



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

Ces propositions ne devront plus être considérées dès lors que les pénicillines du groupe M parentérales seront à nouveau disponibles

Mise en ligne : 22 février 2016

I. Préambule:

La SPILF et le GPIP ont été sollicités par l'ANSM à l'occasion d'une rupture de stock de pénicillines M injectables, afin de proposer dans l'urgence, des alternatives à l'oxacilline et à la cloxacilline IV. Ce travail a été élaboré par le groupe des recommandations de la SPILF, le GPIP et L'ONERBA.

Cette mission a été attribuée au groupe le 09 février 2016 et le document finalisé a été transmis le 19 février 2016.

Ces alternatives sont proposées par défaut dans ce contexte de pénurie. Elles ne remettent pas en cause le positionnement des pénicillines M tel qu'il est défini dans les recommandations et qui restent une classe thérapeutique essentielle et irremplaçable dans l'arsenal thérapeutique antimicrobien.

Ce document ne se substitue donc pas aux recommandations en vigueur pour chaque situation clinique, et les propositions émises ne concernent que la substitution d'une pénicilline M, par un autre antibiotique disponible. La durée prévisible de la pénurie n'est pas déterminée. Ces propositions deviendront caduques dès lors que les pénicillines M par voie injectable seront à nouveau disponibles

Au plan méthodologique nous avons préalablement listé les différentes situations cliniques qui justifient la prescription d'une pénicilline M par voie parentérale. A partir des recommandations nationales et internationales et d'une revue de la bibliographie récente sur le sujet, nous proposons un tableau de synthèse présentant uniquement la ou les alternatives raisonnables à l'oxacilline/cloxacilline IV, en les classant par ordre de préférence. Les critères de choix des alternatives possibles tiennent compte de plusieurs critères :

- Données d'activité *In vitro* et sur modèle animal
- Caractéristiques PK/PD
- Résultats d'études randomisées
- Indications rapportées dans les recommandations nationales ou internationales
- Profil de tolérance
- Impact sur le microbiote fécal
- Coût
-

La céfazoline apparaît comme l'alternative la plus acceptable dans la majorité des cas. Plusieurs auteurs rapportent une efficacité équivalente à l'oxacilline ou à la nafcilline, en particulier au cours des bactériémies à *Staphylococcus aureus* sensibles à la méticilline et un bon profil de tolérance. Son utilisation en perfusion continue permet la poursuite éventuelle de l'antibiothérapie à domicile. Cependant, les céphalosporines de 1^{ère} génération, ont un spectre plus large que celui des pénicillines M et pourraient induire la sélection de bactéries résistantes à partir du microbiote fécal et augmenter le risque de colite à *Clostridium difficile*(1,2).

Il convient cependant de souligner que l'utilisation plus fréquente de céfazoline en antibiothérapie curative et à l'occasion de l'antibioprophylaxie chirurgicale pourrait induire un défaut d'approvisionnement dans un contexte de rupture de stock annoncée du céfamandole.

Nous avons précisé pour chaque alternative, la posologie pour les patients adultes et les enfants ainsi que les modalités d'utilisation.

Ce document se compose de :

- Deux tableaux synthétiques précisant les différentes alternatives thérapeutiques proposées par le groupe des recommandations de la SPLIF pour les adultes et par le GPIP pour les enfants.
- Pour chaque situation, un bref argumentaire.
- Un encadré sur le bon usage de la céfazoline
- Les principales références bibliographies pour chaque situation clinique.

Ce document réalisé suite à la saisine de l'ANSM le 8 février n'a pas vocation à décrire de manière exhaustive toutes les situations cliniques ni à se substituer à l'avis du clinicien en charge du patient. Il s'agit d'un outil d'aide à la prescription d'alternatives pour la prise en charge d'infections documentées ou présumées à staphylocoques sensibles à la méticilline.

Les tableaux n'indiquent que les alternatives aux pénicillines M injectables. Le prescripteur devra se référer aux recommandations en vigueur ou à un avis spécialisé pour déterminer si la situation clinique impose le recours à une association d'antibiotiques. Nous n'abordons pas la durée de l'antibiothérapie proposée en remplacement des pénicillines M, dans la mesure où il ne s'agit pas nouvelles recommandations, mais uniquement de la gestion d'une rupture de stock.

II. Tableau de synthèse des alternatives aux pénicillines M dans un contexte de rupture de stock, selon la situation clinique chez l'adulte et l'enfant*

Adultes

Situation clinique	Alternatives proposées**	Posologies et modalités d'administration***
Endocardites :		
Valves natives	Céfazoline	80-100 mg/kg/ jour en 3 perfusions quotidiennes ou IVSE après une dose de charge de 30mg/Kg en 1 heure
Valves prothétiques ou pace maker	Céfazoline	80-100 mg/kg/ jour en 3 perfusions quotidiennes ou IVSE après une dose de charge de 30mg/Kg en 1 heure
Infections ostéoarticulaires (IOA) :		
IOA sur matériel	Céfazoline	80-100 mg/kg/ jour en 3 perfusions quotidiennes ou IVSE après une dose de charge de 30mg/Kg en 1 heure
Spondylodiscites infectieuses primitives et secondaires	Céfazoline	80-100 mg/kg/ jour en 3 perfusions quotidiennes ou IVSE après une dose de charge de 30mg/Kg en 1 heure
Infections liées au cathéter (ILC)		
	Céfazoline	80-100 mg/kg/ jour en 3 perfusions quotidiennes ou IVSE après une dose de charge de 30mg/Kg en 1 heure
Bactériémies (hors endocardites et ILC)		
	Céfazoline	80-100 mg/kg/ jour en 3 perfusions quotidiennes ou IVSE après une dose de charge de 30mg/Kg en 1 heure
Infections du SNC ****		
Méningites post-opératoires :		
Antibiothérapie de relais après documentation microbiologique et confirmation d'une infection à staphylocoque sensible.	Plusieurs options thérapeutiques peuvent être discutées. Prendre un avis spécialisé.	
Abcès cérébraux		
Antibiothérapie de relais après documentation microbiologique et confirmation d'une infection à staphylocoque sensible.	Plusieurs options thérapeutiques peuvent être discutées. Prendre un avis spécialisé.	

Infections cutanées		
Infections du pied diabétique (ostéite exclue et hors choc septique)	Céfazoline Ou Amoxicilline + acide clavulanique	80-100 mg/kg/ jour en 3 perfusions quotidiennes ou IVSE après une dose de charge de 30mg/Kg en 1 heure 50-100 mg/kg/j d'amoxicilline en 3 prises IV ou po sans dépasser 6g /jour
Dermohypodermes staphylococciques	Clindamycine si souche érythro-S Ou Cotrimoxazole Ou Amoxicilline + acide clavulanique Ou Céfazoline	600 mg/8h 800 mg de SMX/ 8-12h 50-100 mg/kg/j d'amoxicilline en 3 prises IV ou po sans dépasser 6g /jour 80-100 mg/kg/ jour en 3 perfusions quotidiennes ou IVSE après une dose de charge de 30mg/Kg en 1 heure
Infections respiratoires basses		
	<i>S. aureus</i> PVL**** – : Amoxicilline + acide clavulanique Ou Céfazoline <i>S. aureus</i> PVL + : Céfazoline ET Clindamycine si souche érythro-S OU Linézolide	50-100 mg/kg/j d'amoxicilline en 3 prises IV ou PO 80-100 mg/kg/ jour en 3 perfusions quotidiennes ou IVSE après une dose de charge de 30mg/Kg en 1 heure 80-100 mg/kg/ jour en 3 perfusions quotidiennes ou IVSE après une dose de charge de 30mg/Kg en 1 heure 600mg toutes les 6 à 8heures IV ou PO 600mg toutes les 12 heures IV ou PO
Antibioprophylaxie chirurgicale		
Pose de valve de dérivation interne	Céfazoline	2 g à l'induction

* Infections probables ou certaines à *Staphylococcus aureus* ou *staphylococcus à coagulase négatif* sensibles aux pénicillines M

** Ce tableau n'indique que les alternatives aux pénicillines M injectables. Le prescripteur devra se référer aux recommandations en vigueur ou à un avis spécialisé pour déterminer si la situation clinique impose le recours à une association d'antibiotiques.

*** Posologies proposées sur la base d'une fonction rénale normale

**** Voir rationnel « Infections du SNC » ci-dessous

**** Toxine de Pantón-Valentine

Enfants

Situation clinique	Alternatives proposées	Posologies et modalités d'administration
Infections respiratoires basses de l'enfant		
Pleuropneumopathie à <i>S. aureus</i> méti-S (SASM) statut PVL inconnu ou PVL-	Céfazoline +/- Rifampicine	80 à 100 mg/kg/j en 3 fois ou en perfusion continue après dose de charge de 30 mg/kg +/- 20 mg/kg/j en 2 prises
Pneumonie sévère à <i>S aureus</i> sécréteur	Céfazoline	80-100 mg/kg/j en 3 fois ou en perfusion continue après

de toxine de Pantone et Valentine (PVL+) Métis S	+ Clindamycine (1) (1) si souche Ery S Ou Céfazoline + Linézolide (hors AMM)	dose de charge de 30 mg/kg 40 mg/kg/j en 3 IVL 80-100 mg/kg/j en 3 fois ou en perfusion continue après dose de charge de 30 mg/kg + 30 mg/kg/j en 2 prises
Endocardites Infectieuses de l'enfant à S aureus méti S		
Valves natives	Céfazoline	80 à 100 mg/kg/j en 3 fois ou en perfusion continue après dose de charge de 30 mg/kg
Valves prothétiques ou Gore-tex ou Pace-Maker	Céfazoline + Rifampicine	80 à 100 mg/kg/j en 3 fois ou en perfusion continue après dose de charge de 30 mg/kg + 20 mg/kg/j en 2 prises
Infections cutanées de l'enfant		
Epidermolyse aiguë staphylococcique	Amoxicilline /Acide clavulanique	80 mg/kg/j IV en 3 inj
	ou Clindamycine (1) Si souche ery S	40 mg/kg/j en 4 injections
Dermohypodermes bactériennes	Amoxicilline / Acide clavulanique	80 mg/kg/j IV en 3 fois
	ou Clindamycine (1) Si souche ery S	40 mg/kg/j en 4 fois
Bactériémie sur voie veineuse centrale au long cours (type cathéter de nutrition parentérale)		
Bactériémie documentée à <i>S. aureus</i> Métis S	Céfazoline + Rifampicine	80 à 100 mg/kg/j en 3 fois ou en perfusion continue après DC de 30 mg/kg + 20 mg/kg en 2 injections
Infections ostéoarticulaires de l'enfant		
<i>S.aureus</i> Méti S	Céfazoline	80 à 100 mg/kg/j en 3 fois ou en perfusion continue après dose de charge de 30 mg/kg
	Ou	
	Céfuroxime	150 mg/kg/j en 3IVL

III. Rationnel :

Endocardites :

L'oxacilline et la cloxacilline sont proposées en traitement de 1^{ère} intention des endocardites à staphylocoques méti-S, et la céfazoline n'apparaît qu'en alternative en cas d'allergie à la pénicilline sans antécédents de réaction anaphylactique, au même titre que la daptomycine ou l'association cotrimoxazole/clindamycine pour les infections à SAMS, dans les recommandations 2015 de l'European Society of Cardiology (ESC) (1). Le positionnement respectif des pénicillines de groupe M et de la céfazoline est similaire pour les recommandations américaines (2). L'amoxicilline par voie IV et à posologie adaptée, peut être proposée dans les endocardites à staphylocoques non sécréteurs de pénicillinase. La vancomycine est moins active que la plupart des autres alternatives, dont les Béta-lactamines anti staphylococciques et ne doit pas être utilisée pour le traitement des infections à SAMS. Néanmoins des échecs ont été rapportés par plusieurs auteurs dans le traitement de bactériémies et endocardites à SAMS avec la céfazoline (3,4) et des travaux in vitro sur modèle animal suggèrent un effet inoculum et la production de β -lactamases de type A (BLA-A) (5). Cet effet impose l'utilisation de posologies élevées. La daptomycine est bactéricide à la fois, sur les souches de SARM et SAMS, présente un profil de tolérance acceptable et conserve une activité sur les souches en phase de croissance lente dans le biofilm. Elle est proposée en alternative pour les endocardites sur valves natives ou prothétiques dans les recommandations internationales et peut être discutée dans certaines situations à fort inoculum en

particulier lors des endocardites sur prothèse valvulaire en l'absence de localisations septiques pulmonaires.

Infections ostéoarticulaires :

Les pénicillines du groupe M sont proposées en traitement initial des infections de prothèse ostéo-articulaire (IPOA) et des spondylodiscites à SAMS (1,2,4). Les recommandations américaines proposent également la ceftriaxone en traitement de premier choix des IPOA et des spondylodiscites (3). Quelques données de la littérature permettent de soutenir cette dernière proposition (5,6).

Parmi les autres molécules mentionnées en alternative dans le traitement de première ligne, on peut citer la vancomycine, la daptomycine, le linézolide, les fluoroquinolones associées à la rifampicine et la clindamycine (en cas de souche érythro-S) ; ces 2 dernières alternatives étant souvent considérées plutôt en traitement de relais qu'en traitement initial. Les recommandations françaises de 2009 proposent une dose de 60 à 80 mg/kg/j pour la céfazoline (1). Plus récemment, dans les recommandations HAS sur les infections précoces sur PTG ou PTH(2), il était proposé des doses de céfazoline de 1 g toutes les 6 h si poids $\leq$ 70 kg ou 2g/8h si poids > 70 kg). Les recommandations américaines de 2015 (3) préconisent des doses de 1 à 2 g, toutes les 8 heures. Les autres alternatives proposées dans les recommandations américaines sont: Vancomycine (15 mg/kg/12h), Daptomycine, Linézolide (600 mg/12h). Concernant les spondylodiscites, les recommandations françaises de 2007 (4), proposent pour la céfazoline une dose de 100 mg/kg/j. Parmi les alternatives proposées en traitement initial, on pourrait retenir l'association fluoroquinolone + rifampicine ainsi que la clindamycine (si la souche est érythro-S). Dans les recommandations américaines de 2015 (3), la dose de céfazoline proposée est de 2 g/8h. La céfazoline et la ceftriaxone sont en « premier choix ». Les alternatives sont nombreuses (Vancomycine, Daptomycine, Linézolide, Clindamycine, lévofloxacine + Rifampicine).

Les commentaires du paragraphe « endocardites » concernant l'utilisation possible de l'amoxicilline sur les souches péné-S, la céfazoline et l'effet inoculum, la moindre activité de la vancomycine sur les staphylocoques méti-S par rapport aux bêta-lactamines anti-staphylococciques ou encore les propriétés de la daptomycine sont transposables ici.

Infections liées au cathéter :

Pour les infections liées au cathéter à Staphylocoque (*Staphylococcus aureus*, Staphylocoques coagulase négatif) sensibles à la méticilline, la céfazoline est proposée en alternative à l'oxacilline ou à la nafcilline dans les recommandations de l'IDSA de 2009 (1,2). Elle est même positionnée en 1^{ère} intention chez les patients hémodialysés. L'IDSA ne mentionne pas de différence d'efficacité entre les différentes molécules, mais recommande un relais du traitement probabiliste par vancomycine pour l'une de ces molécules.

Bactériémies (hors endocardites et ILC) :

Plusieurs études portant sur les bactériémies à *Staphylococcus aureus* sensibles à la méticilline de diverses origines ont montré une efficacité similaire de la céfazoline et des pénicillines M en termes d'évolution clinique favorable, mais supérieure à celle de la vancomycine (1-6). Une étude portant sur les bactériémies compliquées (définies par une bactériémie persistante, un foyer métastatique, une infection de prothèse non retirée rapidement, ou une endocardite) comparant oxacilline et céfazoline montre un même taux de succès clinique et une meilleure tolérance de la céfazoline avec moins d'arrêt de traitement pour intolérance hépatique (5). Par ailleurs, les propriétés pharmacologiques de la céfazoline permettent son utilisation en perfusion continue, ce qui rend cette molécule intéressante pour les antibiothérapies à domicile.

Infections du SNC :

Les méningites et les abcès cérébraux à staphylocoque font appel à des schémas thérapeutiques alternatifs qui ne sont pas validés par des preuves objectives. Des arguments microbiologiques, pharmacocinétiques et Pk/Pd en faveur de certaines molécules existent, mais pas l'expertise clinique. En conséquence le groupe recommande le recours à un avis spécialisé à chaque fois qu'une pénicilline M serait indiquée mais non disponible.(1-6)

Infections cutanées :

L'érysipèle ou dermohypodermite bactérienne(4) n'est pas une infection staphylococcique et ne sera pas évoqué dans ce document.

Pour certains furoncles compliqués, ou multiples, qui pourraient être traités par voie orale, plusieurs molécules ont une bonne diffusion cutanée et peuvent être employées : la clindamycine, pour les souches érythro-S, est probablement préférable pour les souches PVL+. Parmi les autres possibilités, le cotrimoxazole, l'amoxicilline/acide clavulanique ou la céfazoline peuvent être les premiers choix (2,3).

Pour les infections cutanées sévères à staphylocoque, les pénicillines M sont classiquement recommandées. La céfazoline représente une alternative.

Le traitement parentéral par oxacilline n'est proposé que dans les dermohypodermes extensives suspectées à SAMS ou à *Streptococcus pyogenes*. Dans cette indication, compte tenu de sa bonne sensibilité sur le streptocoque, la céfazoline est une alternative possible. L'autre alternative est l'amoxicilline/acide clavulanique associé éventuellement aux aminosides.

Infections respiratoires basses :

Dans les pneumonies à SAMS PVL-, l'association amoxicilline-acide clavulanique et la céfazoline sont des alternatives raisonnables en raison du profil de sensibilité du SA, de la bonne diffusion dans le parenchyme pulmonaire des 2 molécules et de leur spectre étroit.

Dans les pneumonies à SAMS PVL+, la gravité des tableaux cliniques justifie l'indication d'une bithérapie et l'utilisation d'une molécule ayant un effet anti-toxinique telles que la clindamycine, le linézolide ou la rifampicine. Les recommandations anglaises de 2008 préconisent une association clindamycine + rifampicine si la clindamycine est rendue sensible et une association linézolide + rifampicine si la clindamycine est résistante (1, 2). La prescription isolée de bêta-lactamines n'est pas recommandée du fait d'une potentielle augmentation de production toxinique en cas de concentration insuffisante, cet effet serait plus marqué avec les pénicillines et les carbapénèmes que les céphalosporines (3). Cet effet délétère semble annulé en cas d'association avec une molécule antitoxinique mais peu de données cliniques sont disponibles sur les associations avec des céphalosporines (4)

Encadré : bon usage de la céfazoline

La céfazoline est un antibiotique de la famille des céphalosporines de première génération.

La RCP du produit mentionne les indications suivantes: bronchopulmonaires, ORL et stomatologiques, septicémiques, endocarditiques, génitales et urinaires, cutanées, séreuses, osseuses et articulaires.(1)

Les concentrations tissulaires à taux thérapeutiques sont atteintes dans le liquide pleural, le liquide articulaire et le liquide ascitique. La diffusion dans le LCR est faible. La CMI modale pour les souches S (mg/L) de *Staphylococcus aureus* est de 0.5 mg/l (identique à la CMI modale de l'oxacilline). (2)

La céfazoline est l'alternative de choix pour le traitement des infections à *Staphylococcus aureus* méti-sensible. Elle est donc utilisée à des posologie élevées de 50 à 100 mg/kg et jusqu'à 150mg/kg (3),

Adaptation à la fonction rénale:

La céfazoline a une demi-vie de 100 minutes et une élimination principalement rénale. Sa posologie doit être adaptée à la fonction rénale. Pour les infections sévères justifiant de posologies élevées à 100 mg/kg/j, l'adaptation à la fonction rénale est la suivante :

Clairance de la créatinine	Dose de charge	Dose d'entretien
50 à 20 ml/mn	500 mg	1g par jour toutes les 6 h ou 2g toutes les 12 h
20 à 10 ml/mn	500 mg	1g toutes les 12 h ou 2g toutes les 24 h
10 à 5 ml/mn	500 mg	2g toutes les 24-36 h ou 2g toutes les 48-72 h
< 5 ml/mn sujets hémodialysés	500 mg voie I.V.	500 mg toutes les 72 heures

Son usage en hémodialyse permet d'obtenir des concentrations suffisantes pour traiter une infection sévère avec 2 g injectés en fin de dialyse après chaque séance de dialyse(4),(5). Ce schéma thérapeutique autorise une prise en charge ambulatoire(6). Une inter dose de 1g doit cependant être administrée après 48h en l'absence d'hémodialyse lorsque trois jours séparent les séances de dialyse.(7)

Optimisation des paramètres PK /PD:

Il est possible d'optimiser les paramètres PK/ PD en utilisant une administration en perfusion prolongée pour les patients à fonction rénale normale. La stabilité de la céfazoline autorise une utilisation en perfusion continue mais celle-ci est corrélée à la concentration du produit.

La concentration maximale permettant de garantir la stabilité de la molécule étant de 100 mg/ml il est donc nécessaire d' adapter le volume de dilution en fonction de la posologie souhaitée(8) :

- **A l'hôpital** une perfusion continue au pousse seringue électrique dans des seringues de 50 cc : Pour une posologie journalière de 6 g par jour il faut prescrire deux seringues de 50 cc contenant 3g de céfazoline sur 12 H. Pour 8g /j il faut 2 seringues de 4 g sur 12h, pour 10 g en 2 seringues de 5 g et pour 12 g en 3 seringues de 4 g.
- **A domicile.** La perfusion continue peut être réalisée par l'intermédiaire d'un diffuseur de 100 à 200 ml, en respectant une concentration de 6 g de céfazoline dans 100 ml, ou 9 g pour un diffuseur de 200 ml.

IV. Bibliographie :

Céfazoline et colite à C. difficile :

1. Manian FA, Aradhyula S, Greisnauer S, Senkel D, Setzer J, Wiechens M, et al. Is it Clostridium difficile infection or something else? A case-control study of 352 hospitalized patients with new-onset diarrhea. South Med J. 2007;100:782-6.
2. Salgado CD, Mauldin PD, Fogle PJ, Bosso JA. Analysis of an outbreak of Clostridium difficile infection controlled with enhanced infection control measures. Am J Infect Control. 2009;37:458-64.

Endocardites :

1. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2015 Nov 21;36(44):3075-128.
2. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, 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 Oct 13;132(15):1435-86.
3. Fernandez-Guerrero ML, de Gorgolas M. Cefazolin therapy for *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis. 2005; 41:127.
4. Nannini EC, Stryjewski ME, Singh KV, Bourgogne A, Rude TH, Corey GR, et al. Inoculum effect with cefazolin among clinical isolates of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*: frequency and possible cause of cefazolin treatment failure. Antimicrob Agents Chemother. 2009; 53:3437-3441.
5. Nannini EC, Singh KV, Arias CA, Murray BE. In vivo effect 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;57:4276-4281.

Infections ostéo-articulaires :

1. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Recommandations de pratique clinique. Infections ostéo-articulaires sur matériel (prothèse, implant, ostéosynthèse). 2009.
2. Haute Autorité de Santé. Recommandations de bonne pratique. Prothèse de hanche ou de genou : diagnostic et prise en charge de l'infection dans le mois suivant l'implantation. 2014.
3. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al; Infectious Diseases Society of America. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2013 Jan;56(1):e1-e25.
4. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Recommandations pour la pratique clinique. Spondylodiscites infectieuses primitives, et secondaires à un geste intra-discal, sans mise en place de matériel. 2007.
5. Greenwood-Quaintance KE, Kohner P, Osmon DR, Virk A, Patel R. Ceftriaxone susceptibility of oxacillin-susceptible *Staphylococcus aureus* from patients with prosthetic joint infection. Diagn Microbiol Infect Dis. 2015;82:177-8.
6. Wieland BW, Marcantoni JR, Bommarito KM, Warren DK, Marschall J. A retrospective comparison of ceftriaxone versus oxacillin for osteoarticular infections due to methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis. 2012;54:585-90.

Infections liées au cathéter :

1. Manian FA. IDSA guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related bloodstream infection. Clin Infect Dis. 2009 Dec 1;49(11):1770-1.
2. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009 Jul 1;49(1):1-45.

Bactériémies (hors endocardites et ILC) :

1. Rasmussen JB, Knudsen JD, Arpi M, Schønheyder HC, Benfield T, Ostergaard C. Relative efficacy of cefuroxime versus dicloxacillin as definitive antimicrobial therapy in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a propensity-score adjusted retrospective cohort study. J Antimicrob Chemother. 2014

Feb;69(2):506-14.

2. Rasmussen JB, Knudsen JD, Arpi M, Schönheyder HC, Benfield T, Ostergaard C. Treatment outcomes with cefazolin versus oxacillin for deep-seated methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Sep;59(9):5232-8.
3. Rao SN, Rhodes NJ, Lee BJ, Scheetz MH, Hanson AP, Segreti J, 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 May;70(5):1539-46.
4. Bai AD, Showler A, Burry L, Steinberg M, Ricciuto DR, Fernandes T, et al. Comparison of cefazolin versus oxacillin for treatment of complicated bacteremia caused by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Sep; 58(9):5117-24.
5. Li J, Echevarria KL, Hughes DW, Cadena JA, Bowling JE, Lewis JS 2nd. Comparison of cefazolin versus oxacillin for treatment of complicated bacteremia caused by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Sep;58(9):5117-24.
6. Paul M, Zemer-Wassercug N, Talker O, Lishtzinsky Y, Lev B, Samra Z, Leibovici L, Bishara J. Are all beta-lactams similarly effective in the treatment of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteraemia? *Clin Microbiol Infect*. 2011 Oct;17(10):1581-6.

Infections du SNC :

1. van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2010 Jan 14;362(2):146-54.
2. van de Beek D, Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR. Advances in treatment of bacterial meningitis. *Lancet*. 2012 Nov 10;380(9854):1693-702.
3. ESCMID guidelines: Diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis - in publication process, 15 september 2015.
4. Brouwer MC, Tunkel AR, McKhann GM 2nd, van de Beek D. Brain abscess. *N Engl J Med*. 2014 Jul 31;371(5):447-56.
5. Fong IW. Staphylococcal central nervous system infections treated with cloxacillin. *J Antimicrob Chemother*. 1983 Dec; 12(6):607-12
6. Roberts FJ, J. A. Smith JA, Wagner KR. *Staphylococcus aureus* meningitis: 26 years' experience at Vancouver General Hospital. *Can Med Assoc J*. 1983 Jun 15; 128(12): 1418-1420.

Infections cutanées :

1. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge du pied diabétique infecté. *Méd Mal Inf* 2007 ; 37 : 1-13.
2. Lipsky A, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters E, Armstrong DG, et al. Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections. *Clin Infect Dis* 2012;54(12):132-173.
3. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Patchen Dellinger E, Goldstein E, Gorbach SL. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2014 Jul 15;59(2):147-59
4. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française et Société Française de Dermatologie. Conférence de consensus. Erysipèle et fasciite nécrosante : prise en charge. *Méd Mal Infect* 2000; 30: 241-5.
5. van Bijnen EM, Paget WJ, den Heijer CD, Stobberingh EE, Bruggeman CA, Schellevis FG; APRES Study Team. Primary care treatment guidelines for skin infections in Europe: congruence with antimicrobial resistance found in commensal *Staphylococcus aureus* in the community. *BMC Fam Pract*. 2014 Oct 25;15:175.

Infections respiratoires basses :

1. Health Protection Agency. Guidance on the diagnosis and management of PVL-associated *Staphylococcus aureus* infection (PVL-SA) in England. London, UK: HPA; 2008.
2. Gillet Y, Dumitrescu O, Tristan A, Dauwalder O, Javouhey E, Floret D, et al. Pragmatic management of Panton-Valentine leukocidin-associated staphylococcal diseases. *Int J Antimicrob Agents*. 2011 Dec;38(6):457-64.
3. Dumitrescu O, Choudhury P, Boisset S, Badiou C, Bes M, Benito Y, et al. Beta-lactams interfering with PBP1 induce Panton-Valentine leukocidin expression by triggering *sarA* and *rot* global regulators of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Jul;55(7):3261-71.
4. Dumitrescu O, Badiou C, Bes M, Reverdy ME, Vandenesch F, Etienne J, et al. Effect of antibiotics, alone and in combination, on Panton-Valentine leukocidin production by a *Staphylococcus aureus* reference strain. *Clin*

Microbiol Infect. 2008 Apr;14(4):384-8.

5. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Mise au point. Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte. 2010.

Antibioprophylaxie Chirurgicale :

1. Société Française d'Anesthésie Réanimation. Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle. (patients adultes). Actualisation 2010. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 2011 ; 30 :168–190.
2. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al; American Society of Health-System Pharmacists; Infectious Disease Society of America; Surgical Infection Society; Society for Healthcare Epidemiology of America. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. Am J Health Syst Pharm. 2013 Feb 1;70(3):195-283.

Références pédiatriques :

1. Guide d'antibiothérapie du GPIP 2016. Archives de Pédiatrie 2016 *in press*
2. Lorrot M, Bourrat E, Doit C, Prot-Labarthé S, Dauger S, Faye A, et al. Infections cutanées superficielles et dermo hypodermes bactériennes. Arch Pediatr. 2014 Aug;21(8):906-12.
3. Lorrot M, Doit C, Ilharreborde B, Vitoux C, Le Henaff L, Sebag G, et al. Antibiothérapie des infections ostéoarticulaires de l'enfant : ce qui a changé. Arch Pediatr. 2011 Sep;18(9) :1016-8.
4. Gillet Y, Dumitrescu O, Tristan A, Dauwalder O, Javouhey E, Floret D, et al. Pragmatic management of Panton-Valentine leukocidin-associated staphylococcal diseases. Int J Antimicrob Agents. 2011 Dec;38(6):457-64

Bon usage de la céfazoline :

1. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0207912.htm>
2. www.eucast.org
3. Authors/Task Force Members, Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, 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.
4. Renaud CJ, Lin X, Subramanian S, Fisher DA. High-dose cefazolin on consecutive hemodialysis in anuric patients with Staphylococcal bacteremia. Hemodial Int Int Symp Home Hemodial. janv 2011;15(1):63-8.
5. Sowinski KM, Mueller BA, Grabe DW, Manley HJ, Frye RF, Bailie GR, et al. Cefazolin dialytic clearance by high-efficiency and high-flux hemodialyzers. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. avr 2001;37(4):766-76.
6. Fogel MA, Nussbaum PB, Feintzeig ID, Hunt WA, Gavin JP, Kim RC. Cefazolin in chronic hemodialysis patients: a safe, effective alternative to vancomycin. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. sept 1998;32(3):401-9.
7. Craig CP, Rifkin SI. Pharmacokinetics and hemodialyzability of cefazolin in uremic patients. Clin Pharmacol Ther. juin 1976;19(6):825-9.
8. Zeller V, Durand F, Kitzis M-D, Lhotellier L, Ziza J-M, Mamoudy P, et al. Continuous cefazolin infusion to treat bone and joint infections: clinical efficacy, feasibility, safety, and serum and bone concentrations. Antimicrob Agents Chemother. mars 2009;53(3):883-7.
9. Winans SA, Luce AM, Hasbun R. Outpatient parenteral antimicrobial therapy for the treatment of methicillin-susceptible Staphylococcus aureus: a comparison of cefazolin and ceftriaxone. Infection. août 2013;41(4):769-74.