

**"Comparaison de la céfazoline aux pénicillines anti-staphylococcique dans  
l'endocardite infectieuse à Staphylocoque doré sensible à la méticilline :  
analyse à partir d'une étude de cohorte prospective multicentrique"**

*R. Lecomte, A. Bourreau, C. Deschanvres, N. Issa, AG. Leroy, B. Gaborit, P. Le Turnier, J. Caillon, F. Camou,  
D. Bouteille*

*Accepté dans Clinical Microbiology and Infection le 30/08/2020*

## Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

**Intervenant : Raphaël LECOMTE**

**Titre : "Comparaison de la céfazoline aux pénicillines anti-staphylococcique dans l'endocardite infectieuse à Staphylocoque doré sensible à la méticilline : analyse à partir d'une étude de cohorte prospective multicentrique"**

L'orateur ne souhaite pas répondre

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents (Gilead/MSD/Viiv Healthcare)
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations (Gilead/MSD/Viiv Healthcare/Pfizer/Astellas/Novex pharma)
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI  NON

OUI  NON

OUI  NON

OUI  NON

# Introduction (1):

- **Staphylocoque doré et endocardite infectieuse:**
  - 1<sup>ère</sup> cause d'EI dans les pays industrialisés<sup>1-2</sup>
  - Plus de mortalité et d'embolies que les autres micro-organismes<sup>1-3</sup>
- **Les ASP sont le traitement de référence des endocardites à SAMS mais:**
  - De plus en plus d'étude montrent que les EI sont fréquents:
    - Insuffisance rénale, rash, cytololyse hépatique<sup>4-5</sup>.
    - Arrêt précoce des ASP du fait des effets indésirables chez plus de 20% des patients traités<sup>4-5</sup>.
  - Les ruptures de stocks sont fréquentes



# Introduction (2):

- **La céfazoline:**
  - Recommandations: endocardites infectieuses à SAMS en cas d'allergie aux pénicillines sans réaction anaphylactique<sup>1-2</sup>
  - Des données rétrospectives retrouvant une efficacité similaire dans les bactériémies<sup>3-6</sup>
  - Une meilleure tolérance que les ASP<sup>6-7</sup>
  - Facilité d'utilisation (Dialysés, Nombre d'administrations)
- **Mais risque d'effet inoculum (77-92% des SA produisent une beta-lactamase, Activité hydrolytique dépend du type de beta-lactamase)<sup>8-9</sup>**



**Objectif: comparer la céfazoline aux pénicillines anti-staphylococciques dans l'endocardite infectieuse**

# Patients et méthodes (1)

- **Analyse post-hoc rétrospective d'une cohorte prospective observationnelle:**
  - Tous les patients ayant un diagnostic d'EI possible ou certaine selon les critères de Duke
  - Confirmée par l'« endocarditis team »
  - Nantes et Bordeaux
  - De janvier 2013 à décembre 2018

Critères d'inclusions:	Critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none"><li>• Endocardite à SAMS</li><li>• Avoir reçu au moins une dose de céfazoline ou ASP</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Traitement concomitant par céfazoline et ASP</li><li>• Endocardite polymicrobienne</li></ul>

# Patients et méthodes (2)

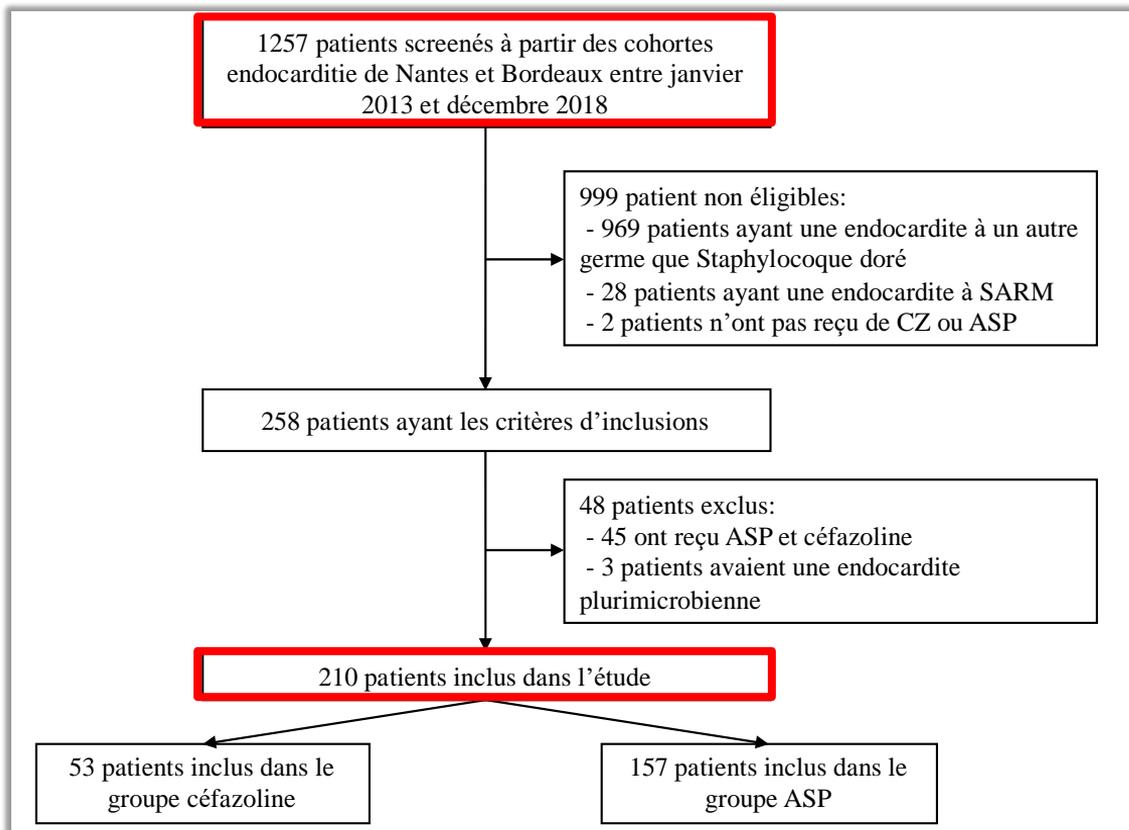
- **Exposition/modalité d'utilisation des bêta-lactamines anti-staphylococciques:**
  - Céfazoline: 6 à 8 g par jour IVSE après une dose de charge de 2g.
  - ASP: 150 à 200 mg/kg par jour IVSE après une dose de charge de 2g.
  - Monitoring des dosages d'antibiotiques: en cas de poids extrêmes ou d'insuffisance rénale.
- **Définitions**
  - Admission en USI modifiée: exclusion des patients admis pour bilan préopératoire et surveillance post-opératoire
- **Critères de jugements:**

<b>Principal</b>	Mortalité à J90
<b>Secondaires</b>	Mortalité à 1 an, Chirurgie valvulaire non programmée, Emboles sous traitement, Rechute, Durée de bactériémie, Durée d'hospitalisation, PAD : arrêt prématuré de l'antibiothérapie en cas d'effet indésirable

# Résultats (1)

**Figure 1: Flowchart.**

Abréviations: ASP: pénicillines anti-staphylococcique; CZ: céfazoline; SARM: Staphylocoque doré résistant à la méticilline



# Résultats (2)

**Table 1: Principales caractéristiques des patients ayant une endocardite à Staphylocoque doré sensible à la méticiline traité par céfazoline ou pénicilline anti-staphyloccique**

	Total (n = 210)	Céfazoline (n = 53)	ASP (n = 157)	P Value
<b>Centre</b>				
Bordeaux	106 (50.5)	35 (66.0)	71 (45.2)	
Nantes	104 (49.5)	18 (34.0)	86 (54.8)	
<b>Données démographiques</b>				
Age, années, médiane [IQR]	65 [53, 74]	66 [56, 76]	65 [53, 73]	0.479
Sexe masculin	153 (72.9)	35 (66.0)	118 (75.2)	0.266
<b>Comorbidités</b>				
Charlson index, médiane [IQR]	2 [0, 4]	1 [0, 4]	2 [0, 4]	0.512
Usager de drogue intraveineuse	24 (11.4)	6 (11.3)	18 (11.5)	1.000
Antécédent d'endocardite	7 (3.3)	2 (3.8)	5 (3.2)	1.000
Valve prothétique	54 (25.7)	11 (20.8)	43 (27.4)	0.339
CIED	42 (20.0)	8 (15.0)	34 (21.6)	0.404
<b>Classification selon Duke</b>				
Définie	197 (93.8)	48 (90.6)	149 (94.9)	0.422
Possible	13 (6.2)	5 (9.4)	8 (5.1)	0.321
<b>Site of endocarditis</b>				
Aortic	90 (42.9)	21 (39.6)	69 (43.9)	0.697
Mitral	59 (28.1)	14 (26.4)	45 (28.7)	0.890
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
<b>Echocardiography</b>				
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)	0.358



# Résultats (3)

**Table 1: Principales caractéristiques des patients ayant une endocardite à Staphylocoque doré sensible à la méticiline traité par céfazoline ou pénicilline anti-staphylococcique**

	Total (n = 210)	Céfazoline (n = 53)	ASP (n = 157)	P Value
Rifampicine	112 (53.3)	26 (49.1)	86 (54.8)	0.574
Aminoglycoside	164 (78.1)	33 (62.3)	131 (83.4)	0.002
Admission en USI modifiée	71 (33.8)	11 (20.8)	60 (38.2)	0.031
Sepsis	49 (23.3)	7 (13.2)	42 (26.8)	0.068
Insuffisance cardiaque	8 (3.8)	2 (3.8)	6 (3.8)	1.000
Troubles de la vigilance	7 (3.3)	0 (0.0)	7 (3.3)	0.196
Insuffisance rénale aigue	3 (1.4)	0 (0.0)	3 (1.9)	0.573
Autre	4 (1.9)	2 (3.8)	2 (1.3)	0.265
Amines	40 (19.0)	6 (11.3)	34 (21.7)	0.146
Intervalle entre 1ère Hc et traitement, jours, médiane [IQR]	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

# Résultats (4)

**Figure 2. Facteurs associés à la mortalité à J90.**

Valeurs présentées en nombre (%).  
*P* < 0.05 est considéré comme significatif. Le modèle multivarié n'avait pas de donnée manquante.

Abréviations: BDX: Bordeaux; NTE: Nantes; ASP: pénicilline anti-staphylococcique; CZ: Céfazoline; USI: Unité de soins intensifs. OR: odds ratios; ORa: OR ajusté.

Mortalité à 90 jours	Oui (n=152)	Non (n=58)	Analyse univariée		Analyse multivariée	
			OR (IC95)	p	ORa (IC95)	p
<b>Centre</b>						
BDX	79 (52.0)	27 (46.6)			0,99 (0,46-2,09))	0.971
NTE	73 (48.0)	31 (53.4)	0.8 (0.44 - 1.47)	0.483		
<b>Age</b>	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
<b>Charlson Index</b>	1 [0, 4]	2 [1, 5]	1.18 (1.05 - 1.33)	0.006	1,18 (1,02-1,36)	0.023
<b>Prothèse valvulaire</b>						
Oui	113 (74.3)	37 (63.8)				0.805
Non	39 (25.7)	21 (36.2)	1.64 (0.85 - 3.13)	0.132	1,68 (0,75-3,79)	0.204
<b>Chirurgie</b>						
Non	93 (61.2)	40 (69)				
Oui	59 (38.8)	18 (31)	0.71 (0.37-1.34)	0.297	0,8 (0,34-1,84)	0.601
<b>Embole cérébral</b>						
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
<b>Traitement ASP/CZ</b>						
ASP	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
<b>Admission USI</b>						
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
<b>Rifampicine</b>						
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
<b>Aminoside</b>						
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
<b>Lésion Multivalvulaire</b>						
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

# Résultats (4)

**Figure 2. Facteurs associés à la mortalité à J90.**

Valeurs présentées en nombre (%).  
*P* < 0.05 est considéré comme significatif. Le modèle multivarié n'avait pas de donnée manquante.

Abréviations: BDX: Bordeaux; NTE: Nantes; ASP: pénicilline anti-staphylococcique; CZ: Céfazoline; USI: Unité de soins intensifs. OR: odds ratios; ORa: OR ajusté.

Mortalité à 90 jours	Oui (n=152)	Non (n=58)	Analyse univariée		Analyse multivariée	
			OR (IC95)	p	ORa (IC95)	p
<b>Centre</b>						
BDX	79 (52.0)	27 (46.6)				
NTE	73 (48.0)	31 (53.4)	0.8 (0.44 - 1.47)	0.483	0.99 (0.46-2.09))	0.971
<b>Age</b>	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
<b>Charlson Index</b>	1 [0, 4]	2 [1, 5]	1.18 (1.05 - 1.33)	0.006	1,18 (1,02-1,36)	0.023
<b>Prothèse valvulaire</b>						
Oui	113 (74.3)	37 (63.8)				
Non	39 (25.7)	21 (36.2)	1.64 (0.85 - 3.13)	0.132	1,68 (0,75-3,79)	0.805
<b>Chirurgie</b>						
Non	93 (61.2)	40 (69)				
Oui	59 (38.8)	18 (31)	0.71 (0.37-1.34)	0.297	0,8 (0,34-1,84)	0.601
<b>Embole cérébral</b>						
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
<b>Traitement ASP/CZ</b>						
ASP	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
<b>Admission USI</b>						
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
<b>Rifampicine</b>						
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
<b>Aminoside</b>						
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
<b>Lésion Multivalvulaire</b>						
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

# Résultats (5)

**Table 2:** Critères de jugements secondaires chez les 210 patients traités par Céfazoline ou pénicilline anti-staphylococcique dans le cadre d'une endocardite à Staphylocoque doré sensible à la méticilline.

Outcome	Overall (n = 210)	Cefazolin (n = 53)	Oxacillin or cloxacillin (n = 157)	P Value
<b>Critère de jugement principal</b>				
<b>Mortalité toute cause à J90</b>	58 (27.6)	13 (24.5)	45 (28.7)	0.561
<b>Critères de jugement secondaires</b>				
<b>Durée de séjour<sup>a</sup>, j, médiane [IQR]</b>	36 [18, 53]	33.5 [16, 52]	38 [18, 54]	0.240
<b>Chirurgie non programmée à J90<sup>b</sup></b>	77 (36.7)	19 (35.8)	58 (36.9)	0.886
<b>Embole sous traitement</b>	22 (10.5)	2 (3.8)	20 (12.7)	0.073
<b>Durée de la bactériémie, j, médiane, [IQR]</b>	3 [1, 5]	3 [0, 5]	3 [1, 5]	0.557
<b>Bactériémie persistente /traitement ≥ 72h<sup>c</sup></b>	57/201 (28.4)	13/51 (25.5)	44/150 (29.3)	0.729
<b>PAD<sup>d</sup></b>	13 (6.2)	0 (0.0)	13 (8.3)	0.042
<b>Rechute</b>	4/194 (2.6)	0/44 (0.0)	4/148 (2.7)	0.574
<b>Mortalité toute cause à 1 an</b>	73/194 (37.6)	15/44 (34.1)	58/147 (39.5)	0.421

*Données présentées en nombre (%) sauf mention contraire. Data are presented as No. (%) unless otherwise indicated.*

<sup>a</sup>Définie comme la durée entre le jour de la première hémoculture positive et la sortie d'hospitalisation ou le décès

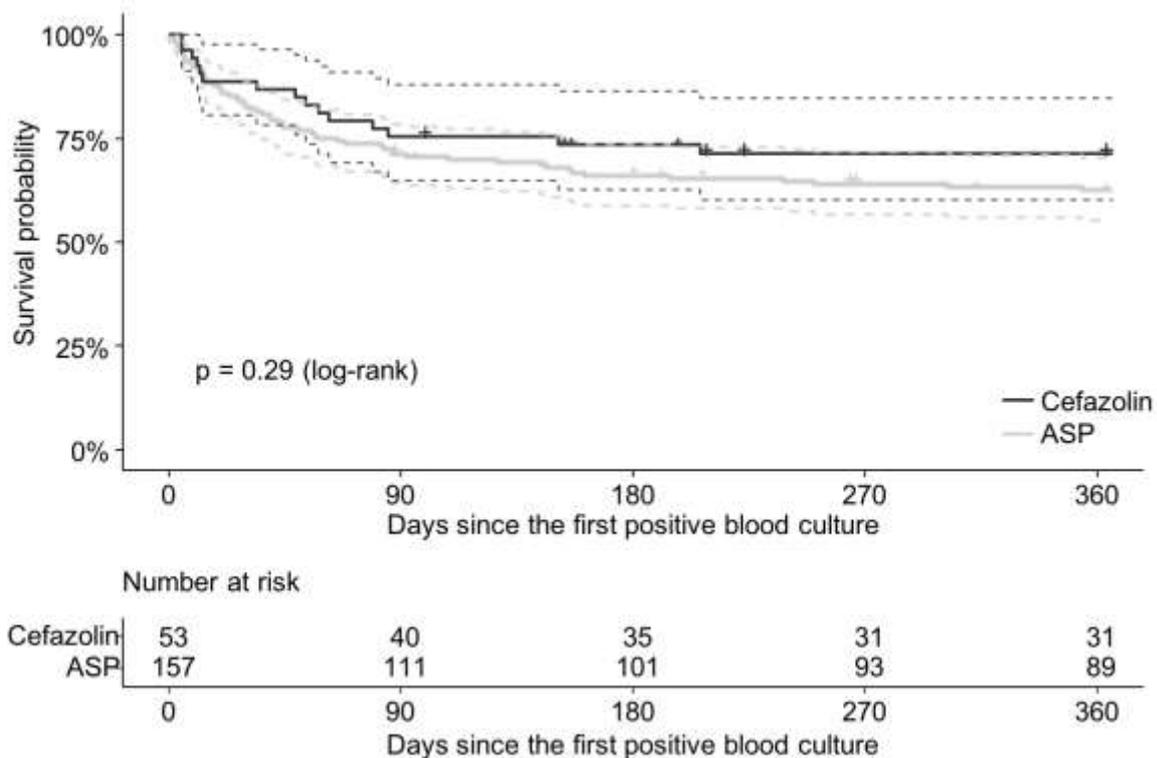
<sup>b</sup>Chirurgie valvulaire. Les patients ayant eu un retrait de CIED ne sont pas comptabilisés dans ce critère.

<sup>c</sup>2 patients non pas eu d'hémoculture de contrôle dans le groupe céfazolin et 7 dans le groupe ASP.

<sup>d</sup>Arrêt prématuré de l'antibiothérapie en raison d'un effet indésirable

PAD: Insuffisance rénale: 7/157, Rash 3/157, Cytopénies 2/157, EI digestifs 1/157

# Résultats (6)



# Discussion (1): principales études antérieures

Etude	Design	Nombre de patients totaux/EI	Critère de jugement principal	Tolérance	Durée de bactériémie
Lee AAC 2011 (2004-2009)	Rétrospectif Monocentrique	CZ = 49/1 ASP = 84/13	Composite (Echec clinique rechute et mortalité)	Oui	Non
Li AAC 2014 (2008 – 2012)	Rétrospectif Multicentrique	CZ = 59/15 ASP = 34/4	Taux de guérison clinique	Oui	Oui
Bai JAC 2015 (2007-2010)	Rétrospectif Multicentrique	CZ = 105/2 ASP = 249/30	Mortalité J90	Non	Non
Rao AAC 2015 (2010 – 2013)	Rétrospectif Multicentrique	CZ = 103/17 ASP = 58/12	Echec de traitement	Oui	Oui
Pollett AAC 2016 (2008-2013)	Rétrospectif Monocentrique	CZ = 70/10 ASP = 30/5	Mortalité J30	Non	Non
McDanel CID 2017 (2003-2010)	Rétrospectif Multicentrique	CZ = 1163/52 ASP = 2004/145	Mortalité J30 <sup>1</sup> Mortalité J90 <sup>1</sup>	Non	Non
Lee CMI 2018 (2013-2015)	Prospectif Multicentrique	CZ = 79/1 ASP = 163/11	Composite (Echec, PAD, Mortalité, Rechute)	Oui	Non

<sup>1</sup>Après la 1<sup>ère</sup> Hc +

<sup>2</sup>Nouvelle hémoculture positive à SAMS entre J45 et J365

<sup>3</sup>Les Hémocultures à SAMS devaient avoir le même antibiogramme

# Discussion (1): principales études antérieures

Etude	Design	Nombre de patients totaux/EI	Critère de jugement principal	Tolérance	Durée de bactériémie
Lee AAC 2011 (2004-2009)	Rétrospectif Monocentrique	CZ = 49/1 ASP = 84/13	Composite (Echec clinique rechute et mortalité)	Oui	Non
Li AAC 2014 (2008 – 2012)	Rétrospectif Multicentrique	CZ = 59/15 ASP = 34/4	Taux de guérison clinique	Oui	Oui
Bai JAC 2015 (2007-2010)	Rétrospectif Multicentrique	CZ = 105/2 ASP = 249/30	Mortalité J90	Non	Non
Rao AAC 2015 (2010 – 2013)	Rétrospectif Multicentrique	CZ = 103/17 ASP = 58/12	Echec de traitement	Oui	Oui
Pollett AAC 2016 (2008-2013)	Rétrospectif Monocentrique	CZ = 70/10 ASP = 30/5	Mortalité J30	Non	Non
McDanel CID 2017 (2003-2010)	Rétrospectif Multicentrique	CZ = 1163/52 ASP = 2004/145	Mortalité J30 <sup>1</sup> Mortalité J90 <sup>1</sup>	Non	Non
Lee CMI 2018 (2013-2015)	Prospectif Multicentrique	CZ = 79/1 ASP = 163/11	Composite (Echec, PAD, Mortalité, Rechute)	Oui	Non

<sup>1</sup>Après la 1<sup>ère</sup> Hc +

<sup>2</sup>Nouvelle hémoculture positive à SAMS entre J45 et J365

<sup>3</sup>Les Hémocultures à SAMS devaient avoir le même antibiogramme

# Discussion (2): Résultats des études antérieures

Etude	Type	CJP			Durée de bactériémie	Tolérance (PAD)		Remarque(s)
		CZ	ASP	Multivarié		CZ	ASP	
Lee AAC 2011 (2004-2009)	Composite J90	6/41 1 DCD	6/41 5 DCD	P > 0.99	ND	0/41	17/41	CJP composite Score de propension
Li AAC 2014 (2008 – 2012)	Guérison clinique	56/59 (95%)	32/34 (88%)	P = 0.25	CZ = 4 (2-5) ASP = 4 (3-7)	2/59 (3%)	7/34 (21%)	Posologies de CZ et ASP
Bai JAC 2015 (2007-2010)	Mortalité J90	21/105 (20%)	75/249 (30%)	P = 0.08	ND	ND	ND	Cross over d'ATB Pas de suivi extrahospitalier
Rao AAC 2015 (2010 – 2013)	Echec du traitement	5/32 (15,6%)	4/20 (20%)	P = 0.72	CZ = 3 [2-4] ASP 3 [2-4]	8 (7,8%)	2 (3.5%)	
Pollett AAC 2016 (2008-2013)	Mortalité J90	5/70 (7.1%)	5/30 (16,6%)	P = 0.22	ND	ND	ND	Durées de traitement très différentes selon les groupes
McDanel CID 2017 (2003-2010)	Mortalité J90	231/1163 (20%)	502/2004 (25%)	HR 0.77 (0.66–.90)	ND	ND	ND	Groupes hétérogènes Absence de suivi
Lee CMI 2018 (2013-2015)	Composite J90	24/79 (30.4%)	82/153 (50.3%)	OR 0.43 (0.24-0.76)	ND	10/79 (12.7%)	48/163 (29.4%)	CJP composite associant efficacité et tolérance

- **Groupes différents en terme de gravité**
  - Habitudes différentes selon les services (réanimation)
  - Biais très fréquents dans les précédentes études
  - Pris en compte dans l'analyse multivariée
- **Taille de l'échantillon**
  - Mise en évidence des facteurs de risques associés à la mortalité classiques de l'endocardite
- **Absence d'évaluation de l'effet inoculum**

# Conclusion:

- **Absence de différence entre céfazoline et ASP mais des effets indésirables moins fréquents:**  
→ **Une alternative acceptable ou un traitement de première intention?**

# Remerciements

- **Tous les participants des RCP endocardites du CHU de Bordeaux et du CHU de Nantes**

