [1,08-14,31]). Il était également mis en évidence une différence concernant la mortalité à 1 mois (2% vs 0%, $p = 0,047$) (19).

Enfin, Miller *et al.* ont réalisé une étude prospective dans des hôpitaux argentins, sur 77 patients (42 dans le groupe EICz + et 35 dans le groupe EICz -) présentant des bactériémies à SASM. Dans l'analyse univariée, les patients du groupe EICz + présentaient une mortalité accrue à 30 jours (15,2% vs 39,5%, $p=0,034$) et l'effet inoculum était associé à un surrisque de mortalité à 30 jours dans l'analyse multivariée (RR : 2,65 ; IC 95 % [1,10 - 6,42]) Cependant, les données concernant la mortalité chez 6 patients (4 dans le groupe EICz + et 2 dans le groupe EICz -) n'étaient pas disponibles. Une analyse de sensibilité supposant la survie chez les patients du groupe EICz et le décès chez les patients de groupe EICz - conduisait à un modèle instable (111).

A ce jour, aucune étude concernant la prévalence de l'effet inoculum à la céfazoline et la répartition des types de β -lactamases en France ou en Europe n'est disponible. Devant la disparité des proportions de souches présentant un EICz selon la zone géographique, il est intéressant d'élargir nos connaissances sur le sujet.

Les objectifs de cette étude étaient, parmi des souches de *S. aureus* extraites de la cohorte endocardite nantaise, d'évaluer la prévalence de l'effet inoculum à la céfazoline, la distribution des différents types de β -lactamases et les conséquences cliniques potentielles de l'effet inoculum chez les patients traités par céfazoline pour une endocardite à SASM.

Matériels et méthodes

Isolats et tests de sensibilité

Soixante souches de *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline provenant d'hémocultures de patients de la cohorte endocardite nantaise entre 2013 et 2018 ont été sélectionnées pour l'étude. N'étaient pas inclus les isolats identifiés à plusieurs reprises pour un même patient. Chaque isolat était conservé en tube collection, et repiqué sur des géloses au sang puis incubées pendant 24 heures à 37°C. Les colonies obtenues bénéficiaient d'une identification par spectrophotométrie de masse (Vitek, Biomérieux), et d'un antibiogramme réalisé en milieu liquide par méthode automatisée, afin de vérifier l'absence de résistance à la méticilline.

La concentration minimale inhibitrice (CMI) de la céfazoline a été déterminée par une méthode de microdilution en milieu liquide en suivant les recommandations du CLSI (112) et de l'EUCAST (European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing). Les colonies étaient mises en suspension dans du bouillon de Mueller-Hinton (MH) pour atteindre une turbidité équivalente à 0,5 Mc Farland, ce qui correspondait à un inoculum bactérien de $1,5 \times 10^8$ UFC/mL, considéré comme un inoculum fort (113). Des dilutions au $1/10^e$ et $1/100^e$ ont ensuite été réalisées afin d'obtenir des inocula respectivement de $1,5 \times 10^7$ UFC/mL (inoculum intermédiaire II), et $1,5 \times 10^6$ UFC/mL, correspondant à un inoculum standard (IS), c'est-à-dire recommandé pour la détermination de la sensibilité aux antibiotiques. Cent microlitres des différents inocula (IS, II, IF) ont été déposés dans chaque ligne d'une microplaque de 96 puits à fond rond. Cent microlitres de bouillon MH étaient utilisés pour le puits témoin. Cent microlitres de solutions avec des concentrations croissantes de céfazoline (préparées en bouillon MH à partir d'une poudre d'antibiotique titrée) étaient ajoutés aux suspensions bactériennes de façon à obtenir une gamme de concentrations en céfazoline testée comprise entre 0,06 mg/L et 64 mg/L. Pour chaque manipulation, une souche de référence *S.aureus* ATCC 29213 était utilisée comme contrôle. Les microplaques étaient ensuite incubées pendant 24 heures à 37°C, puis la lecture effectuée par deux opérateurs sur deux tests indépendants. La CMI correspondait à la première cupule sans croissance visible à l'œil nu.

Définitions de l'effet inoculum et de la sensibilité à la céfazoline

Plusieurs définitions de l'effet inoculum ont été proposées : pour certains auteurs, celui-ci correspond à une augmentation de la CMI d'un facteur ≥ 4 entre l'IS et l'IF (101,102), pour d'autres il se définit par une CMI de la céfazoline ≥ 16 mg/L lorsqu'un inoculum fort est utilisé (94,96). La première définition a été choisie ici.

Il n'existe, ni dans les recommandations américaines du CLSI, ni dans les recommandations européennes de l'EUCAST, de concentration critique déterminant le seuil de résistance de *S.aureus* à la céfazoline. Les principales raisons évoquées sont :

- Que la pertinence clinique des CMI critiques d'autres β -lactamines que l'oxacilline et la céfoxitine n'a pas été rigoureusement examinée,
- Que l'inclusion d'autres « breakpoints » pour les β -lactamines présente un risque pour la déclaration des isolats de SARM comme faussement sensibles et de SASM comme faussement résistants à ces agents (114).

Cependant, plusieurs auteurs ont considéré que la souche devait être considérée comme résistante lorsque la CMI est ≥ 16 mg/L (94,102,115), cette limite était ainsi utilisée pour définir les souches résistantes dans cette étude.

Extraction de l'ADN génomique

Les colonies étaient mises en suspension dans 50 μ L de lysostaphine concentrée à 200 μ g/mL, puis chauffées au bain-marie à 37°C pendant une heure. La lysostaphine est une enzyme (glycyglycine endopeptidase) produite par *Staphylococcus simulans*. Elle permet de scinder le peptidoglycane de *S.aureus* par clivage spécifique de la liaison Gly-Gly dans la sous-unité pentaglycine du peptidoglycane de la paroi cellulaire. Elle est efficace contre les cellules en croissance ou non.

Etait ensuite préparée une solution composée de :

- 75 μ L de Tris HCl 1M pH 8. Le Tris, ou 2-amino-2-hydroxyméthylpropane-1,3-diol selon la nomenclature chimique internationale, est un tampon couramment utilisé en biochimie. C'est une base forte, associée ici au HCl acide. Il permet de limiter les variations de pH du milieu, ce dernier étant un facteur majeur influençant les réactions chimiques.

- 30 μL de protéinase K à la concentration de 10 mg/mL. La protéinase K est une endopeptidase d'origine végétale (*Tritirachium album*) de la famille des sérine-protéases. En présence d'eau, elle coupe les liaisons peptidiques préférentiellement au niveau du groupe carboxyle d'un acide aminé (AA) à chaîne latérale hydrophobe. Il en résulte une hydrolyse des protéines de toutes origines, sans effet sur les acides nucléiques.
- 1,5 mL d'eau pure.

Cent microlitres de la solution Tris/PK étaient ajoutés aux 50 μL de lysostaphine associée aux colonies bactériennes dans un eppendorf. Le tout était mis au bain-marie à 55°C pendant une heure, puis à 100°C pendant 10 minutes, permettant la dégradation totale de la paroi. Les eppendorfs étaient ensuite centrifugés cinq minutes à 1200 tours/minute, les débris cellulaires se retrouvant ainsi dans le culot et l'ADN dans le surnageant. Enfin, 100 μL de surnageant étaient récupérés, 200 μL d'eau pure étaient ajoutés et les extraits conservés à - 20 °C.

Réalisation de la Polymerase Chain Reaction (PCR)

Comme procédé dans l'étude de Nannini *et al.* (116), et de Shuford *et al.* (117), une région de 861 paires de bases du gène blaZ était amplifiée en utilisant les amorces 1F 5V-TACAACGTGTAATATCGGAGGG-3V et 1R 5V-CATTACACTCTTGGCGGTTTC-3V.

Aux 5 μL d'extrait étaient ajoutés un mix de 20 μL composé de 11,625 μL d'eau pure, 5 μL de Tampon 5X, 1 μL de MgCl_2 à 25 mmol/L, 2 μL de nucléotides (0,5 μL de chaque nucléotide) à 10 mmol/L, 0,25 μL d'amorces (0,125 μL de chacune des deux amorces) à 150 pmol/ μL , et enfin 0,125 μL de Taq polymérase à 5 U/ μL . Le volume réactionnel préparé était de 25 μL .

Une touchdown PCR a été ensuite réalisée avec les paramètres suivants :

- Un cycle de dénaturation à 94°C pendant 5 minutes
- 40 cycles de dénaturation/hybridation/extension en touchdown :
 - * Une première série de 20 cycles (- 5°C/cycle), chaque cycle comprenant 45 secondes à 94°C, 30 secondes à 62°C, une minute à 72 °C.
 - * Une deuxième série de 20 cycles, chaque cycle comprenant 45 secondes à 94°C, 30 secondes à 52°C, une minute à 72 °C.

- Une extension finale pendant 10 minutes à 72°C

Les produits de la PCR étaient ensuite conservés au réfrigérateur à 4°C.

Deux souches témoins étaient utilisées : il s'agissait, pour le témoin positif, de la souche ATCC 29213, et pour le témoin négatif, de la souche ATCC 25923.

Séquençage et détermination du type de blaZ

Une électrophorèse sur gel d'agarose était réalisée préalablement puis les souches montrant une bande de 861 paires de bases étaient envoyées en séquençage dans un laboratoire extérieur (Eurofins Analytics, Nantes). Les séquences étaient analysées en utilisant l'outil NCBI BLAST (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>), et comparées à la séquence de référence d'Ambler (118). La classification du type de β -lactamase présente chez *S.aureus* était réalisée en fonction des acides aminés situés aux positions 128 et 216 du gène. Pour les blaZ de type A, la thréonine se trouve en position 128 et la sérine en position 216 ; pour le type B, la lysine est en position 128 et l'asparagine en position 216 ; concernant le type C, on retrouve la thréonine en position 128 et l'asparagine en position 216 ; enfin pour le type D, l'alanine est en position 128 et la sérine en position 216 (119–122).

Données cliniques et critères de jugement

Les dossiers médicaux des patients inclus étaient étudiés. Parmi les patients ayant reçu de la céfazoline, ont été récoltées les données concernant l'âge, le sexe, les comorbidités, la présentation clinique, microbiologique et radiologique de l'endocardite, l'évolution sous traitement. La comparaison était effectuée entre les patients infectés par une souche de SASM exprimant un EICz, et ceux dont la souche n'en exprimait pas. Les critères de jugement étaient la persistance d'une bactériémie sous traitement ≥ 72 h, et l'échec clinique défini par un ou plusieurs des points suivants : une aggravation sous traitement ayant conduit à un changement d'antibiothérapie, la survenue d'un embole septique symptomatique sous traitement, l'arrêt prématuré du traitement pour effet indésirable, la rechute ou le décès à 3 mois.

Analyse statistique

La distribution des concentrations minimales inhibitrices était considérée comme ne suivant pas une loi normale, et vérifiée pour les échantillons à l'étude via le test de normalité d'Agostino et Pearson. La moyenne géométrique (MG) était préférée pour la comparaison des CMI en raison de l'influence conséquente des CMI maximales sur la moyenne arithmétique. La comparaison statistique des variables quantitatives était effectuée par le Test de Wilcoxon lorsqu'étaient concernées deux mesures différentes réalisées sur le même échantillon, et le test de Mann-Whitney pour des échantillons différents. Lors de la comparaison de plusieurs conditions expérimentales en mesures répétées (> 2 mesures), le test de Friedman était utilisé. Le calcul de probabilité exact de Fisher était choisi pour la comparaison de deux variables qualitatives indépendantes lorsqu'au moins un des effectifs était < 5, et le test du χ^2 lorsque tous les effectifs étaient ≥ 5 . On considérait une significativité statistique lorsque $p < 0,05$.

Le logiciel PRISM 8^{ème} édition (GraphPad Software) était utilisé pour l'analyse statistique des données.

Résultats

Prévalence de l'effet inoculum

Sur les 60 souches sélectionnées, trois n'ont pu être récupérées (absence de tube de collection), deux n'étaient pas des *S.aureus* après identification bactérienne, et pour quatre souches, aucune subculture n'a été obtenue. Au total, 51 souches ont pu être ainsi testées.

La répartition des CMI obtenues selon l'inoculum bactérien est représentée sur la **figure 4**. La moyenne géométrique des CMI des souches testées avec l'inoculum standard était de 0,95 (IC 95% [0,82-1,09]), avec l'inoculum intermédiaire de 1,39 (IC 95% [1,1-1,75]), et avec l'inoculum fort de 1,76 (IC 95% [1,36-2,24]). Il était retrouvé une différence significative dès l'utilisation d'un inoculum intermédiaire ($p < 0,0001$) (**Figure 5**).

Figure 4 : Répartition des concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la céfazoline selon l'inoculum bactérien. Une échelle logarithmique était utilisée sur l'axe des ordonnées pour une meilleure visibilité.

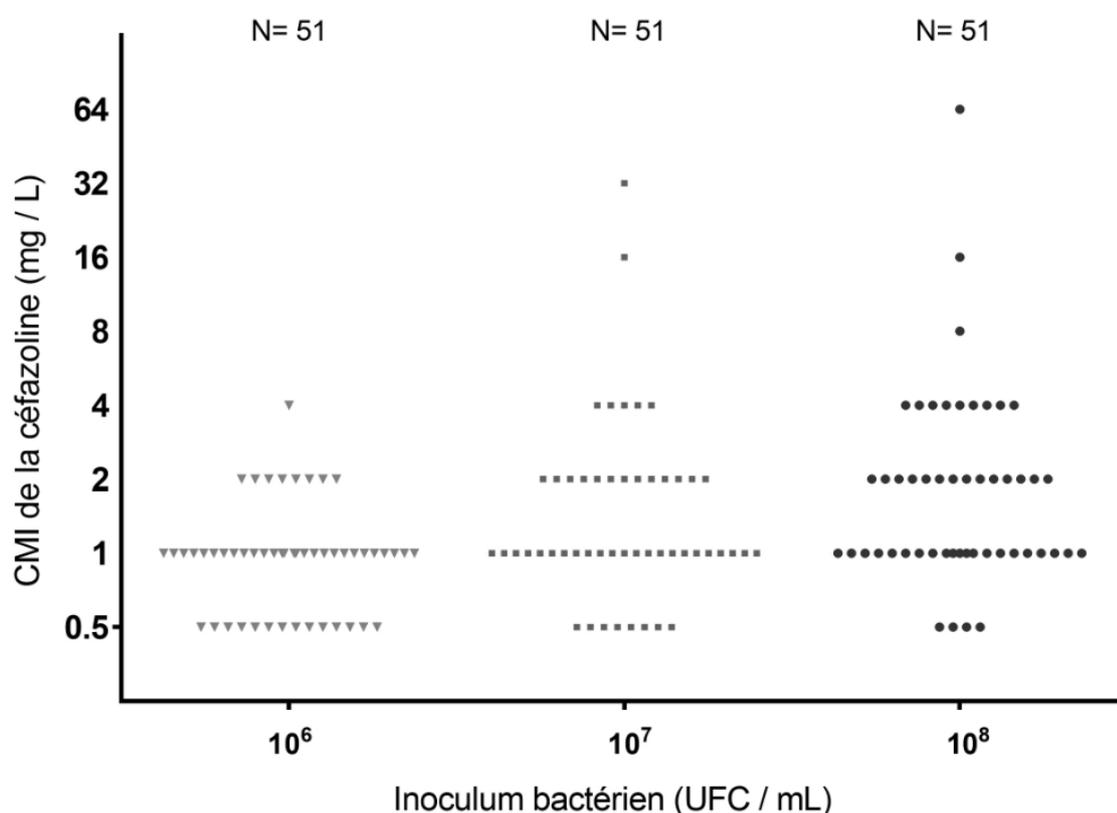
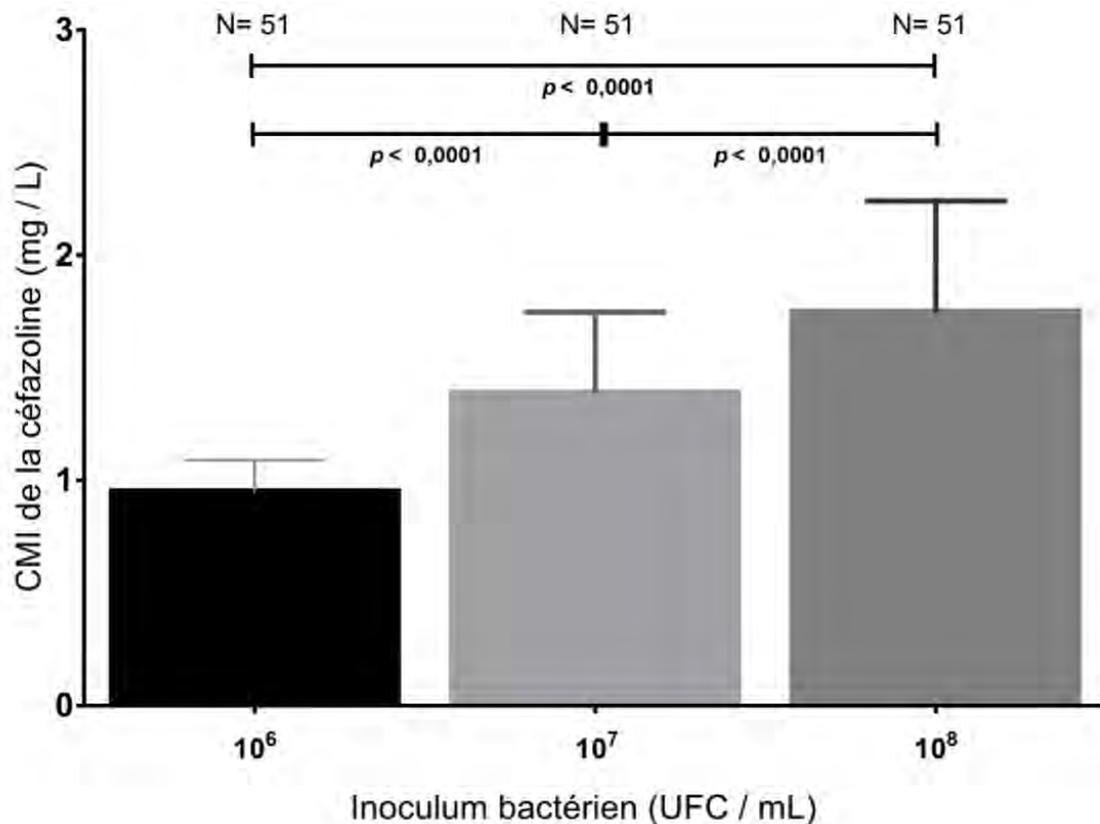


Figure 5 : Moyenne géométrique (IC 95%) des concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la céfazoline en fonction des différents inocula bactériens testés.

Le test de Wilcoxon était utilisé pour comparer les mesures entre inoculum standard et intermédiaire, entre inoculum standard et fort, et entre inoculum intermédiaire et inoculum fort. Le test de la somme des rangs de Friedman indiquait un effet significatif de l'inoculum bactérien sur la CMI de la céfazoline ($p < 0,0001$)



L'effet inoculum, soit l'augmentation de la CMI d'un facteur ≥ 4 entre l'inoculum standard et l'inoculum fort, était mis en évidence pour 9 des 51 isolats (17,6%), tout en notant que pour 6 d'entre eux la CMI restait inférieure ou égale à 4 mg/L. Aucune des souches à l'étude ne présentait de résistance à la céfazoline avec un inoculum standard, et 98% d'entre elles avaient une CMI ≤ 2 mg/L. Une seule souche présentait une CMI relativement haute, mesurée à 4 mg/L. Deux souches (3,9%) étaient résistantes lorsque l'inoculum bactérien était plus important, et ce dès l'utilisation d'un inoculum intermédiaire. Avec un inoculum fort, 82,3% des souches présentaient toujours une CMI ≤ 2 mg/L, et 94,1% une CMI ≤ 4 mg/L (**Tableau 7**).

Tableau 7 : Etude des CMI, de l'effet inoculum et de la résistance à la céfazoline

	Inoculum Standard (IS) N = 51	Inoculum Intermédiaire (II) N = 51	Inoculum Fort (IF) N = 51
CMI : Moyenne Géométrique	0,95	1,39	1,75
CMI : Valeurs min – max	0,5 - 4	0,5 - 32	0,5 - \geq 64
CMI : Médiane [IQR]	1 [0,5-1]	1 [1-2]	2 [1-2]
CMI : ATCC 29213 ^(a)	1	1	2
Effet inoculum ^(b) n, (%)	-	3 (5,9)	9 (17,6)
Souches résistantes ^(c) n, (%)	0 (0,0)	2 (3,9)	2 (3,9)

^(a) Six vérifications des mesures effectuées retrouvant le même résultat

^(b) Défini par une augmentation d'un facteur \geq 4 de la CMI par rapport à la CMI avec l'inoculum standard

^(c) Définies par une CMI \geq 16

Abréviations : CMI, concentration moyenne inhibitrice

Distribution des différents types de β -lactamases staphylococciques

Le typage du blaZ n'a pu être effectué pour 3 souches sur 51 car les séquences étaient de mauvaise qualité. Parmi les 48 souches qui ont pu être analysées, le gène blaZ était retrouvé pour 44 (92%) d'entre elles, et 4 étaient négatives (8%). Le type A était prédominant, retrouvé chez 25 souches sur 44 (57%), suivi du type B mis en évidence sur 13 isolats (29%), et enfin du type C, qui concernait 6 souches (14%). Le type D n'était pas retrouvé. Il n'était pas mis en évidence, que cela soit en présence d'un inoculum standard ou d'un inoculum fort, de différence significative entre les moyennes géométriques des CMI à la céfazoline entre les souches exprimant les différents types de blaZ, ni entre les souches blaZ positives et blaZ négatives.

L'effet inoculum était mis en évidence sur 9 des 48 souches (19%), 7 souches blaZ A (28%), 2 souches blaZ B (15%), et aucune souche blaZ C ou blaZ négative. Cependant, il n'était pas retrouvé de différence statistique significative entre les groupes (**Tableau 8**).

Tableau 8 : Moyenne géométrique, médiane, valeurs extrêmes des CMI de la céfazoline avec un inoculum standard et un inoculum fort selon le type de β -lactamase blaZ.

	CMI à la céfazoline, mg/L		Effet inoculum, n (%)
	Inoculum standard	Inoculum fort	
blaZ A (n = 25)			7 (28%)
Moyenne géométrique	0,90	1,95	
Médiane	1	1	
Valeurs min-max	0,5 - 4	0,5 - 64	
blaZ B (n = 13)			2 (15%)
Moyenne géométrique	1,17	1,90	
Médiane	1	2	
Valeurs min-max	0,5 - 2	1 - 4	
blaZ C (n = 6)			0 (0%)
Moyenne géométrique	0,89	1,41	
Médiane	1	1,5	
Valeurs min-max	0,5 - 1	1 - 2	
blaZ positives (n = 44)			9 (20%)
Moyenne géométrique	0,97	1,85	
Médiane	1	2	
Valeurs min-max	0,5 - 4	0,5 - 64	
blaZ négatives (n = 4)			0 (0%)
Moyenne géométrique	1	1,41	
Médiane	1	1,5	
Valeurs min-max	0,5 - 2	1-2	

Abréviations : CMI, concentration minimale inhibitrice

Parmi tous les tests effectués pour comparer les résultats, aucun n'atteignait le seuil de significativité

Impact clinique de l'effet inoculum

Vingt souches analysées ont été isolées de patients ayant reçu de la céfazoline comme traitement de leur endocardite à SASM. Seize patients (80%) étaient dans le groupe « absence d'EICz » et 4 (20%) dans le groupe « présence d'EICz ». Leurs caractéristiques sont indiquées dans le **tableau 9**. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative sur les données concernant l'âge, le sexe, les comorbidités, les caractéristiques de l'EI, la proportion d'admission en soins critiques ou la durée de traitement. Toutes les souches présentant un EICz exprimaient une β -lactamase de type A. Les moyennes géométriques de CMI à un inoculum standard étaient comparables, mais significativement plus élevées dans le groupe « présence d'EICz » à un inoculum fort ($p = 0,022$).

Tableau 9 : Caractéristiques des patients présentant une endocardite infectieuse à *S. aureus* sensible à la méticilline traitée par céfazoline, selon l'expression ou non d'un effet inoculum à la céfazoline par la souche infectante.

Caractéristique	Patients avec souches	Patients avec souches
	EICz négatives N = 16	EICz positives N = 4
Age, médiane, [IQR]	68,5 [49-79,5]	73 [66-81,5]
Sexe masculin	10 (62,5)	2 (50)
Insuffisance rénale chronique	2 (12,5)	1 (25)
Charlson, médiane, [IQR]	1.5 [0,75-3,75]	1 [0,75-2]
Prothèse valvulaire	4 (25)	1 (25)
Diagnostic d'endocardite		
Certain	15 (93,4)	3 (75)
Possible	1 (6,6)	1 (25)
Site de l'endocardite		
Aortique	10 (62,5)	1 (25)
Mitral	7 (43,8)	1 (25)
Tricuspide	2 (12,5)	2 (50)
≥ 2 valves atteintes	4 (25)	0 (0)
Lésion(s) extracardiaque(s) associée(s) à l'EI	14 (87,5)	3 (75)
Admission en soins critiques	4 (25)	1 (25)
Durée de traitement, médiane, [IQR]	29 [19,25-55]	27,5 [22,75-31,75]
Type de blaZ		
A	6 (37,5)	4 (100)
B	3 (18,8)	0 (0)
C	3 (18,8)	0 (0)
Négatif	2 (12,5)	0 (0)
Non connu	2 (12,5)	0 (0)
CMI à inoculum standard, MG	0,81	0,59
CMI à inoculum fort, MG	1	3,6

Résultats présentés en « nombre (pourcentage) » hors indication contraire

Abréviations : EICz, effet inoculum à la céfazoline ; EI, endocardite infectieuse ; CMI, concentration minimale inhibitrice ; MG, moyenne géométrique

Il était retrouvé une bactériémie sous traitement ≥ 72 h pour 9 patients avec souches EICz négatives et 1 patient avec souche EICz positive (56,3% vs 25%, $p = 0,58$). Neuf patients répondaient à un ou plusieurs critères d'échec de traitement dans le groupe de patients avec souches EICz négatives contre 1 patient dans le groupe avec souches EICz positives (56,3% vs 25%, $p = 0,58$). Les proportions d'aggravation sous traitement ayant amené à un changement d'antibiothérapie (18,8% vs 0%, $p = 1$), d'embolie(s) septique(s) sous traitement (25% vs 0%, $p = 0,54$), d'arrêt prématuré pour effet indésirable (6,3% vs 0%, $p = 1$), de rechute à 3 mois (aucun événement dans chaque groupe), et enfin de décès à 3 mois (31,3% vs 25%, $p = 1$) ; n'étaient pas significativement différentes dans les deux groupes (**Tableau 10**).

Tableau 10 : Résultats concernant les durées de bactériémies sous traitement et l'échec clinique des patients présentant une endocardite infectieuse à *S. aureus* sensible à la méthicilline traitée par céfazoline, selon l'expression ou non d'un effet inoculum à la céfazoline par la souche infectante.

Critère de jugement	Patients avec souches	Patients avec souches	<i>p</i>
	EICz négatives	EICz positives	
	N = 16	N = 4	
Bactériémie sous traitement ≥ 72h	9 (56,3)	1 (25)	0,58
Echec	9 (56,3)	1 (25)	0,58
Aggravation ayant mené à un changement d'antibiothérapie	3 (1,8)	0 (0)	1
Embole septique sous traitement	4 (25)	0 (0)	0,54
Arrêt prématuré pour effet indésirable	1 (6,3)	0 (0)	1
Rechute à 3 mois	0 (0)	0 (0)	
Décès à 3 mois	5 (31,3)	1 (25)	1

Abréviations : EICz, effet inoculum à la céfazoline

Discussion

Dans notre étude, nous avons retrouvé une proportion non négligeable (17,6%) de souches de *S. aureus* qui exprimaient un effet inoculum à la céfazoline et confirmé la forte prévalence actuelle des pénicillinases, avec une prédominance de β -lactamases de type A, suivies par les types B et C. Il n'a pas été retrouvé d'association entre l'effet inoculum et la durée de bactériémie ou l'échec clinique chez les patients traités par céfazoline dans le cadre d'une endocardite infectieuse à SASM. Cette étude vient s'ajouter aux nombreux travaux existants dans la littérature sur le sujet mais est à notre connaissance la première effectuée en France. Elle soulève cependant plusieurs limites et objets de discussion.

Premièrement, en dépit de la prévalence de 17,6 % d'effet inoculum concernant nos isolats, la moyenne géométrique et la médiane des CMI soumises à un inoculum important restaient globalement basses, respectivement 1,75 mg/L et 2 mg/L. Nous avons choisi la définition de l'effet inoculum comme l'augmentation des CMI d'un facteur ≥ 4 en présence d'un inoculum fort, alors que d'autres auteurs proposaient une définition correspondant à l'augmentation des CMI d'un facteur ≥ 4 ET l'obtention d'une CMI ≥ 16 mg/L, se rapprochant probablement plus d'un risque significativement majoré d'échec clinique, la limite de 16 mg/L étant communément acceptée comme témoignant d'une résistance à la céfazoline en dépit de l'absence de CMI limites émises par les sociétés savantes de microbiologie. Dans notre étude, seulement 2 souches (4%) répondaient à cette définition, avec des CMI à 16 mg/L pour l'une d'entre elles et > 32 mg/L pour la seconde, alors que 94% des souches gardaient une CMI ≤ 4 mg/L, ayant donc un impact supposé limité chez des patients recevant des doses d'antibiotiques permettant des taux cibles sériques élevés, entre 40 et 80 mg/mL dans le cadre de dosage à l'équilibre pour une administration parentérale continue. Dans ce sens, nos résultats se rapprochent de l'étude de Wang *et al.* menée aux Etats-Unis dans quatre hôpitaux de Chicago, qui retrouvaient sur 269 isolats provenant de diverses sources d'infection, une prévalence d'effet inoculum de 23% avec seulement 3% de patient avec des CMI ≥ 16 mg/L (101). L'étude de Livorsi *et al.*, également réalisée aux Etats-Unis retrouvait des résultats proches, avec 27% de souches présentant un effet inoculum et 4,3% d'isolats dont la CMI était ≥ 16 mg/L (102). En revanche, les quatre études coréennes mettaient en évidence une augmentation des CMI ≥ 16 mg/L comprise entre 11% et 20% (96–98,110), et celle de Miller *et al.* en Argentine retrouvait 55% de souches présentant un EICz avec des CMI ≥ 16 mg/L (111).

Ces disparités géographiques encouragent la réalisation d'études larges au niveau régional et/ou national de chaque pays afin de mieux évaluer l'EICz et ses conséquences cliniques potentielles. De plus, l'utilisation de la définition de l'EICz comme une augmentation de la CMI d'un facteur ≥ 4 est discutable si elle ne s'accompagne pas d'une augmentation substantielle de sa valeur entre l'inoculum standard et l'inoculum fort, comme c'est globalement le cas dans notre travail.

Deuxièmement, nous avons mis en évidence une proportion de souches possédant le gène blaZ correspondant à 92% des isolats testés, ce qui est en accord avec la littérature récente. Ces chiffres étaient compris entre 73% et 92%, confirmant que la grande majorité des souches circulantes actuelles de *S. aureus* expriment une β -lactamase (92,96–98,101,102,116). Dans notre travail, le type A était prédominant (57% des isolats blaZ positifs), et était plus susceptible de conduire à un EICz, bien que la différence ne soit pas statistiquement significative. Le faible effectif de souches testées a pu ne pas mettre en évidence de différence en raison d'un manque de puissance. Sur ce point également, les résultats de la littérature mettent en exergue des disparités entre le type de β -lactamase majoritaire et l'association prédictive d'un type avec un risque accru d'EICz. Il semblerait cependant que le type C soit le plus majoritairement distribué, mais qu'en proportion, le type A soit plus associé à une augmentation importante de la CMI à la céfazoline lors d'un inoculum fort. Dans le **tableau 11** synthétisant les principales études sur le sujet, le type C représente 48% de l'ensemble des souches blaZ positives, cependant ce sont les souches de type A les plus susceptibles d'avoir une CMI ≥ 16 mg/L à fort inoculum (32% contre 12% pour type C). Le type B est également assez largement distribué représentant 24% des isolats blaZ positifs, mais seuls 9/92 (9%) avaient une CMI augmentée d'un facteur ≥ 4 lors d'un fort inoculum et 3/261 (1%) des CMI ≥ 16 . Le type D est de distribution anecdotique ($< 1\%$).

Tableau 11 : Synthèse de la prévalence de l'effet inoculum dans la littérature et des types de β -lactamases associées.

Etude	Type de blaZ	Nombre (%) d'isolats	
		Selon le type de blaZ	Répondant à la définition suivante de l'EICz
			Augmentation CMI ≥ 4 x entre IS et IF
Nannini <i>et al.</i> (94)	A	25 (26)	9 (36)
98 souches de sources d'infection variées dans des	B	15 (15)	0
	C	45 (46)	10 (22)
	D	0	0
	Total blaZ +	85 (87)	19 (22)

pays multiples	blaZ –	13 (13)		0
Livorsi <i>et al.</i> (102)	A	48 (26)	22 (46)	8 (17)
185 souches provenant	B	43 (23)	3 (7)	0
d'hémocultures dans 5	C	49 (27)	22 (45)	0
hôpitaux des Etats-Unis	D	2 (1)	0	0
	Total blaZ +	142 (77)	42 (30)	8 (6)
	blaZ –	43 (23)	3 (7)	0
Lee <i>et al.</i> (73)	A	17 (15)	16 (94)	11 (65)
113 souches provenant	B	24 (21)	4 (17)	0
d'hémocultures dans 3	C	46 (41)	44 (96)	12 (26)
hôpitaux de Corée du Sud	D	1 (1)	0	0
	Total blaZ +	88 (78)	65 (74)	23 (26)
	blaZ –	25 (22)	1 (4)	0
Chong <i>et al.</i> (98)	A	38 (17)		23 (61)
218 souches provenant	B	43 (20)		2 (5)
d'hémocultures d'un hôpital de	C	117 (54)		4 (3)
Corée du Sud	D	3 (1)		0
	Total blaZ +	201 (92)		29 (14)
	blaZ –	17 (8)		0
Wi <i>et al.</i> (96)	A	60 (41)		16 (27)
146 souches provenant	B	32 (22)		0
d'hémocultures de 9 hôpitaux	C	30 (21)		0
de Corée du Sud	D	3 (2)		0
	Total blaZ +	125 (86)		16 (13)
	blaZ –	21 (14)		0
Song <i>et al.</i> (97)	A	41 (13,5)		23 (56)
303 souches provenant	B	80 (26)		1 (1)
d'hémocultures de 10 hôpitaux	C	132 (44)		37 (28)
de Corée du Sud	D	1 (0,5)		0
	Total blaZ +	254 (84)		61 (24)
	blaZ –	49 (16)		0
Wang <i>et al.</i> (101)	A	61 (23)	16 (26)	3 (5)
269 souches provenant de	B	25 (9)	2 (8)	0
sources d'infections variées	C	108 (40)	25 (23)	1 (1)
dans 4 hôpitaux des Etats-Unis	D	2 (1)	1 (50)	1 (50)
	Total blaZ +	196 (73)	44 (22)	5 (3)
	blaZ –	73 (27)	5 (7)	1 (1)
Total = 1332 souches	A	290 (22)	54/126 (43)	93 (32)
	B	262 (20)	8/92 (9)	3 (1)
	C	527 (40)	91/203 (45)	64 (12)
	D	12 (1)	1/5 (20)	1 (1)
	Total blaZ +	1091 (82)	151/426 (35)	153 (14)
	blaZ -	241 (18)	9/141 (6)	1 (0,5)

Abréviations : IS, inoculum standard ; IF, inoculum fort ; EICz, effet inoculum à la céfazoline ; CMI, concentration minimale inhibitrice

La classification du type de β -lactamase pour prédire l'effet inoculum présente ainsi des limites. D'autres facteurs ont été avancés comme pouvant être associés à l'expression de l'EICz, comme la dysfonction du gène *agr* (accessory gene regulator) (96) ou son type (115,123). Concernant la β -lactamase de type A, un polymorphisme nucléotidique aux codons 226 et 229 dans la séquence d'acides aminés codée par le gène *blaZ* pourrait être associé à une plus grande susceptibilité à l'EICz (93). De plus, l'allotype *blaZ*-2 dans le gène *blaZ* a montré une association robuste avec l'EICz, alors que deux autres allotypes (*blaZ*-3 et *blaZ*-5) étaient associés à son absence. Certaines substitutions d'acides aminés dans le gène *blaZ* ont également été retrouvées comme associées à l'EICz (124). Ces résultats pourraient permettre une approche plus précise de l'EICz, dont les travaux se limitent jusqu'à présent principalement aux types de β -lactamases.

Cependant, ces analyses présentent le problème d'une nécessité de techniques de biologies moléculaires non réalisables en routine dans les laboratoires de bactériologie. Une étude de Song *et al.* a révélé que la résistance à la clindamycine et/ou à l'érythromycine, facilement identifiable sur un antibiogramme standard, peut être utilisée comme marqueur de l'effet inoculum *in vitro* de la céfazoline avec des spécificités élevées (92,9 % et 90,9 %, respectivement) et une bonne valeur prédictive négative (respectivement 82,3 % et 84,6 %) (97). Rincon *et al.* ont développé un test colorimétrique avec réponse rapide (environ 3 heures), validé sur 689 isolats de SASM recueillis en Amérique du Sud et aux Etats-Unis. La détermination de la CMI de la céfazoline à un inoculum élevé (10^7 UCF/mL) a été utilisée comme étalon de référence (seuil de ≥ 16 mg/L). La sensibilité et la spécificité globales du test colorimétrique étaient de 82,5 % et 88,9 %, respectivement. La sensibilité concernant les isolats de SASM hébergeant le gène *blaZ* de type A était de 92,7 % avec une spécificité de 87,8 %. La performance du test était plus faible contre les enzymes de type B et C (sensibilités de 53,3 % et 72,3 %, respectivement). Lorsque la valeur de référence a été fixée à ≥ 32 mg/L, la sensibilité pour les isolats porteurs d'enzymes de type A était de 98,2 %. La spécificité était de 100 % pour les souches non porteuses du gène *blaZ* (125). Néanmoins, la valeur prédictive négative pourrait être inférieure dans les pays à plus faible prévalence d'EICz, tels que la France, si d'autres études venaient à confirmer nos résultats.

Sur le plan clinique, nous n'avons pas mis en évidence de différence concernant les échecs de traitement chez les patients traités par céfazoline pour une endocardite infectieuse dont la souche de SASM exprimait un EICz. L'extrapolabilité de ces résultats est bien sûr fortement limitée par les faibles effectifs dans le groupe EICz, et par le fait que 3 des 4 patients avaient des CMI ≤ 4 mg/L lorsque leur souche était testée avec un inoculum fort. Cependant, une patiente présentait une endocardite du cœur droit à SASM avec embolies septiques pulmonaires, dont la souche présentait un EICz avec une CMI à 16 = mg/L. Elle fut traitée par céfazoline 1g/8h adaptée à la fonction rénale, puis 2g/8h pour une durée totale de quatre semaines. Elle n'a pas présenté de critère d'échec de traitement et la durée de bactériémie était de 24h. Ce cas met en lumière la difficulté d'établir un parallèle entre EICz et échec de traitement, notamment pour les infections à forte charge bactérienne. Notre étude réalisée en première partie de la thèse n'a pas montré de différence concernant la mortalité à 90 jours entre les patients traités par céfazoline ou par PAS. Nous n'avons cependant pas étudié l'effet inoculum pour les patients traités par céfazoline et n'avons ainsi pas analysé la mortalité dans ce sous-groupe. Toutefois, les études que nous avons détaillées en première partie confortent l'efficacité et la sécurité de la céfazoline dans les bactériémies à SASM, compliquées ou non. Seules les études de Lee *et al.* et Miller *et al.* suggèrent un risque majoré d'échec de traitement ou de décès chez les patients traités par céfazoline infectés par des souches présentant un EICz (19,111), mettant en avant le peu de données cliniques en dépit d'un plus grand nombre de travaux microbiologiques.

D'autres facteurs pourraient entrer en considération. Par exemple, dans l'étude de Mc Neil *et al.* réalisée sur 250 isolats provenant d'ostéomyélite chez des enfants, les auteurs retrouvaient que l'EICz était un facteur associé à une progression vers l'ostéomyélite chronique, indépendamment de l'antibiothérapie définitive utilisée. Il était également retrouvé une association entre EICz et souche appartenant à l'*agr* II, cette dernière donnée étant un facteur indépendant associé à une progression vers l'ostéomyélite chronique. Les auteurs suggéraient que le risque d'échec clinique pourrait être lié à des facteurs de virulence plus prononcés chez les souches présentant un effet inoculum plutôt qu'à un véritable échec de l'antibiotique (123).

Conclusion

En conclusion, l'effet inoculum à la céfazoline chez les souches des SASM possédant une pénicillinase est largement étudié et admis *in vitro*, mais son association avec les échecs cliniques dans les infections à forte charge bactérienne reste controversée et d'autres études sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse. Il n'y a par ailleurs aucune étude s'étant spécifiquement intéressée aux patients atteints d'endocardite infectieuse, infection à très haut inoculum, et en dépit de sa position comme alternative aux PAS, l'appréhension d'un échec lié à l'EICz peut limiter la prescription de la céfazoline dans cette indication. La première partie de notre travail semble montrer que la céfazoline est une alternative crédible aux PAS dans cette indication en termes d'efficacité et de sécurité, mais la généralisation des résultats pourrait être limitée par la prévalence moindre et un effet quantitativement plus limité de l'EICz sur l'étude de nos isolats que dans d'autres études réalisées dans diverses régions du monde.

Enfin, si la relation entre EICz et risque d'échec de traitement se confirme avec un haut niveau de preuve scientifique, la mise à disposition de tests rapides pour détecter l'EICz, réalisables en routine dans les laboratoires de microbiologie, pourrait permettre de guider le clinicien sur le choix de l'antibiothérapie adaptée dans ces infections qui demeurent de nos jours associées à des échecs de traitement fréquents et une mortalité élevée.

Références

1. Rouzé S, Leguerrier A, Verhoye JP, Flécher E. [Severe infective endocarditis through the history]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. févr 2017;66(1):26-31.
2. Delahaye F, Goulet V, Lacassin F, Ecochard R, Selton-Suty C, Hoen B, et al. Characteristics of infective endocarditis in France in 1991. A 1-year survey. *Eur Heart J*. mars 1995;16(3):394-401.
3. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG, Bayer AS, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century : the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 9 mars 2009;169(5):463-73.
4. Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, Iung B, et al. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis : a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis*. mai 2012;54(9):1230-9.
5. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Béguinot I, Bouvet A, Briançon S, et al. Changing profile of infective endocarditis : results of a 1-year survey in France. *JAMA*. 3 juill 2002;288(1):75-81.
6. Habib G, Erba PA, Iung B, Donal E, Cosyns B, Laroche C, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry : a prospective cohort study. *Eur Heart J*. 14 oct 2019;40(39):3222-32.
7. Allegranzi B, Nejad SB, Combescure C, Graafmans W, Attar H, Donaldson L, et al. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries : systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. janv 2011;377(9761):228-41.
8. Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG. *Staphylococcus aureus* infections : epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev*. juill 2015;28(3):603-61.
9. Neu HC. Antistaphylococcal penicillins. *Med Clin North Am*. janv 1982;66(1):51-60.
10. Zhang HZ, Hackbarth CJ, Chansky KM, Chambers HF. A Proteolytic Transmembrane Signaling Pathway and Resistance to β -Lactams in *Staphylococci*. *Science*. 1 mars 2001;291:1962-5.
11. Lowy FD. Antimicrobial resistance : the example of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest*. 1 mai 2003;111(9):1265-73.
12. Rapports ONERBA – Onerba [Internet]. [cité 24 févr 2021]. Disponible sur : <http://onerba.org/publications/rapports-onerba/>

13. Réévaluation des pénicillines du groupe M : oxacilline et cloxacilline - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 11 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Reevaluation-des-penicillines-du-groupe-M-oxacilline-et-cloxacilline-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
14. Tattevin P, Tribut O, Arvieux C, Dupont M, Flicoteaux R, Desbordes L, et al. Use of high-performance liquid chromatography (HPLC) to monitor beta-lactam plasma concentrations during the treatment of endocarditis. *Clin Microbiol Infect.* janv 2005;11(1):76-9.
15. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, Del Zotti F, et al. 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.* 21 nov 2015;36(44):3075-128.
16. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. Infective Endocarditis in Adults : Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation.* 13 oct 2015;132(15):1435-86.
17. Youngster I, Shenoy ES, Hooper DC, Nelson SB. Comparative evaluation of the tolerability of cefazolin and nafcillin for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infections in the outpatient setting. *Clin Infect Dis.* 1 août 2014;59(3):369-75.
18. Valour F, Karsenty J, Bouaziz A, Ader F, Tod M, Lustig S, et al. Antimicrobial-related severe adverse events during treatment of bone and joint infection due to methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 ;58(2):746-55.
19. Lee S, Song K-H, Jung S-I, Park WB, Lee SH, Kim Y-S, et al. Comparative outcomes of cefazolin versus nafcillin for methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia : a prospective multicentre cohort study in Korea. *Clin Microbiol Infect.* févr 2018;24(2):152-8.
20. Kumazawa J, Yagisawa M. The history of antibiotics : the Japanese story. *J Infect Chemother.* juin 2002;8(2):125-33.
21. EUCAST : EUCAST [Internet]. [cité 12 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.eucast.org/>
22. Krahn AD, Longtin Y, Philippon F, Birnie DH, Manlucu J, Angaran P, et al. Prevention of Arrhythmia Device Infection Trial : The PADIT Trial. *J Am Coll Cardiol.* 18 déc 2018;72(24):3098-109.

23. Backes M, Dingemans SA, Dijkgraaf MGW, van den Berg HR, van Dijkman B, Hoogendoorn JM, et al. Effect of Antibiotic Prophylaxis on Surgical Site Infections Following Removal of Orthopedic Implants Used for Treatment of Foot, Ankle, and Lower Leg Fractures : A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 26 déc 2017;318(24):2438-45.
24. Schweizer ML, Chiang H-Y, Septimus E, Moody J, Braun B, Hafner J, et al. Association of a bundled intervention with surgical site infections among patients undergoing cardiac, hip, or knee surgery. *JAMA*. 2 juin 2015;313(21):2162-71.
25. Bryant RE, Alford RH. Unsuccessful treatment of staphylococcal endocarditis with cefazolin. *JAMA*. 7 févr 1977;237(6):569-70.
26. Bryant RE, Alford RH. Treatment of staphylococcal endocarditis. *JAMA*. 20 mars 1978;239(12):1130-1.
27. Gorbach SL. Drugs for your mother-in-law, not your mother. *Infect Dis Clin Pract* 1992;1:46.
28. Fernández-Guerrero ML, de Górgolas M. Cefazolin therapy for *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 1 juill 2005;41(1):127.
29. Dhawan VK, Maier MK, Nayyar M, Chuah SK, Thadepalli H. In vitro activity of cefmenoxime, cefotaxime, latamoxef, cefazolin, nafcillin and vancomycin against 53 endocarditis and bacteremic strains of *Staphylococcus aureus*. *Chemotherapy*. 1984;30(5):328-30.
30. Franson TR, Edwards LD, Collins RF, Root TE. Cefazolin treatment of bacterial infections. In vitro and in vivo evaluation. *Chemotherapy*. 1979;25(5):316-25.
31. Carrizosa J, Kobasa WD, Kaye D. Comparison of ceforanide, cefazolin, methicillin, and nafcillin in *Staphylococcus aureus* endocarditis therapy in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother*. oct 1980;18(4):562-5.
32. Boscia JA, Kobasa WD, Kaye D. Comparison of difloxacin, enoxacin, and cefazolin for the treatment of experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother*. févr 1988;32(2):262-4.
33. Reinarz JA, Kier CM, Guckian JC. Evaluation of cefazolin in the treatment of bacterial endocarditis and bacteremia. *J Infect Dis*. oct 1973;128:Suppl:S392-396.
34. Wilson WR, Geraci JE. Antibiotic treatment of infective endocarditis. *Annu Rev Med*. 1983;34:413-27.
35. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Bolger AF, Levison ME, et al. Infective endocarditis : diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications : a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation*. 14 juin 2005;111(23):e394-434.

36. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009) : the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J.* oct 2009;30(19):2369-413.
37. Paul M, Zemer-Wassercug N, Talker O, Lishtzinsky Y, Lev B, Samra Z, et al. Are all beta-lactams similarly effective in the treatment of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteraemia? *Clin Microbiol Infect.* oct 2011;17(10):1581-6.
38. Lee S, Choe PG, Song K-H, Park S-W, Kim HB, Kim NJ, et al. Is cefazolin inferior to nafcillin for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia? *Antimicrob Agents Chemother.* nov 2011;55(11):5122-6.
39. Li J, Echevarria KL, Hughes DW, Cadena JA, Bowling JE, Lewis JS. Comparison of cefazolin versus oxacillin for treatment of complicated bacteremia caused by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* sept 2014;58(9):5117-24.
40. Bai AD, Showler A, Burry L, Steinberg M, Ricciuto DR, Fernandes T, et al. Comparative effectiveness of cefazolin versus cloxacillin as definitive antibiotic therapy for MSSA bacteraemia : results from a large multicentre cohort study. *J Antimicrob Chemother.* mai 2015;70(5):1539-46.
41. Rao SN, Rhodes NJ, Lee BJ, Scheetz MH, Hanson AP, Segreti J, et al. Treatment outcomes with cefazolin versus oxacillin for deep-seated methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother.* sept 2015;59(9):5232-8.
42. Pollett S, Baxi SM, Rutherford GW, Doernberg SB, Bacchetti P, Chambers HF. Cefazolin versus Nafcillin for Methicillin-Sensitive *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infection in a California Tertiary Medical Center. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(8):4684-9.
43. Monogue ML, Ortwine JK, Wei W, Eljaaly K, Bhavan KP. Nafcillin versus cefazolin for the treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Journal of Infection and Public Health.* 1 sept 2018;11(5):727-31.
44. Davis J, Turnidge J, Tong S. A large retrospective cohort study of cefazolin compared with flucloxacillin for methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 1 août 2018;52(2):297-300.
45. Miller MA, Fish DN, Barber GR, Barron MA, Goolsby TA, Moine P, et al. A comparison of safety and outcomes with cefazolin versus nafcillin for methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *J Microbiol Immunol Infect.* avr 2020;53(2):321-7.
46. Burrelli CC, Broadbent EK, Margulis A, Snyder GM, Gold HS, McCoy C, et al. Does the Beta-Lactam Matter? Nafcillin versus Cefazolin for Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections. *CHE.* 2018;63(6):345-51.

47. Twilla JD, Algrim A, Adams EH, Samarin M, Cummings C, Finch CK. Comparison of Nafcillin and Cefazolin for the Treatment of Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Am J Med Sci.* juill 2020;360(1):35-41.
48. McDanel JS, Roghmann M-C, Perencevich EN, Ohl ME, Goto M, Livorsi DJ, et al. Comparative Effectiveness of Cefazolin Versus Nafcillin or Oxacillin for Treatment of Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Infections Complicated by Bacteremia : A Nationwide Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 01 2017;65(1):100-6.
49. Kimmig A, Weis S, Hagel S, Forstner C, Kesselmeier M, Pletz MW. Infectious Disease Consultations in Patients with *Staphylococcus Aureus* Bacteraemia - a Retrospective Observational Study at Jena University Hospital. *Dtsch Med Wochenschr.* oct 2018;143(21):e179-87.
50. Flynt LK, Kenney RM, Zervos MJ, Davis SL. The Safety and Economic Impact of Cefazolin versus Nafcillin for the Treatment of Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections. *Infect Dis Ther.* juin 2017;6(2):225-31.
51. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and Management of Penicillin Allergy : A Review. *JAMA.* 15 janv 2019;321(2):188-99.
52. McDanel JS, Perencevich EN, Diekema DJ, Herwaldt LA, Smith TC, Chrischilles EA, et al. Comparative effectiveness of beta-lactams versus vancomycin for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections among 122 hospitals. *Clin Infect Dis.* 1 août 2015;61(3):361-7.
53. Schweizer ML, Furuno JP, Harris AD, Johnson JK, Shardell MD, McGregor JC, et al. Comparative effectiveness of nafcillin or cefazolin versus vancomycin in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *BMC Infect Dis.* 19 oct 2011;11:279.
54. Kim S-H, Kim K-H, Kim H-B, Kim N-J, Kim E-C, Oh M, et al. Outcome of vancomycin treatment in patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* janv 2008;52(1):192-7.
55. Stryjewski ME, Szczech LA, Benjamin DK, Inrig JK, Kanafani ZA, Engemann JJ, et al. Use of vancomycin or first-generation cephalosporins for the treatment of hemodialysis-dependent patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis.* 15 janv 2007;44(2):190-6.
56. Chang F-Y, Peacock JE, Musher DM, Triplett P, MacDonald BB, Mylotte JM, et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia : recurrence and the impact of antibiotic treatment in a prospective multicenter study. *Medicine (Baltimore).* sept 2003;82(5):333-9.
57. Khatib R, Saeed S, Sharma M, Riederer K, Fakhri MG, Johnson LB. Impact of initial antibiotic choice and delayed appropriate treatment on the outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* mars 2006;25(3):181-5.
58. Lodise TP, McKinnon PS, Levine DP, Rybak MJ. Impact of empirical-therapy selection on outcomes of intravenous drug users with infective endocarditis caused by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* oct 2007;51(10):3731-3.

59. Siegman-Igra Y, Reich P, Orni-Wasserlauf R, Schwartz D, Giladi M. The role of vancomycin in the persistence or recurrence of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Scand J Infect Dis.* 2005;37(8):572-8.
60. Carr DR, Stiefel U, Bonomo RA, Burant CJ, Sims SV. A Comparison of Cefazolin Versus Ceftriaxone for the Treatment of Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia in a Tertiary Care VA Medical Center. *Open Forum Infect Dis.* mai 2018;5(5):ofy089.
61. Turner NA, Moehring R, Sarubbi C, Wrenn RH, Drew RH, Cunningham CK, et al. Influence of Reported Penicillin Allergy on Mortality in MSSA Bacteremia. *Open Forum Infect Dis.* mars 2018;5(3):ofy042.
62. Tissot-Dupont H, Gouriet F, Oliver L, Jamme M, Casalta J-P, Jimeno M-T, et al. High-dose trimethoprim-sulfamethoxazole and clindamycin for *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Int J Antimicrob Agents.* août 2019;54(2):143-8.
63. Fowler VG, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med.* 17 août 2006;355(7):653-65.
64. Sharma M, Riederer K, Chase P, Khatib R. High rate of decreasing daptomycin susceptibility during the treatment of persistent *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* juin 2008;27(6):433-7.
65. Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, Dahyot-Fizelier C, Dailly E, Gandia P, 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 Réanimation-SFAR). *Crit Care.* 29 mars 2019;23(1):104.
66. López J, Sevilla T, Vilacosta I, Sarriá C, Revilla A, Ortiz C, et al. Prognostic role of persistent positive blood cultures after initiation of antibiotic therapy in left-sided infective endocarditis. *Eur Heart J.* juin 2013;34(23):1749-54.
67. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies : development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
68. Lee S, Choe PG, Song K-H, Park S-W, Kim HB, Kim NJ, et al. Is cefazolin inferior to nafcillin for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia? *Antimicrob Agents Chemother.* nov 2011;55(11):5122-6.
69. Rudd KE, Seymour CW, Aluisio AR, Augustin ME, Bagenda DS, Beane A, et al. Association of the Quick Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment (qSOFA) Score With Excess Hospital Mortality in Adults With Suspected Infection in Low- and Middle-Income Countries. *JAMA.* 5 juin 2018;319(21):2202-11.
70. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG, et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest.* déc 1991;100(6):1619-36.

71. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* juill 1996;22(7):707-10.
72. Bidell MR, Patel N, O'Donnell JN. Optimal treatment of MSSA bacteraemias : a meta-analysis of cefazolin versus antistaphylococcal penicillins. *J Antimicrob Chemother.* 01 2018;73(10):2643-51.
73. Lee BJ, Wang SK, Constantino-Corpuz JK, Apolinario K, Nadler B, McDanel JS, et al. Cefazolin vs. anti-staphylococcal penicillins for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections in acutely ill adult patients: Results of a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* mars 2019;53(3):225-33.
74. Shi C, Xiao Y, Zhang Q, Li Q, Wang F, Wu J, et al. Efficacy and safety of cefazolin versus antistaphylococcal penicillins for the treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 11 oct 2018;18(1):508.
75. Weis S, Kesselmeier M, Davis JS, Morris AM, Lee S, Scherag A, et al. Cefazolin versus anti-staphylococcal penicillins for the treatment of patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clin Microbiol Infect.* juill 2019;25(7):818-27.
76. Allen JM, Bakare L, Casapao AM, Klinker K, Childs-Kean LM, Pomputius AF. Cefazolin Versus Anti-Staphylococcal Penicillins for the Treatment of Patients with Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Infection : A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis. *Infect Dis Ther.* 1 déc 2019;8(4):671-86.
77. Miro JM, Anguera I, Cabell CH, Chen AY, Stafford JA, Corey GR, et al. *Staphylococcus aureus* native valve infective endocarditis: report of 566 episodes from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Clin Infect Dis.* 15 août 2005;41(4):507-14.
78. Gay E, Barthel A, Rouzic N, Henriot B, Quélenec B, Lorleac'h A, et al. Cefazolin and coagulation disorders: a case report. *Ann Biol Clin (Paris).* 1 janv 2018;76(1):104-6.
79. Angles E, Mouton C, Perino J, Remy A, Ouattara A. Hypoprothrombinemia and severe perioperative haemorrhagic complications in cardiac surgery patients treated with high-dose cefazolin for infective endocarditis. *Anaesth Crit Care Pain Med.* avr 2018;37(2):167-70.
80. Lipsky JJ. N-methyl-thio-tetrazole inhibition of the gamma carboxylation of glutamic acid: possible mechanism for antibiotic-associated hypoprothrombinaemia. *Lancet.* 23 juill 1983;2(8343):192-3.
81. Wood TC, Johnson KL, Naylor S, Weinshilboum RM. Cefazolin administration and 2-methyl-1,3,4-thiadiazole-5-thiol in human tissue : possible relationship to hypoprothrombinemia. *Drug Metab Dispos.* oct 2002;30(10):1123-8.
82. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 2 févr 2021]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0261368.htm>

83. Burdet C, Loubet P, Le Moing V, Vindrios W, Esposito-Farèse M, Linard M, et al. Efficacy of cloxacillin versus cefazolin for methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia (CloCeBa) : study protocol for a randomised, controlled, non-inferiority trial. *BMJ Open*. 1 sept 2018;8(8):e023151.
84. Benner EJ, Bennett JV, Brodie JL, Kirby WM. Inactivation of cephalothin and cephaloridine by *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol*. déc 1965;90(6):1599-604.
85. Chang TW, Weinstein L. ISOLATION, CHARACTERIZATION, AND DISTRIBUTION OF CEPHALOSPORINASE. *Antimicrob Agents Chemother (Bethesda)*. 1963;161:278-82.
86. Ridley M, Phillips I. Relative Instability of Cephaloridine to Staphylococcal Penicillinase. *Nature*. déc 1965;208(5015):1076-8.
87. Rountree PM, Bullen MM. Cephaloridine and staphylococcal endocarditis. *Br Med J*. 6 mai 1967;2(5548):373-373.
88. Petersdorf/Adams/Braunwald/Isselbacher/Martin/Wilson. *Harrison's Principles of Internal Medicine 10th EDITION Vol 1 and 2*. McGraw-Hill Companies; 1983.
89. Sabath LD, Garner C, Wilcox C, Finland M. Effect of inoculum and of beta-lactamase on the anti-staphylococcal activity of thirteen penicillins and cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother*. sept 1975;8(3):344-9.
90. Farrar WE, Gramling PK. Antistaphylococcal activity and beta-lactamase resistance of newer cephalosporins. *J Infect Dis*. juin 1976;133(6):691-5.
91. Regamey C, Libke RD, Engelking ER, Clarke JT, Kirby MM. Inactivation of cefazolin, cephaloridine, and cephalothin by methicillin-sensitive and methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis*. mars 1975;131(3):291-4.
92. Lee S, Kwon KT, Kim H-I, Chang HH, Lee J-M, Choe PG, et al. Clinical implications of cefazolin inoculum effect and β -lactamase type on methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Microb Drug Resist*. déc 2014;20(6):568-74.
93. Lee SH, Park WB, Lee S, Park S, Kim SW, Lee J-M, et al. Association between Type A blaZ Gene Polymorphism and Cefazolin Inoculum Effect in Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 21 oct 2016;60(11):6928-32.
94. Nannini EC, Stryjewski ME, Singh KV, Bourgoigne A, Rude TH, Corey GR, et al. Inoculum effect with cefazolin among clinical isolates of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* : frequency and possible cause of cefazolin treatment failure. *Antimicrob Agents Chemother*. août 2009;53(8):3437-41.
95. Rincón S, Reyes J, Carvajal LP, Rojas N, Cortés F, Panesso D, et al. Cefazolin high-inoculum effect in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* from South American hospitals. *J Antimicrob Chemother*. déc 2013;68(12):2773-8.

96. Wi YM, Park YK, Moon C, Ryu SY, Lee H, Ki HK, et al. The cefazolin inoculum effect in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* blood isolates : their association with dysfunctional accessory gene regulator (*agr*). *Diagn Microbiol Infect Dis.* nov 2015;83(3):286-91.
97. Song K-H, Jung S-I, Lee S, Park S, Kiem SM, Lee SH, et al. Characteristics of cefazolin inoculum effect-positive methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infection in a multicentre bacteraemia cohort. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* févr 2017;36(2):285-94.
98. Chong YP, Park S-J, Kim ES, Bang K-M, Kim M-N, Kim S-H, et al. Prevalence of *blaZ* gene types and the cefazolin inoculum effect among methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* blood isolates and their association with multilocus sequence types and clinical outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* févr 2015;34(2):349-55.
99. Nannini EC, Stryjewski ME, Singh KV, Rude TH, Corey GR, Fowler VG, et al. Determination of an inoculum effect with various cephalosporins among clinical isolates of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* mai 2010;54(5):2206-8.
100. Saeki M, Shinagawa M, Yakuwa Y, Nirasawa S, Sato Y, Yanagihara N, et al. Inoculum effect of high concentrations of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* on the efficacy of cefazolin and other beta-lactams. *J Infect Chemother.* mars 2018;24(3):212-5.
101. Wang SK, Gilchrist A, Loukitcheva A, Plotkin BJ, Sigar IM, Gross AE, et al. Prevalence of a Cefazolin Inoculum Effect Associated with *blaZ* Gene Types among Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Isolates from Four Major Medical Centers in Chicago. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(8).
102. Livorsi DJ, Crispell E, Satola SW, Burd EM, Jerris R, Wang YF, et al. Prevalence of *blaZ* gene types and the inoculum effect with cefazolin among bloodstream isolates of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* août 2012;56(8):4474-7.
103. Goldman PL, Petersdorf RG. Importance of beta-lactamase inactivation in treatment of experimental endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis.* mars 1980;141(3):331-7.
104. Carrizosa J, Kobasa WD, Snepar R, Kaye KM, Kaye D. Cefazolin versus cephalothin in beta-lactamase-producing *Staphylococcus aureus* endocarditis in a rabbit experimental model. *J Antimicrob Chemother.* mai 1982;9(5):387-93.
105. Chapman SW, Steigbigel RT. Staphylococcal beta-lactamase and efficacy of beta-lactam antibiotics : in vitro and in vivo evaluation. *J Infect Dis.* juin 1983;147(6):1078-89.
106. Singh KV, Tran TT, Nannini EC, Tam VH, Arias CA, Murray BE. Efficacy of Ceftaroline against Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Exhibiting the Cefazolin High-Inoculum Effect in a Rat Model of Endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* juill 2017;61(7).

107. Nannini EC, Singh KV, Arias CA, Murray BE. In Vivo Effects of Cefazolin, Daptomycin, and Nafcillin in Experimental Endocarditis with a Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Strain Showing an Inoculum Effect against Cefazolin. *Antimicrob Agents Chemother.* sept 2013;57(9):4276-81.
108. Miller WR, Singh KV, Arias CA, Murray BE. Adjunctive Clavulanic Acid Abolishes the Cefazolin Inoculum Effect in an Experimental Rat Model of Methicillin-Sensitive *Staphylococcus aureus* Endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* nov 2018;62(11).
109. Fields MT, Herndon BL, Bamberger DM. beta-Lactamase-mediated inactivation and efficacy of cefazolin and cefmetazole in *Staphylococcus aureus* abscesses. *Antimicrob Agents Chemother.* févr 1993;37(2):203-6.
110. Lee S, Kwon KT, Kim H-I, Chang HH, Lee J-M, Choe PG, et al. Clinical implications of cefazolin inoculum effect and β -lactamase type on methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Microb Drug Resist.* déc 2014;20(6):568-74.
111. Miller WR, Seas C, Carvajal LP, Diaz L, Echeverri AM, Ferro C, et al. The Cefazolin Inoculum Effect Is Associated With Increased Mortality in Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Open Forum Infect Dis.* 1 juin 2018;5(6):ofy123.
112. Declerck B, Van der Beken Y, De Geyter D, Piérard D, Wybo I. Antimicrobial susceptibility testing of *Eggerthella lenta* blood culture isolates at a University Hospital in Belgium from 2004 to 2018. *Anaerobe.* 14 févr 2021;102348.
113. McFARLAND J. THE NEPHELOMETER:AN INSTRUMENT FOR ESTIMATING THE NUMBER OF BACTERIA IN SUSPENSIONS USED FOR CALCULATING THE OPSONIC INDEX AND FOR VACCINES. *JAMA.* 5 oct 1907;XLIX(14):1176-8.
114. Bard JD, Hindler JA, Gold HS, Limbago B. Rationale for Eliminating *Staphylococcus* Breakpoints for β -Lactam Agents Other Than Penicillin, Oxacillin or Cefoxitin, and Ceftaroline. *Clin Infect Dis.* mai 2014;58(9):1287-96.
115. Lee SO, Lee S, Park S, Lee JE, Lee SH. The Cefazolin Inoculum Effect and the Presence of type A blaZ Gene according to agr Genotype in Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Infect Chemother.* déc 2019;51(4):376-85.
116. Nannini EC, Singh KV, Murray BE. Relapse of type A beta-lactamase-producing *Staphylococcus aureus* native valve endocarditis during cefazolin therapy: revisiting the issue. *Clin Infect Dis.* 1 nov 2003;37(9):1194-8.
117. Shuford JA, Piper KE, Hein M, Trampuz A, Steckelberg JM, Patel R. Lack of association of *Staphylococcus aureus* type A beta-lactamase with cefazolin combined with antimicrobial spacer placement prosthetic joint infection treatment failure. *Diagn Microbiol Infect Dis.* mars 2006;54(3):189-92.
118. Ambler RP, Coulson AF, Frère JM, Ghuysen JM, Joris B, Forsman M, et al. A standard numbering scheme for the class A beta-lactamases. *Biochem J.* 15 mai 1991;276(Pt 1):269-70.

119. Kernodle DS, Stratton CW, McMurray LW, Chipley JR, McGraw PA. Differentiation of beta-lactamase variants of *Staphylococcus aureus* by substrate hydrolysis profiles. *J Infect Dis.* janv 1989;159(1):103-8.
120. Kernodle DS, McGraw PA, Stratton CW, Kaiser AB. Use of extracts versus whole-cell bacterial suspensions in the identification of *Staphylococcus aureus* beta-lactamase variants. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 1990;34(3):420-5.
121. Richmond MH. Immunological techniques for studying beta-lactamases. *Meth Enzymol.* 1975;43:86-100.
122. Voladri RK, Kernodle DS. Characterization of a chromosomal gene encoding type B beta-lactamase in phage group II isolates of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* déc 1998;42(12):3163-8.
123. McNeil JC, Sommer LM, Boyle M, Hogan P, Vallejo JG, Hultén KG, et al. Cefazolin Inoculum Effect and Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Osteoarticular Infections in Children. *Antimicrob Agents Chemother.* 20 août 2020;64(9).
124. Carvajal LP, Rincon S, Echeverri AM, Porras J, Rios R, Ordoñez KM, et al. Novel Insights into the Classification of Staphylococcal β -Lactamases in Relation to the Cefazolin Inoculum Effect. *Antimicrob Agents Chemother.* 21 avr 2020;64(5).
125. Rincon S, Carvajal LP, Gomez-Villegas SI, Echeverri AM, Rios R, Dinh A, et al. A Test For The Rapid Detection of the Cefazolin Inoculum Effect in Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol.* 3 févr 2021.



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com

Original article

Comparative outcomes of cefazolin versus antistaphylococcal penicillins in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infective endocarditis: a *post hoc* analysis of a prospective multicentre French cohort study

Raphaël Lecomte^{1,3,*}, Alexis Bourreau^{1,3}, Colin Deschanvres^{1,3}, Nahéma Issa⁵, Paul Le Turnier^{1,3}, Benjamin Gaborit^{1,3}, Marie Chauveau^{1,3}, Anne-Gaëlle Leroy², Thierry Le Tourneau⁴, Jocelyne Caillon², Fabrice Camou⁵, David Boutoille^{1,3}

¹ Department of Infectious Diseases, Nantes, France² Department of Bacteriology, CHU Hôtel-Dieu, Nantes, France³ Centre d'Investigation Clinique, Unité d'Investigation Clinique 1413 INSERM, CHU Nantes, Nantes, France⁴ Department of Cardiology, Institut du Thorax, University Hospital, Nantes, France⁵ Intensive Care and Infectious Disease Unit, Groupe Saint-André, CHU Bordeaux, Bordeaux, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 2 June 2020

Received in revised form

25 August 2020

Accepted 30 August 2020

Available online xxx

Editor: L. Scudeller

Keywords:

Antistaphylococcal penicillin

Cefazolin

Complicated bacteraemia

Infective endocarditis

Inoculum effect

Staphylococcus aureus

ABSTRACT

Objectives: Current guidelines recommend cefazolin as an alternative to antistaphylococcal penicillins (ASPs) in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) infective endocarditis despite the lack of comparative study. The objective of this study was to evaluate the comparative outcomes of cefazolin vs. ASPs in MSSA infective endocarditis.

Methods: This was a retrospective analysis of an observational multicentre cohort study using prospectively collected data from patients with MSSA endocarditis confirmed by endocarditis team and treated either with cefazolin or ASPs between July 2013 and December 2018. Patients were excluded if they received both treatments. The primary outcome was 90-day all-cause mortality.

Results: Of 210 patients included, 53 patients (25.2%) received cefazolin and 157 (74.8%) received ASPs. The overall 90-day mortality rate was 27.6% (58/210 patients), 24.5% (13/53) in the cefazolin group vs. 28.7% (45/157) in the ASP group (p 0.561). Premature antimicrobial discontinuation due to adverse events occurred less frequently with cefazolin than with ASPs (0/53 vs. 13/157 patients; p 0.042). In multivariate analysis, there was no difference in 90-day mortality between cefazolin and ASPs (adjusted odds ratio (aOR), 1.2; 95% confidence interval (CI), 0.49–2.91; p 0.681), while age (aOR, 1.06; 95% CI, 1.03–1.09; p < 0.001), Charlson comorbidity index (aOR, 1.18; 95% CI, 1.02–1.36 p 0.023), cerebral embolism (aOR, 2.83; 95% CI, 1.33–6.14; p 0.007) and intensive care unit admission (aOR, 4.16; 95% CI, 1.89–9.59; p 0.001) were factors significantly associated with higher mortality.

Conclusions: Cefazolin seems to be a possible alternative to ASPs in MSSA endocarditis. More studies are needed to confirm these results and determine which treatment should be recommended as first-line therapy. **Raphaël Lecomte, Clin Microbiol Infect 2020;■:1**

© 2020 European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Staphylococcus aureus is the leading cause of infective endocarditis (IE), whether on native or prosthetic valves, and is associated with higher mortality and embolic events rates than other microorganism [1–4]. Cefazolin, an intravenous first-generation cephalosporin, is used in the management of methicillin-

* Corresponding author. Raphaël Lecomte, Department of Infectious Disease, 1 Place Alexis Ricordeau, CHU Nantes, 44093, France.

E-mail address: raphael.lecomte@chu-nantes.fr (R. Lecomte).

<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.044>

1198-743X/© 2020 European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Please cite this article as: Lecomte R et al., Comparative outcomes of cefazolin versus antistaphylococcal penicillins in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infective endocarditis: a *post hoc* analysis of a prospective multicentre French cohort study, Clinical Microbiology and Infection, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.044>

susceptible *S. aureus* (MSSA) bacteraemia and is also recommended in endocarditis as first-line therapy for penicillin-allergic patients with nonanaphylactic reactions [5,6]. Although the comparison between cefazolin and antistaphylococcal penicillins (ASPs) has been approached in the field of MSSA bacteraemia [7–12], this issue has not yet been raised in regards to IE.

The absence of comparative clinical data on cefazolin in IE limits its use, especially because there is a concern about the cefazolin inoculum effect (CIE). Indeed, it has been reported that some strains of MSSA producing β -lactamases are correlated with an in vitro increase in cefazolin MICs when the bacterial inoculum is large. The clinical impact of the CIE is unclear, but it could be a cause of treatment failure, especially in endocarditis, a disease in which the bacterial inoculum is particularly high [7,13–15].

The objective of this *post hoc* retrospective analysis of a prospective observational cohort study was to compare cefazolin to ASPs in MSSA IE in terms of 90-day mortality and other clinical outcomes.

Methods

Study design, setting and population

This study is one of the substudies [16–19] from the IE cohort of the Bordeaux and Nantes university hospitals. All consecutive patients admitted with a possible or definite diagnosis of endocarditis according to Duke University criteria and confirmed by the local endocarditis teams from January 2013 to December 2018 were prospectively included.

For this study, all patients with MSSA endocarditis receiving at least one dose of cefazolin or ASPs were included. Patients were excluded from the study if they received the two regimens (cefazolin and ASPs) or if their initial blood culture results (within the first 5 days) were positive for more than one pathogen.

Exposure

The exposure variable of our study was targeted treatment with cefazolin vs. ASPs (oxacillin or cloxacillin). Due to an ASP stockout, only cefazolin was used from January 2016 and for a duration of approximately 1 year. In accordance with international guidelines, local guidelines recommended a continuous administration of the antibiotics as follows: 6 to 8 g per day for cefazolin after a bolus of 2 g, and 150 to 200 mg/kg of ASPs after a bolus of 2 g (in the absence or renal failure). Therapeutic drug monitoring was recommended in cases of renal impairment or extreme weight at steady-state plasmatic concentration (continuous intravenous infusion).

Endpoints

The primary endpoint was mortality from any cause within 90 days after the first positive blood culture result. The secondary endpoints examined were 1-year all-cause mortality, unplanned surgery, embolic events after the initiation of treatment, relapse, duration of bacteraemia, hospital length of stay and premature antibiotic therapy discontinuation (PAD). Unplanned surgery was defined as valve replacement resulting from IE within 90 days after the first positive blood culture. Embolism occurring during treatment was defined as new clinical symptoms with acute onset and the occurrence of new lesions confirmed by computed tomographic or magnetic resonance imaging. Relapse was defined as a new episode of IE with the same microorganism during the 1-year follow-up. The duration of bacteraemia was the interval between the first and last positive blood cultures collected. As previously defined [20], persistent bacteraemia was defined as the presence of

positive blood cultures 72 hours after initiating antibiotic treatment. Hospital length of stay was defined as the time between the first positive blood culture and discharge. PAD was defined as treatment interruption due to adverse effects attributed to the treatment by the clinician.

Data collection and definition

Data were prospectively collected from patients' electronic medical records and entered into a standardized case report form. Modified intensive care unit (ICU) admission was defined as an admission for management of organ failure; patients admitted for preoperative checkup or postoperative monitoring are not included in this definition. Follow-up data were extracted from the patient's electronic medical record. If 1-year mortality was not available, the information was systematically sought from the death records of the birthplace municipality of the patient in accordance with French legislation.

Ethics and registration

The study was approved by the local ethics committee. Patients were informed of the study but did not have to provide individual consent, in accordance with French legal standards.

Statistical analysis

Firstly, a descriptive analysis was performed considering baseline characteristics as well as primary and secondary outcomes. Continuous variables were summarized by median and interquartile range, and groups were compared by the Student *t* test or the Wilcoxon test as appropriate. Categorical variables were summarized by frequency and percentages and compared by the chi-square or Fisher exact test as appropriate.

Secondly, a univariate and multivariate logistic regression model was built to determine factors associated with 90-day mortality, estimating odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs). We have included all explicative variables which are clinically relevant or which have already been identified as being associated with our outcome in the literature: centre of inclusion, age, Charlson comorbidity index, presence of valvular prosthesis, multivalve involvement, valvular surgery, cerebral embolism, modified ICU admission, aminoglycoside and rifampin. No data were missing in the multivariate model; collinearity was considered in measuring the variance inflation factors. Secondary outcomes were analysed by bivariate tests, with the chi-square test used for categorical variables and the Student *t* test for continuous variables. Kaplan-Meier curves were constructed to compare time to 1-year mortality between two groups using the log-rank test. A two-sided *p* value of less than 5% was considered to indicate statistical significance for all analyses. Statistical analyses were performed by R 3.6.1 software (<https://www.r-project.org/>).

Results

Among the 1257 consecutive patients included in the Nantes and Bordeaux endocarditis cohort, 258 patients were hospitalized for MSSA endocarditis and were treated either with cefazolin or ASPs during the study period (Fig. 1). Forty-five patients were excluded because they received both ASPs and cefazolin (Supplementary Table S1). Three patients had multimicrobial IE. Therefore, a total of 210 patients were included and their data analysed for the primary endpoint, 53 patients (25.2%) in the cefazolin group and 157 patients (74.8%) in the ASP group.

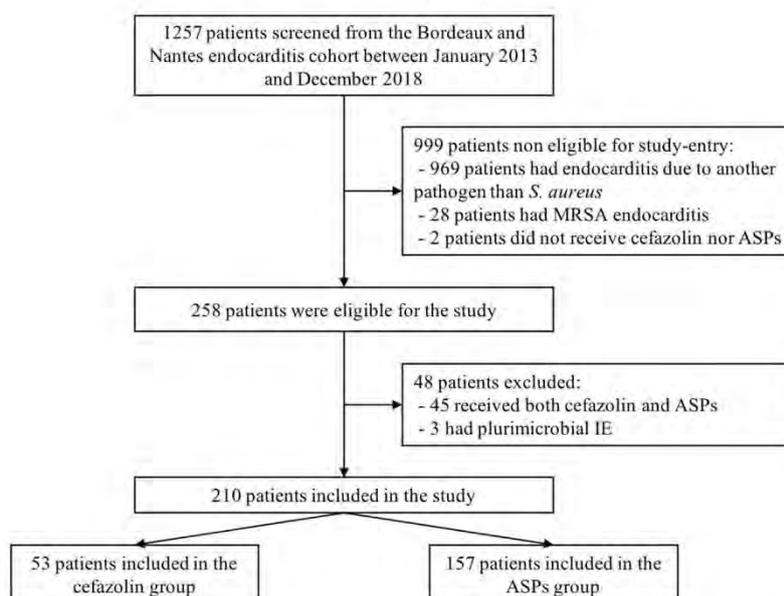


Fig. 1. Study flowchart. ASP, antistaphylococcal penicillin; IE, infective endocarditis; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

The baseline characteristics of the included patients are shown in Table 1. The median (interquartile range (IQR)) age was 65 (53–74) years, and 153 patients were male (72.9%). The median (IQR) Charlson comorbidity index was 2 (0–4). Fifty-four patients (25.7%) had a prosthetic valve and 42 patients (20.0%) had a cardiovascular implantable electronic device. A history of previous endocarditis was reported in seven patients (3.3%) and intravenous drug use in 24 patients (11.4%). A vegetation was identified in 155 patients (73.8%).

At discharge, the IE was classified as definite in 197 patients (93.8%). The median (IQR) duration between the date of the first positive blood culture and treatment initiation with cefazolin or ASPs was 2 (1–3) days. There were no differences between the two groups for demographics, underlying conditions, presence of pre-existing intracardiac material, ultrasound features, existence of an IE-related lesion and delay in treatment initiation. At baseline, 20.7% (11/53) of patients treated with cefazolin and 38.2% (60/157) of patients treated with ASPs were in the ICU for the management of organ failure (modified ICU admission, Table 1). The median (IQR) duration of therapy was 32 (16–50) days for the cefazolin group and 36 (21–47) days for the ASP group (p 0.594). Only one patient received less than 48 hours of treatment. Rifampin was administered to 49.1% (26/53) of patients receiving cefazolin and 54.8% (86/157) of patients receiving ASPs (p 0.574) and aminoglycoside in respectively 62.3% (33/53) and 83.4% (131/157) of patients (p 0.002).

Among the 210 patients included, 58 (27.6%) died within 90 days, 13 (24.5%) of 53 in the cefazolin group and 45 (28.7%) of 157 in the ASP group. There were no patients lost to follow-up. At 90 days, cefazolin was not associated with higher mortality than ASPs in univariate analysis (unadjusted OR, 0.81; 95% CI, 0.38–1.62; p 0.561), whereas older age (OR, 1.04; 95% CI, 1.02–1.06; p < 0.001), higher Charlson comorbidity index (OR, 1.18; 95% CI, 1.05–1.33; p 0.006), cerebral embolism (OR, 2.54; 95% CI, 1.37–4.75; p 0.003),

multivalve involvement (OR, 3.31; 95% CI, 1.26–8.81; p 0.011) and modified ICU admission (OR, 2.62; 95% CI, 1.4–4.92; p 0.003) were associated with higher mortality (Fig. 2).

After adjustment for potential confounding factors, all-cause mortality was not found to be different between the cefazolin and ASP groups at 90 days (adjusted OR (aOR) 1.2; 95% CI, 0.49–2.91; p 0.681). Age (aOR, 1.06; 95% CI, 1.03–1.09; p 0.023), Charlson comorbidity index (aOR, 1.18; 95% CI, 1.02–1.36; p 0.023), cerebral embolism (aOR, 2.83; 95% CI, 1.33–6.14; p 0.007) and modified ICU admission (aOR, 4.16; 95% CI, 1.89–9.59; p 0.001) were significantly associated with higher 90 day-mortality (Fig. 2).

Results of the secondary outcomes are detailed in Table 2 and Fig. 3. There was no difference in the proportion of patients undergoing valve surgery within 90 days (35.8% (19/53) patients in the cefazolin group vs. 36.9% (58/157) in the ASP group; p 0.886), developing embolic events while receiving treatment (3.8% (2/53) patients in the cefazolin group vs. 12.7% (20/157) in the ASP group; p 0.073) or had a relapse (0% (0/44) in the cefazolin group vs. 2.7% (4/148) in the ASP group; p 0.574). The median (IQR) duration of bacteraemia was similar in patients treated with cefazolin and ASPs (3 (0–5) days vs. 3 (1–5) days; p 0.557). Persistent bacteraemia was present in 25.5% (13/51) of patients treated with cefazolin and 29.3% (44/150) of patients treated with ASPs (p 0.729). Length of hospital stay was similar in the two groups (median (IQR) 33.5 (16–52) days in the cefazolin group vs. 38 (18–54) in the ASP group; p 0.24). Regarding long-term outcomes, 1-year mortality was 34.1% (15/44) in the cefazolin group vs. 39.5% (58/147) in the ASP group (p 0.421). The survival analysis did not show a difference between the two groups (Fig. 3; p 0.29). Thirteen (8.3%) of 157 patients discontinued treatment as a result of adverse effects in the ASP group vs. none of 53 in the cefazolin group (p 0.042). The most common cause of PAD was renal failure in seven cases, followed by rash in three cases, cytopenia in two cases and digestive disorders in one case.

Table 1
Characteristics of 210 patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* IE who received treatment with cefazolin or ASPs

Characteristic	Overall (n = 210)	Cefazolin (n = 53)	ASP (n = 157)	p
Centre				
Bordeaux	106 (50.5)	35 (66.0)	71 (45.2)	
Nantes	104 (49.5)	18 (34.0)	86 (54.8)	
Demographics				
Age (years), median (IQR)	65 (53–74)	66 (56–76)	65 (53–73)	0.479
Male gender	153 (72.9)	35 (66.0)	118 (75.2)	0.266
Healthcare setting				
Nosocomial ^a	44 (21.0)	13 (24.5)	31 (19.7)	0.586
Comorbidity				
Charlson comorbidity index, median (IQR)	2 (0–4)	1 (0–4)	2 (0–4)	0.512
HIV	7 (3.3)	0	7 (4.5)	0.196
Cancer	24 (11.4)	7 (13.2)	17 (10.8)	0.825
Diabetes	46 (21.9)	11 (20.8)	35 (22.3)	0.889
Intravenous drug use	24 (11.4)	6 (11.3)	18 (11.5)	1.000
Corticosteroids ^b	7 (3.3)	1 (1.9)	6 (3.8)	0.682
Dialysis	5 (2.4)	2 (3.8)	3 (1.9)	0.602
Previous IE	7 (3.3)	2 (3.8)	5 (3.2)	1.000
Predisposing heart condition	102 (48.6)	24 (45.3)	78 (49.7)	0.693
Valve type				
Native valve	156 (74.3)	42 (79.2)	114 (72.6)	0.339
Prosthetic valve	54 (25.7)	11 (20.8)	43 (27.4)	0.339
CIED	42 (20.0)	8 (15.0)	34 (21.6)	0.404
Duke classification				
Definite	197 (93.8)	48 (90.6)	149 (94.9)	0.422
Possible	13 (6.2)	5 (9.4)	8 (5.1)	0.321
Site of endocarditis				
Aortic	90 (42.9)	21 (39.6)	69 (43.9)	0.697
Mitral	59 (28.1)	14 (26.4)	45 (28.7)	0.890
Tricuspid	45 (21.4)	11 (20.8)	34 (21.7)	1.000
Pulmonary	4 (1.9)	0	4 (2.5)	0.574
Multivalve involvement	19 (9.0)	3 (5.7)	16 (10.2)	0.414
Probe involvement	17 (8.1)	4 (7.5)	13 (8.3)	1.000
Echocardiography				
Vegetation	155 (73.8)	40 (75.5)	115 (73.2)	0.891
Perforation	24 (11.4)	4 (7.5)	20 (12.7)	0.454
Fistula	6 (2.9)	3 (5.7)	3 (1.9)	0.170
Abscess	44 (21.0)	14 (26.4)	30 (19.1)	0.350
IE-related lesion				
Neurological ^c	84 (40.0)	17 (32.1)	67 (42.7)	0.468
Other locations ^d	134 (63.8)	31 (58.5)	103 (65.6)	0.443
Rifampin	112 (53.3)	26 (49.1)	86 (54.8)	0.574
Aminoglycoside	164 (78.1)	33 (62.3)	131 (83.4)	0.002
Modified ICU admission ^e	71 (33.8)	11 (20.8)	60 (38.2)	0.031
Sepsis	49 (23.3)	7 (13.2)	42 (26.8)	0.068
Acute heart failure	8 (3.8)	2 (3.8)	6 (3.8)	1.000
Vigilance disorders	7 (3.3)	0	7 (3.3)	0.196
Acute renal Failure	3 (1.4)	0	3 (1.9)	0.573
Other ^f	4 (1.9)	2 (3.8)	2 (1.3)	0.265
Need for vasopressive support	40 (19.0)	6 (11.3)	34 (21.7)	0.146
Blood culture—treatment (days), median (IQR) ^g	2 (1–3)	2 (1–3)	2 (1–3)	0.727
Treatment duration, day, median (IQR)	32.5 (18.5–46)	32 (16–50)	36 (21–47)	0.594
Treatment duration <7 days	18 (8.6)	7 (13.2)	11 (7.0)	0.267

Data are presented as n (%) unless otherwise indicated.

ASP, antistaphylococcal penicillin; CIED, cardiovascular implantable electronic device; HIV, human immunodeficiency virus; ICU, intensive care unit; IE, infective endocarditis.

^a Positive blood culture was collected >48 hours after admission.

^b If used for more than 3 months.

^c Including cerebral embolisms, abscesses or aneurysms.

^d Including noncerebral embolisms, metastatic foci (spondylodiscitis, abscesses) and mycotic aneurysms.

^e Not including patients admitted to ICU for postsurgical period for recovery; or patients admitted to cardiac ICU for preoperative checkups.

^f In cefazolin group were one episode of pulmonary embolism and one episode of disseminated intravascular coagulation. In ASP group were two episodes of pulmonary embolism.

^g Defined as time between first positive blood culture and treatment initiation (i.e. cefazolin or antistaphylococcal penicillins).

Discussion

In our observational cohort study, we did not observe a difference in efficacy between cefazolin and ASPs in the treatment of MSSA endocarditis, but interruption of treatment due to adverse events was less frequent with cefazolin than with ASPs.

The current investigation is to our knowledge the first to compare ASPs to cefazolin specifically in patients with IE. Several

studies have already compared the efficacy of cefazolin and ASPs but only in MSSA bacteraemia [7–12,21–23]. All but two of these studies found no difference in mortality or treatment failure between the cefazolin or ASP groups. In the first study, a retrospective cohort analysis of American veterans, McDanel et al. [12] found a lower 90-day mortality with cefazolin vs. nafcillin or oxacillin in complicated bacteraemia (hazard ratio, 0.77; 95% CI, 0.66–0.90). This study had the largest sample size among previous

Please cite this article as: Lecomte R et al., Comparative outcomes of cefazolin versus antistaphylococcal penicillins in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infective endocarditis: a *post hoc* analysis of a prospective multicentre French cohort study, *Clinical Microbiology and Infection*, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.044>

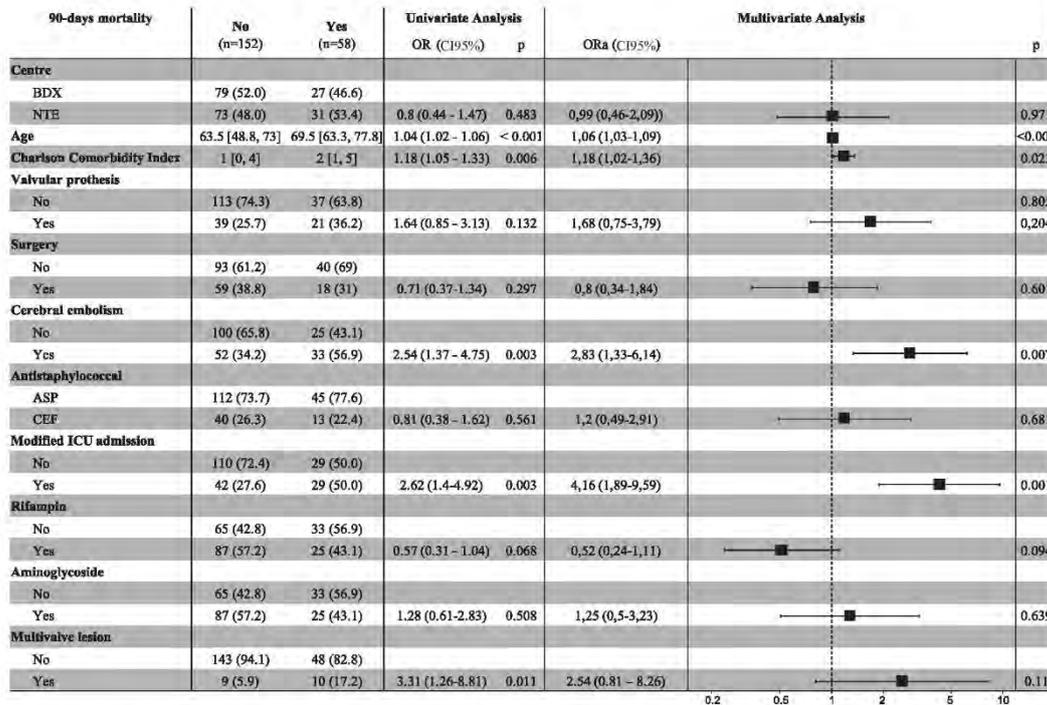


Fig. 2. Crude and adjusted ORs to determine factor associated with 90 days' mortality. Values presented as n (%); $p < 0.05$ was considered statistically significant. The multivariate model had no missing data. Primary outcome was assessed by multivariate logistic regression estimating odd ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs). ASP, antistaphylococcal penicillin; BDX, Bordeaux city; ICU, intensive care unit; NTE, Nantes city; OR, odds ratios; ORa, adjusted OR.

studies but only analysed the initial treatment of bacteraemia, with no specific focus on the patients with endocarditis; further, data on total treatment duration, source control, adverse events and treatments received after discharge were missing. The second study analysed a prospective observational multicentre cohort of patients with MSSA bacteraemia [7] and showed that cefazolin was associated with a lower failure rate (defined by PAD, switching of antibiotics because of clinical failure, all-cause mortality within 1 month or recurrence) than with nafcillin (30.4% (24/79) vs. 49.4% (39/79); p 0.015).

In our study, there were significantly fewer treatment interruptions due to adverse events in the cefazolin group than in the ASP group. However—and even if other studies have already shown the better tolerability of cefazolin compared to ASPs [7,21,24]—these results should be interpreted with caution because PAD was rare in our study. The exclusion of patients who had received both cefazolin and ASPs explains the lower incidence of PAD compared to other studies which focused on adverse events. This bias in safety evaluation is inherent to all studies comparing the efficacy of cefazolin to ASPs because both are recommended as alternatives in

Table 2
Comparison of treatment outcomes of cefazolin vs. oxacillin or cloxacillin in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* endocarditis

Outcome	Overall ($n = 210$)	Cefazolin ($n = 53$)	Oxacillin or cloxacillin ($n = 157$)	p
Primary outcome				
90-day all-cause mortality	58 (27.6)	13 (24.5)	45 (28.7)	0.561
Secondary outcomes				
Length of stay (days), median (IQR) ^a	36 (18–53)	33.5 (16–52)	38 (18–54)	0.240
90-day unplanned valvular surgery ^b	77 (36.7)	19 (35.8)	58 (36.9)	0.886
Receiving treatment for embolism	22 (10.5)	2 (3.8)	20 (12.7)	0.073
Duration of bacteraemia (days), median (IQR)	3 (1–5)	3 (0–5)	3 (1–5)	0.557
Persistently positive blood cultures ≥ 72 hours while receiving treatment ^c	57/201 (28.4)	13/51 (25.5)	44/150 (29.3)	0.729
Discontinuation ^d	13 (6.2)	0 (0.0)	13 (8.3)	0.042
Relapse	4/194 (2.6)	0/44 (0.0)	4/148 (2.7)	0.574
One-year all-cause mortality	73/194 (37.6)	15/44 (34.1)	58/147 (39.5)	0.421

Data are presented as n (%) unless otherwise indicated.

IQR, interquartile range.

^a Defined as day the first methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* blood culture was collected until the patient was either discharged from hospital or died.

^b Not included are patients who underwent removal of cardiovascular implantable electronic device (and/or probes) without valve surgery.

^c Two patients in cefazolin group and seven in antistaphylococcal penicillin group had no blood culture control after 24 hours.

^d Premature antibiotic therapy discontinuation due to adverse effects.

Please cite this article as: Lecomte R et al., Comparative outcomes of cefazolin versus antistaphylococcal penicillins in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infective endocarditis: a *post hoc* analysis of a prospective multicentre French cohort study, *Clinical Microbiology and Infection*, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.044>

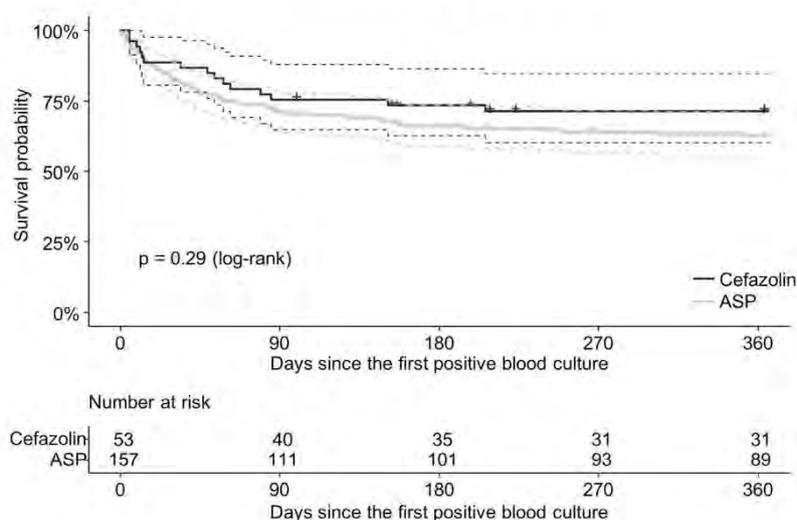


Fig. 3. Kaplan-Meier curve showing 1-year all-cause survival in 210 patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infective endocarditis treated with cefazolin compared to antistaphylococcal penicillins. Patient data were censored at time of death. ASP, antistaphylococcal penicillin.

case of adverse events, and patients who received both treatments are excluded.

The current investigation confirmed the factors associated with mortality reported in the literature, corroborating the relevance of our cohort study. Age, cerebral emboli, comorbidities and ICU admission are well-known risk factors for mortality [25].

Reports of clinical failures allegedly linked to CIE have resulted in the preferential use of cefazolin over ASPs in high-inoculum infections such as endocarditis [26]. Interestingly, we did not observe any difference in the duration of bacteraemia or persistent bacteraemia between the cefazolin and ASP groups in our study, and we provide important efficacy data on the use of cefazolin in a high-inoculum infection. However, we did not evaluate the frequency of the CIE in our study, which concerns 13% to 58% of the strains in the literature.

We acknowledge several limitations in our study. Firstly, at baseline, there were more patients hospitalized in the ICU in the ASP group than in the cefazolin group, which is a potential confounding bias. This indication bias, which is frequent in studies comparing these two treatments [7], was not balanced by the shortage of ASPs and was taken into account in the multivariate analysis. Secondly, this study included a limited number of patients, particularly in the cefazolin group, and our sample size may have been too small to detect any differences in outcomes. However, the size of our study was sufficient to highlight most of the risk factors for mortality previously reported in the literature. In addition, two reasons likely explain that fewer patients were treated with cefazolin than ASPs for endocarditis: it is not the first-line treatment recommended in IE, and the place of cefazolin in the treatment of MSSA endocarditis was only acknowledged after the publication of the 2015 European guidelines [5,6]. Thirdly, ours was a retrospective study. On the one hand, data were prospectively collected; and on other, there was no loss to follow-up and no missing data concerning all the variables we analysed in the multivariate model.

Considering that cefazolin is included in American and European recommendations, it is crucial to have comparative data in endocarditis, especially because cefazolin is possibly related to the risk of inoculum effect in endocarditis. In our study, we did not observe a difference in efficacy between the two treatments, but

cefazolin was better tolerated than ASPs. However, there are still concerns about the use of cefazolin, and additional randomized interventional studies are needed to assess which anti-staphylococcal β -lactam should be considered as a first-line antibiotic in IE.

Transparency Declaration

All authors report no conflicts of interest relevant to this article.

Acknowledgements

We thank the following colleagues: Bordeaux University Hospital: Cécile Alexandrino, MD; Laurent Barandon, MD, PhD; Fabrice Camou, MD; Marina Dijos, MD; Carine Greib, MD; Nahéma Issa, MD; Marion Laine, MD; Irène Machelart, MD; Olivia Peuchant, MD, PhD; Ghoufrane Tlili, MD; Gaëtane Wirth, MD. Nantes University Hospital: Ousama Al Habash, MD; Nathalie Asseray, MD; Charlotte Biron, MD; Philippe Bizouarn, MD; David Boutoille, MD, PhD; Jocelyne Caillon, MD, PhD; Marie Chauveau, MD; Stéphane Corvec, MD, PhD; Caroline Cuffe, MD; Colin Deschanvres, MD; Guillaume Deslandes, MD; Benjamin Gaborit, MD; Matthieu Gregoire, MD; Olivier Grossi, MD; Lydie Khatchatourian, MD; Laurianne Le Gloan, MD; Thierry Le Tourneau, MD, PhD; Paul Le Turnier, MD; Anne-Sophie Lecompte, MD; Raphaël Lecomte, MD; Maeva Lefebvre, MD; Delphine Marest, MD; Magali Michel, MD; Jérémie Orain; Sabine Pattier, MD; Samuel Pineau, MD; Nicolas Piriou, MD; François Raffi, MD, PhD; Jean-Christian Roussel, MD, PhD; Julie Roy, MD; Thomas Senage, MD; Jean-Michel Serfaty, MD, PhD.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.044>.

References

- [1] Habib G, Erba PA, Jung B, Donal E, Cosyns B, Laroche C, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the

- ESCEORP EUROENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J* 2019;40:3222–32.
- [2] Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, Iung B, et al. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis* 2012;54:1230–9.
- [3] Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG, Bayer AS, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis—Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2009;169:463–73.
- [4] Wang A, Athan E, Pappas PA, Fowler VG, Olaison L, Paré C, et al. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA* 2007;297:1435–61.
- [5] Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2015;132:1435–86.
- [6] Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 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* 2015;36:3075–128.
- [7] 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;24:152–8.
- [8] Pollett S, Baxi SM, Rutherford GW, Doernberg SB, Bacchetti P, Chambers HF. Cefazolin versus nafcillin for methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bloodstream infection in a California tertiary medical center. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:4684–9.
- [9] Rao SN, Rhodes NJ, Lee BJ, Scheetz MH, Hanson AP, Segreti J, et al. Treatment outcomes with cefazolin versus oxacillin for deep-seated methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:5232–8.
- [10] Bai AD, Showler A, Burry L, Steinberg M, Ricciuto DR, Fernandes T, et al. Comparative effectiveness of cefazolin versus cloxacillin as definitive antibiotic therapy for MSSA bacteraemia: results from a large multicentre cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:1539–46.
- [11] Lee S, Choe PG, Song KH, Park SW, Kim HB, Kim NJ, et al. Is cefazolin inferior to nafcillin for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia? *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:5122–6.
- [12] McDanel JS, Roghmann MC, Perencevich EN, Ohl ME, Goto M, Livorsi DJ, et al. Comparative effectiveness of cefazolin versus nafcillin or oxacillin for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infections complicated by bacteraemia: a nationwide cohort study. *Clin Infect Dis* 2017;65:100–6.
- [13] Miller WR, Seas C, Carvajal LP, Diaz L, Echeverri AM, Ferro C, et al. The cefazolin inoculum effect is associated with increased mortality in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Open Forum Infect Dis* 2018;5:ofy123.
- [14] Wang SK, Gilchrist A, Loukicheva A, Plotkin BJ, Sigar IM, Gross AE, et al. Prevalence of a cefazolin inoculum effect associated with *blaZ* gene types among methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* isolates from four major medical centers in Chicago. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62:e00382.
- [15] Nannini EC, Singh KV, Arias CA, Murray BE. *In vivo* effects of cefazolin, daptomycin, and nafcillin in experimental endocarditis with a methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* strain showing an inoculum effect against cefazolin. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:4276–81.
- [16] Lecomte R, Issa N, Gaborit B, Le Turnier P, Deschanvres C, Asseray N, et al. Risk–benefit assessment of systematic thoracoabdominal-pelvic computed tomography in infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2019;69:1605–12.
- [17] Lecomte R, Laine JB, Issa N, Revest M, Gaborit B, Le Turnier P, et al. Long-term outcome of patients with nonoperated prosthetic valve infective endocarditis: is relapse the main issue? *Clin Infect Dis* 2020;71:1316–9.
- [18] Leroy AG, Corvec S, Danneels P, Dubee V, Kempf M, Boucher D, et al. Reply to Lopez-Cortes, et al. *Clin Infect Dis* 2020.
- [19] Lecomte R, Issa N, Camou F, Boutoille D. Reply to Pericás et al. *Clin Infect Dis* 2020.
- [20] López J, Sevilla T, Vilacosta I, Sarriá C, Revilla A, Ortiz C, et al. Prognostic role of persistent positive blood cultures after initiation of antibiotic therapy in left-sided infective endocarditis. *Eur Heart J* 2013;34:1749–54.
- [21] Li J, Echevarria KL, Hughes DW, Cadena JA, Bowling JE, Lewis JS. Comparison of cefazolin versus oxacillin for treatment of complicated bacteraemia caused by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:5117–24.
- [22] Paul M, Zemer-Wassercug N, Talker O, Lishtzinsky Y, Lev B, Samra Z, et al. Are all beta-lactams similarly effective in the treatment of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteraemia? *Clin Microbiol Infect* 2011;17:1581–6.
- [23] Davis JS, Turnidge J, Tong S. A large retrospective cohort study of cefazolin compared with flucloxacillin for methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents* 2018;52:297–300.
- [24] 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;59:369–75.
- [25] Miro JM, Anguera I, Cabell CH, Chen AY, Stafford JA, Corey GR, et al. *Staphylococcus aureus* native valve infective endocarditis: report of 566 episodes from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Clin Infect Dis* 2005;41:507–14.
- [26] Nannini EC, Singh KV, Murray BE. Relapse of type A beta-lactamase-producing *Staphylococcus aureus* native valve endocarditis during cefazolin therapy: revisiting the issue. *Clin Infect Dis* 2003;37:1194–8.

Vu, le Président du Jury,



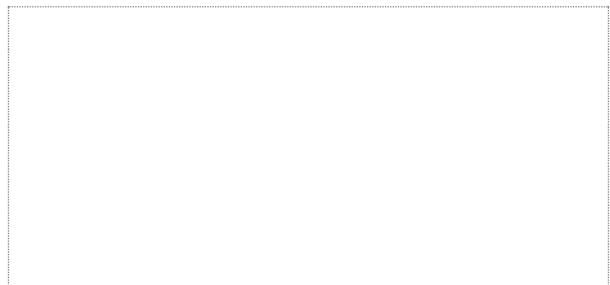
Professeur François RAFFI

Vu, le Directeur de Thèse,



Docteur Raphaël LECOMTE

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

NOM : BOURREAU

PRENOM : Alexis

Titre de Thèse : Efficacité et tolérance de la céfazoline en comparaison aux pénicillines anti-staphylococciques dans l'endocardite infectieuse à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline

Etude de l'effet inoculum à la céfazoline dans la cohorte nantaise des endocardites à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline

RESUME

Notre analyse rétrospective d'une cohorte multicentrique sur 210 patients atteints d'endocardite infectieuse à *S.aureus* sensible à la méticilline n'a pas retrouvé de différence concernant la mortalité à 90 jours entre les patients du groupe céfazoline (13/53, 24,5%) et du groupe pénicilline anti-staphylococcique (58/157, 27,6%, $p = 0,561$). En analyse multivariée, la céfazoline n'était pas associée à un surrisque de mortalité à 90 jours (aOR : 1,2 ; IC 95% [0,49-2,91], $p = 0,681$). Les arrêts prématurés de traitement pour effets indésirables étaient moins fréquents chez les patients traités par céfazoline (0% contre 8,3%, $p = 0,042$). Il était mis en évidence un effet inoculum à la céfazoline chez 17,6% des 51 souches testées, et la β -lactamase blaZ de type A était majoritaire. Il n'était pas retrouvé d'association entre effet inoculum et échec clinique. Des études complémentaires sont nécessaires pour appuyer ces résultats.

MOTS-CLES

ENDOCARDITE INFECTIEUSE
STAPHYLOCOCCUS AUREUS
CEFAZOLINE
PENICILLINES ANTI-STAPHYLOCOCCIQUES
EFFET INOCULUM