



Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2023

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 25 novembre 2016)

présentée et soutenue publiquement
le 23 juin 2023 à Poitiers
par Monsieur Tony TRIQUARD

**Pharmacocinétique – Pharmacodynamique du Céfépime dans le liquide
céphalo-spinal chez les patients de neuro-réanimation**

Composition du Jury

Président : Monsieur le Professeur Denis FRASCA

Membres : Madame le Professeur Claire DAHYOT-FIZELIER
Madame le Docteur Alexia CHAUZY

Directeur de thèse : Madame le Docteur Fanny BERNARD

LISTE DES ENSEIGNANTS

Année universitaire 2022 – 2023

SECTION MEDECINE
Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- BINET Aurélien, chirurgie infantile
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- BOULETI Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie-virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- COUDROY Rémi, médecine intensive-réanimation – **Asseseur 2nd cycle**
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DONATINI Gianluca, chirurgie viscérale et digestive
- DROUOT Xavier, physiologie – **Asseseur recherche**
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie – **Asseseur 2nd cycle, stages hospitaliers**
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT-DUSSARDIER Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (*en disponibilité*)
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie – **Asseseur 1^{er} cycle**
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, médecine d'urgence
- NASR Nathalie, neurologie
- NEAU Jean-Philippe, neurologie – **Asseseur pédagogique médecine**
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie – **Doyen, Directeur de la section médecine**
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique

- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire – **Asseseur L.AS et 1^{er} cycle**
- PERRAUD CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, gastro-entérologie, hépatologie – **Asseseur 3^e cycle**
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie – **Asseseur 1^{er} cycle**
- THILLE Arnaud, médecine intensive-réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY Marion, santé publique – **Référente égalité-diversité**
- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (*en mission 1 an à/c 01/11/2022*)
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- CREMNITER Julie, bactériologie-virologie
- DIAZ Véronique, physiologie – **Référente relations internationales**
- EGLOFF Matthieu, histologie, embryologie et cytogénétique
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GACHON Bertrand, gynécologie-obstétrique (*en dispo 1 an à/c du 31/07/2022*)
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- GUENEZAN Jérémy, médecine d'urgence
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- JUTANT Etienne-Marie, pneumologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire (*en mission 1 an à/c 01/11/2022*)
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LIUU Evelyne, gériatrie
- MARTIN Mickaël, médecine interne – **Asseseur 2nd cycle**
- PALAZZO Paola, neurologie (*en dispo 3 ans à/c du 01/07/2020*)
- PICHON Maxime, bactériologie-virologie
- PIZZOFERRATO Anne-Cécile, gynécologie-obstétrique
- RANDRIAN Violaine, gastro-entérologie, hépatologie
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire
- VALLEE Maxime, urologie

Professeur des universités

- PELLERIN Luc, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe

Maître de Conférences des universités de médecine générale

- MIGNOT Stéphanie

Professeur associé des universités des disciplines médicales

- FRAT Jean-Pierre, médecine intensive-réanimation

Maître de Conférences associé des universités des disciplines médicales

- HARIKA-GERMANEAU Ghina, psychiatrie d'adultes

Professeurs associés de médecine générale

- ARCHAMBAULT Pierrick
- AUDIER Pascal
- BIRAULT François
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard
- PARTHENAY Pascal

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- BONNET Christophe
- DU BREUILLAC Jean
- JEDAT Vincent

Professeurs émérites

- GIL Roger, neurologie (08/2023)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2023)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2023)
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale (08/2025)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2023)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2024)
- ROBERT René, médecine intensive-réanimation (30/11/2024)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2023)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2023)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ALLAL Joseph, thérapeutique (ex-émérite)
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CARRETIER Michel, chirurgie viscérale et digestive (ex-émérite)
- CASTEL Olivier, bactériologie-virologie ; hygiène
- CASTETS Monique, bactériologie-virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la

reproduction

- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie viscérale et digestive
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (ex-émérite)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, oncologie
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

SECTION PHARMACIE

Professeurs des universités-praticiens hospitaliers

- COUET William, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Yohann, biostatistiques
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

Professeurs des universités

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur de la section pharmacie**

Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement

Maîtres de conférences

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie (HDR)
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, toxicologie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – **Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

Maîtres de conférences associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

CENTRE DE FORMATION UNIVERSITAIRE EN ORTHOPHONIE (C.F.U.O.)

- GICQUEL Ludovic, PU-PH, **directeur du C.F.U.O.**
- VERON-DELOR Lauriane, maître de conférences en psychologie

ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

- DEBAIL Didier, professeur certifié

CORRESPONDANTS HANDICAP

- Pr PERDRISOT Rémy, section médecine
- Dr RIOUX-BILAN Agnès, section pharmacie

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

A Monsieur le Professeur Denis FRASCA,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury. Merci pour votre bienveillance et votre soutien sans faille pour l'ensemble du département d'anesthésie réanimation.

A Madame le Professeur Claire DAHYOT-FIZELIER,

Merci pour votre confiance accordée afin de m'intégrer dans cette étude. Merci pour le temps dédié et la rigueur de votre expertise. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance pour avoir accepté de juger mon travail.

A Madame le Docteur Alexia CHAUZY,

Merci pour votre disponibilité et vos précieux conseils. Merci de me faire l'honneur d'évaluer ce travail.

A Madame le Docteur Fanny BERNARD,

Merci d'avoir accepté d'encadrer cette thèse et tout le temps investi. Merci également pour ta bienveillance et pour ton aide importante dans les premiers pas des gardes séniorsées, j'en serai toujours reconnaissant.

Monsieur le président, Mesdames les membres du jury, soyez assurés de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

Merci également à l'ensemble des médecins et infirmiers ayant participé aux inclusions des patients ainsi qu'à Carine DOMINIQUE et aux attachées de recherche clinique, Mme Ombeline REMY, Mme Sabrina SEGUIN et Mme Angela KOSTENCOVSKA, pour leur aide au cours de ce travail.

Merci à l'ensemble du personnel du laboratoire INSERM U1070 et notamment aux Dr Nicolas GREGOIRE et Dr Alexia CHAUZY pour leur travail précieux sur l'analyse des échantillons, sans qui cette étude ne serait pas possible.

A ma famille,

A maman et papa,

Merci d'être les parents que tout enfant rêverait d'avoir. Merci pour vos valeurs, celles du travail et de la persévérance mais aussi celles de la bienveillance et du respect. Vous resterez toujours des modèles à mes yeux, je n'oublierai jamais votre aide et votre soutien dans les moments difficiles.

A Damien et Candice,

Merci d'avoir toujours été présents quand j'en avais besoin. Merci pour cette complicité, ces moments de rire et de partage. Je suis très fier des personnes que vous êtes, je serai toujours là pour vous. Je suis ravi que Blandine et Corentin, ma belle-sœur et mon beau-frère, fassent partis de notre famille. J'apprécie tous ces moments partagés ensemble.

Naomi, reste la petite fille maligne et drôle que tu es, je suis très fier de toi.

A Mélyne,

Toi qui partages et illumines ma vie depuis une drôle de soirée. Merci pour ta gentillesse et ton humour, pour toute cette complicité du quotidien qui nous rapproche davantage. Merci pour ta patience à écouter des pièces tomber, à regarder des bouts de bois « voler » et à subir le bazar que je ne veux pas jeter. J'aime être à tes côtés et je serai toujours présent pour toi.

Je remercie également mes beaux-parents, Thierry et Sandra, ainsi que mes belles sœurs, Launye, Etyssia et Lucya, pour leur accueil dans la famille, leur soutien et leur gentillesse.

Merci à Papi et Mamie, pour toutes ces vacances en Bretagne et votre disponibilité dans les révisions du midi en première année.

Merci à Papou et Mamie, pour m'avoir éveillé et intéressé à de nombreux domaines.

Enfin, je remercie mon cousin et ma cousine, Lionel et Elodie, ainsi que Tata Corinne et tonton Jean-François, pour les Noël et tous les moments de partage.

A mes amis et collègues,

A Antoine pour nos journées de travail à base de Tagada en PACES, nos fous rires et ton soutien sans faille.

A tous les amis de l'externat et notamment Anne Louise, Axel, Adèle, Raphy, Bastien, Minou, Hugo et Valérian pour nos soirées inoubliables, les pendus dans les amphis et les voyages réalisés. Votre présence était essentielle et je vous en remercie.

A l'ensemble de la promotion 2019 d'anesth-réa et notamment à Océane, Julien, Guillaume, Juliette, Etienne, Clem', Victor, Paul et Claire pour ces moments de rire qui resteront gravés.

A mes co-internes et notamment la team de LR, Anatole, Romain, Olivia, Marie-Sophie, Mathilde, Michael, Amandine et Lucie. A tout l'internat, devenu vert, de Saintes et notamment à Aude, Romane, Gwen, Pierre, Clémence et Claire-Lou. A tous les co-internes du CHU et notamment Alice, Texier, Arthur, Vincent, Constance et Quentin.

Merci à l'équipe pédagogique du DAR pour votre investissement : aux CCA Clément, Damien, Marie-Cécile, Pierre-Marie, Quentin, Fanny et JB, aux Pr BOISSON, Pr DEBAENE et Dr KERFORNE.

Merci à Alexandra DECOUDU et Christelle GUILLON, sans qui l'organisation et la communication seraient plus difficiles.

Je remercie l'ensemble des infirmiers et IADE pour votre aide précieuse et tous les services m'ayant accueilli au cours de mon cursus : le BU et SSPI et notamment à Anne, Sophie, Carine et Marie-Cécile pour votre accueil et votre accompagnement au premier semestre, au service de réanimation de La Rochelle, à l'anesthésie de Saintes et particulièrement au Dr MILESI, à l'ensemble du service de neuro-réanimation pour leur accueil et confiance, notamment à Remy pour ta bienveillance et Thierry pour ta bonne humeur et tes blagues (Moky en rigole encore), à la réanimation chirurgicale et notamment à Damien et Quentin, CCA de qualité, à toute l'équipe de JBC et notamment Rémi, JM, Jerry, JB, Maxime et Gabi, à la maternité avec Florence, Céline, Valérie et Jacqueline, à l'ensemble de la réanimation médicale et particulièrement Sylvain, Laura et François, à l'équipe de la réa CCV avec Corentin, Claire, Fatima, Alice et Aurélie, et enfin à l'équipe d'anesthésie pédiatrique.

TABLE DES MATIÈRES

ABREVIATIONS.....	- 10 -
I-INTRODUCTION	- 11 -
II-METHODE	- 14 -
1-DESIGN DE L'ETUDE ET OBJECTIFS	- 14 -
2-ETHIQUE ET AUTORISATION	- 14 -
3-CRITÈRES D'INCLUSION ET DE NON INCLUSION	- 14 -
4-REGIME D'ADMINISTRATION	- 15 -
5-ECHANTILLONS DE SANG ET LCS	- 15 -
6-ANALYSE DES ECHANTILLONS.....	- 17 -
7-PHARMACOCINETIQUE.....	- 18 -
8-PHARMACODYNAMIQUE	- 18 -
III-RESULTATS	- 19 -
1-DESCRIPTION DE LA POPULATION	- 19 -
2-PHARMACOCINETIQUE.....	- 21 -
<i>2.1-PROFILS PK DES DIFFERENTS REGIMES POSOLOGIQUES.....</i>	<i>- 21 -</i>
<i>2.2-CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL.....</i>	<i>- 22 -</i>
3-PHARMACODYNAMIQUE	- 24 -
4-MICROBIOLOGIE DES INFECTIONS DE LA POPULATION	- 24 -
5-EFFETS SECONDAIRES	- 25 -
IV-DISCUSSION.....	- 26 -
V-CONCLUSION	- 31 -
VI-BIBLIOGRAPHIE	- 32 -
VII-RÉSUMÉ	- 35 -
SERMENT	- 36 -

ABREVIATIONS

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BGN : Bacilles Gram Négatif

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

BLSE : Beta-lactamase à Spectre Etendu

BMR : Bactérie Multi-résistante

C_p : Concentration plasmatique

C_{plasmaL} : Concentration Libre plasmatique

Cl_{CEFEPIME} : Clairance du Céfépime

Cl_{creat} : Clairance de la créatinine

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

DVE : Dérivation Ventriculaire Externe

DVP : Dérivation Ventriculo-Péritonéale

GABA : Acide γ-aminobutyrique

HTIC : Hypertension intra-cranienne

HSA : Hémorragie sous arachnoïdienne

IRA : Insuffisance rénale aiguë

LCS : Liquide Céphalo-Spinal

PAVM : Pneumopathie Acquise sous Ventilation Mécanique

PD : Pharmacodynamique

PIC : Pression intracrânienne

PK : Pharmacocinétique

PTA : Probability of Target Attainment

SARM : Staphylocoques Résistants à la Méricilline

SNC : Système Nerveux Central

SSC : Surface Sous Courbe

I-INTRODUCTION

Les infections du système nerveux central (SNC), incluant les méningites, les encéphalites, les abcès cérébraux et les ventriculites, sont grevées d'une haute morbidité fonctionnelle, d'un allongement des durées d'hospitalisations et d'une mortalité qui peut atteindre 30% lorsqu'elles sont associées aux soins (1–3).

Dans un contexte nosocomial, les bactéries sont les pathogènes les plus fréquents. Celles à Gram positif sont majoritaires (60% des infections du SNC) avec une surreprésentation des Staphylocoques Coagulase négatives et *Staphylococcus epidermidis* (4,5). La prévalence des infections à *Staphylococcus aureus* semble en décroissance (10% entre 1990 et 2008 versus 2,3% entre 2012 et 2019) (5,6) mais l'écologie locale a une importance majeure.

Les bactéries à Gram négatif arrivent en seconde position (30% des infections du SNC) avec cependant une incidence en franche augmentation (15,4% versus 42,6% pour, respectivement, des recueils entre 2012-2015 et 2016-2019) (5). Les germes principaux sont l'*Acinetobacter baumannii* (7% à 9% des infections du SNC) et les bacilles à Gram négatif (BGN) avec notamment le *Pseudomonas aeruginosa* et les entérobactéries du groupe 1 (*Escherichia Coli*), du groupe 2 (*Klebsiella pneumoniae* et *oxytoca*) et du groupe 3 (*Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes* et *Serratia marcescens*) (4,5,7).

Les BGN sont un enjeu majeur en santé publique puisqu'ils sont pourvoyeurs de nombreuses résistances enzymatiques allant des céphalosporinases inductibles jusqu'aux beta-lactamases à spectre étendu (BLSE) et carbapénémases (19% des infections du SNC à enterobactéries sont résistantes aux Carbapénèmes en Chine) (8).

L'incidence du *Pseudomonas aeruginosa* dans les infections nosocomiales est en augmentation. Les mécanismes de résistances sont enzymatiques (BLSE par oxacillinase ce qui empêche l'efficacité des inhibiteurs des bêta-lactamases), par imperméabilité avec mutation de la porine D2 entraînant une inefficacité de l'Imipénème, et enfin des mécanismes d'efflux (9).

Les bactéries contaminent préférentiellement le SNC après effraction cutanéomuqueuse notamment en cas de lésion de la dure-mère qui correspond à la barrière anatomique anti-

infectieuse la plus efficace. La voie hématogène est plus rare puisque la barrière hémato-encéphalique (BHE) constitue une protection efficace.

Les patients de neuro-réanimation, et particulièrement en contexte chirurgical, sont donc à risque d'infection du SNC associée aux soins. En effet, la réalisation d'une craniectomie, d'une dérivation ventriculaire externe (DVE) ou encore une dérivation ventriculo-péritonéale (DVP), constituent des portes d'entrées préférentielles. L'incidence des méningites varie en moyenne autour de 10% (1,10) mais peut monter jusqu'à 20% en cas de facteurs de risques associés (DVE et interventions chirurgicales répétées) (2).

Le traitement de ces infections est un enjeu en réanimation. En effet, les bactéries deviennent multi-résistantes alors que peu de nouveaux antibiotiques sont disponibles, l'arsenal thérapeutique est donc de plus en plus restreint (11). La BHE, barrière physiologique entre le cerveau et la circulation sanguine, permet de réguler l'homéostasie cérébrale. Elle est composée de cellules endothéliales liées solidement par des jonctions serrées rendant la barrière imperméable, de péricytes jouant entre autres un rôle de macrophages en cas d'agressions, et d'astrocytes permettant notamment une modulation de la perméabilité des cellules endothéliales (12). Si elle protège efficacement contre les infections, elle empêche également la diffusion des antibiotiques diminuant la concentration dans les tissus cibles alors que les concentrations minimales inhibitrices (CMI) des bactéries sont élevées.

Le liquide céphalo-spinal (LCS) étant difficilement accessible en routine, la pharmacocinétique des antibiotiques dans l'espace cérébro-méningé est peu étudiée et souvent incomplète. La variabilité inter-individuelle est importante notamment en réanimation où le volume de distribution est augmenté et où l'inflammation méningée peut modifier la pénétration des antibiotiques. Une bonne connaissance de la diffusion et donc de la concentration active dans le LCS paraît cependant indispensable afin de traiter efficacement les patients.

Le Céfépime est un antibiotique de la famille des bêta-lactamines, du groupe des céphalosporines de 4^{ème} génération. Il agit par une inhibition compétitive dans la synthèse des peptidoglycanes. L'action bactéricide est temps dépendant, l'objectif idéal serait donc de

maintenir une concentration active du médicament supérieure à la CMI durant l'ensemble du temps de traitement dans le LCS ($100\% T_{LCS} > CMI$). La fixation protéique est de 20%, la demi-vie est d'environ 2h et l'élimination s'effectue essentiellement par voie rénale lors de la filtration glomérulaire (13). En cas d'insuffisance rénale ou de haute posologie, l'accumulation du Céfépime est pourvoyeuse d'une neurotoxicité avec des risques décrits de confusion, d'encéphalopathie, de myoclonie voire de coma (14,15).

Le spectre d'action du Céfépime comprend les *Streptocoques* et le *Staphylocoque aureus* méticilline sensible pour les bactéries à Gram positifs mais l'intérêt concerne principalement les BGN avec une efficacité sur le *Pseudomonas aeruginosa* et sur les entérobactéries, principalement du groupe 3, sécrétant des céphalosporinases déréprimées AmpC de haut niveau (béta-lactamases chromosomales de classe C dans la classification de Ambler) (16,17). Cette antibiothérapie a donc une place de choix dans le traitement des infections associées aux soins.

La pharmacocinétique du Céfépime dans le LCS est très peu étudiée avec des études anciennes et de faible effectif (18,19).

L'objectif de cette étude est de décrire la pharmacocinétique (PK) du Céfépime dans le LCS chez des patients de neuro-réanimation avec différents régimes d'administration et de vérifier si les régimes posologiques recommandés permettent une efficacité théorique.

II-METHODE

1-DESIGN DE L'ETUDE ET OBJECTIFS

PK-Pop LCR est une étude prospective, multicentrique réalisée dans 21 centres hospitaliers de France.

L'objectif principal était d'étudier la pharmacocinétique de 9 antibiotiques dans le LCS. Ce travail s'intéresse à la PK du Céfépime, étude à laquelle 7 centres ont participé (Poitiers, Angers, Bordeaux, Grenoble, Montpellier, Nantes et Dijon).

Le critère de jugement principal était le rapport de concentration du Céfépime dans le LCS sur la concentration libre plasmatique ($C_{LCS}/C_{plasmaL}$) pour les administrations continues et les rapports de surfaces sous courbe des concentrations de LCS et plasma ($SSC_{LCS} / SSC_{plasmaL}$) pour les administrations intermittentes.

Les critères de jugement secondaires étaient : le pourcentage de temps des concentrations du Céfépime dans le LCS au-dessus de la CMI ($T_{LCS} > CMI$) et la description des effets secondaires.

2-ETHIQUE ET AUTORISATION

Cette étude était réalisée en conformité avec la loi Jardé et en accord avec les bonnes pratiques cliniques ainsi qu'à la déclaration d'Helsinki.

Elle a été approuvée par les comités de protection des personnes (CPP) du Sud-Ouest et d'Outre mer (*CPP17-016a/2017-002993-37*) (NCT03481569) et a reçu l'autorisation de l'Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) en tant qu'étude de Catégorie 1.

Les patients, ou la famille si le patient n'était pas en capacité d'exprimer sa volonté, étaient informés de façon claire, loyale et appropriée des objectifs de l'étude ainsi que les risques encourus et les mesures de sécurité.

3-CRITÈRES D'INCLUSION ET DE NON INCLUSION

Les critères d'inclusion de cette étude étaient :

- Patient de neuro-réanimation requérant une DVE
- Age \geq 18 ans

- Infection cérébrale ou non nécessitant l'instauration de Céfépime
- Consentement signé du patient ou de la famille après délivrance d'une information claire, loyale et appropriée de l'étude
- Sujet libre sans tutelle, curatelle ou sauvegarde de justice
- Sujet bénéficiant du système de sécurité sociale ou en bénéficiant par l'intermédiaire d'un tiers

Les critères de non inclusion étaient :

- Age < 18 ans
- Insuffisance rénale aiguë (IRA) définie par une clairance de la créatinine (Cl_{creat}) < 50 ml/min ou nécessitant une hémodialyse ou une hémofiltration
- Contre-indication au Céfépime
- Consentement non signé
- Sujet ne bénéficiant pas du système de sécurité sociale ou n'en bénéficiant pas par l'intermédiaire d'un tiers
- Patient sous protection renforcée à savoir les mineurs, les personnes privées de leur liberté par décision de justice ou administrative, les personnes vivant en institution de santé ou social, les adultes sous protection légale
- Les femmes enceintes ou allaitantes

4-REGIME D'ADMINISTRATION

Le Céfépime était administré à la posologie de 4 à 6g par jour.

Le régime d'administration pouvait être intermittent avec une perfusion intraveineuse sur 30 minutes (min) de 2 ou 3g deux fois par jour, ou intraveineux en continu à la seringue électrique précédée, ou non, d'une dose de charge de 1 ou 2g sur 30 ou 60 minutes.

5-ECHANTILLONS DE SANG ET LCS

Les échantillons de sang et de LCS étaient prélevés à des instants variables selon le régime d'administration du Céfépime réalisé dans les centres participants respectifs. Le référentiel Heure 0 (H0) indiquait le début de perfusion de l'antibiothérapie, Heure 0 LCS (H0_{LCS}) le temps écoulé entre le début d'administration de l'antibiothérapie (H0) et l'obtention de 6ml

de LCS, correspondant à l'évacuation du volume mort de LCS qui était dans le drain de la DVE.

Pour les patients en administration intermittente :

- Le sang était prélevé à H0.5, H2, H6 et H8 (si 3 injections) ou H12 (si 2 injections)
- Le LCS était prélevé entre H-1-H0, H0_{LCS}-H1_{LCS}, H1_{LCS}-H2_{LCS}, H2_{LCS}-H3_{LCS}, H3_{LCS}-H4_{LCS}, H7_{LCS}-H8_{LCS} et H11_{LCS}-H12_{LCS}

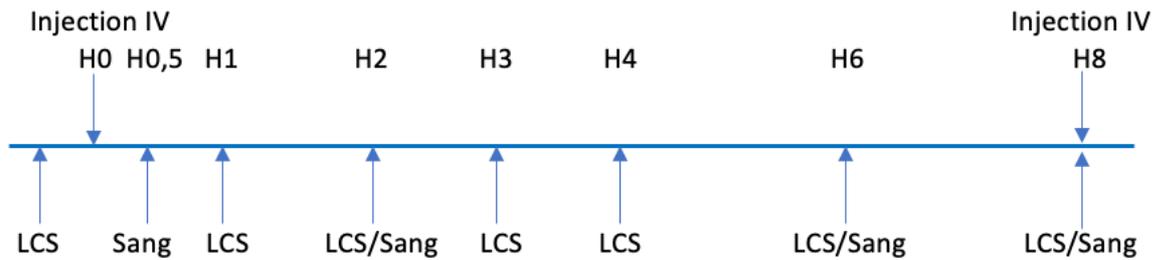


Figure 1 : Chronogramme des prélèvements pour l'administration intermittente

Pour les patients en administration continue avec prélèvements autour de la dose de charge :

- Le sang était prélevé à H0, H0.5 (fin de perfusion), H2, H4, H24, H72, H120
- Le LCS était prélevé entre H-1-H0, H0_{LCS}-H1_{LCS}, H1_{LCS}-H2_{LCS}, H2_{LCS} -H3_{LCS}, H3_{LCS}-H4_{LCS}, H23_{LCS}-H24_{LCS}, H71_{LCS}-H72_{LCS}, H119_{LCS}- H120_{LCS}



Figure 2 : Chronogramme des prélèvements pour l'administration continue avec prélèvements autour de la dose de charge

Pour les patients en administration continue sans prélèvement autour de la dose de charge :

- Le sang était prélevé à H24, H48, H72 puis, après l'arrêt de la perfusion de l'antibiotique, à H1, H4 et H8

- Le LCS était prélevé à H24, H48, H72 puis, après l'arrêt de la perfusion de l'antibiotique, entre H0-H1, H3-H4 et H7-H8

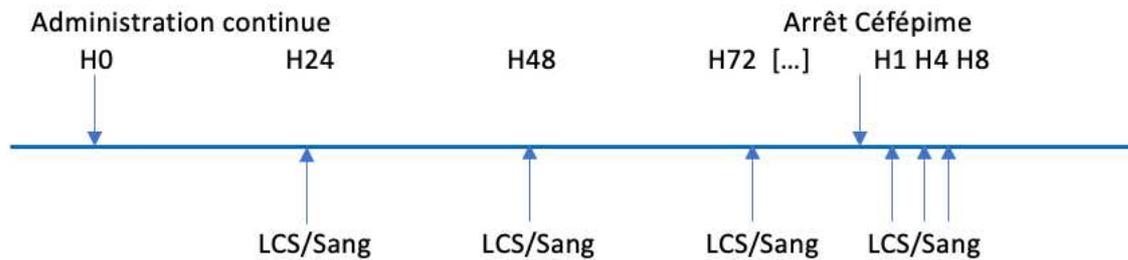


Figure 3 : Chronogramme des prélèvements pour l'administration continue

Les prélèvements sanguins étaient immédiatement centrifugés à 3000g pendant 10 min à 4°, permettant de prélever 2 fois 1ml de plasma. Le LCS était prélevé sur la DVE dans des conditions stériles puis réparti en deux aliquots de 1ml. Tous les prélèvements étaient réalisés à la micropipette. Afin d'obtenir une bonne stabilité du médicament, les prélèvements de plasma et de LCS obtenus étaient congelés à -20° si le transfert à l'unité d'analyse (INSERM U1070) était prévu dans les 5 jours ou à -80° si le transfert était prévu plus tard (jusqu'à 4 mois après le prélèvement) (20).

6-ANALYSE DES ECHANTILLONS

L'analyse des prélèvements était réalisée au laboratoire INSERM U1070 avec une méthode de dosage par spectrométrie de masse en tandem - chromatographie en phase liquide (LC-MS/MS).

Une gamme calibration était effectuée à 0.5 à 250 µg/mL pour 100 µL de plasma et 0.1 à 25 µg/mL pour 100 µL de LCS. L'étalon interne utilisé était le Céfépime D3 de masse moléculaire 483.66 g/mol. L'extraction plasmatique et de LCS était effectuées par précipitation des protéines. Le plasma était décongelé à température ambiante puis centrifugé pendant 5 min à 3500 rpm avant analyse. Le plasma (100µL) ou le LCS (100µL) étaient mélangés à 10µL d'étalon interne à 50µg/ml puis 200 µL d'Acétonitrile était ajouté et mélangé au vortex. Une centrifugation pendant 12 min à 14000 rpm à 6° était effectuée. 120µL du surnageant était transféré dans le vial de chromatographie contenant 80µL de tampon formiate d'ammonium à 10mM. Le volume injecté était de 5µL pour le plasma et de 10 µL pour le LCS. La phase

mobile de la voie A correspondait au tampon acétate d'ammonium 10 mM filtrée, la phase mobile de la voie B correspondait à l'Acetonitrile. La composition de la phase mobile restait constante selon un mode isocratique à respectivement 40% de la voie A et 60% de la voie B. Le débit était à 0.3 mL/min à une température de 30° dans la colonne de chromatographie (Atlantis®HILIC Silica (3µm, 2.1 x 50mm)).

La ionisation de la spectroscopie de masse était réalisée par électronébulisation en mode positif. Lors du suivi de transition, le rapport masse / charge (m/z) était la sommation : m/z 481.807 → 86.1 et 481.965 → 125.9 pour le Céfépime alors qu'il était à m/z 481.965 → 125.9 pour l'étalon interne. La limite de quantification était de 5µg/mL dans le plasma et de 0.1µg/mL dans le LCS.

7-PHARMACOCINETIQUE

La concentration libre plasmatique du Céfépime (C_{plasmaL}) était déterminée selon la fixation protéique théorique estimée à environ 20% (13).

Pour les patients dont l'administration était intermittente, la surface sous la courbe de la concentration du Céfépime libre dans le plasma (SSC_{plasmaL}) et celle dans le LCS (SSC_{LCS}) étaient calculées selon la méthode des trapèzes.

Pour les patients dont l'administration était continue, la moyenne des C_{plasmaL} et la moyenne de la concentration du Céfépime dans le LCS (C_{LCS}) étaient calculées.

Un rapport des surfaces sous courbe ($SSC_{\text{LCS}} / SSC_{\text{plasmaL}}$) était déterminé pour les administrations intermittentes ainsi qu'un rapport des concentrations à l'équilibre ($C_{\text{LCS}}/C_{\text{plasmaL}}$) pour les administrations continues.

Les paramètres de pharmacocinétique primaire à savoir le volume de distribution (Vd) et la Clairance du Céfépime (Cl_{CEFEPIME}) puis la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) étaient calculés à partir des données des patients avec administration intermittente.

8-PHARMACODYNAMIQUE

Le paramètre pharmacodynamique retenu correspondait au pourcentage de temps des concentrations du Céfépime dans le LCS supérieure à différentes CMI d'intérêts, à savoir des CMI de 1, 2 et 4 mg/L afin de cibler sur le *Pseudomonas aeruginosa* ($S < 0,001$ et $R > 8$ mg/L)

et les entérobactéries ($S < 1 \text{ mg/L}$ et $R > 4 \text{ mg/L}$) selon l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) (21). Un objectif de 100% était fixé pour $T_{LCS} > \text{CMI}$.

III-RESULTATS

1-DESCRIPTION DE LA POPULATION

Trente patients étaient inclus du 01^{er} Mars 2020 au 27 Janvier 2021 dans 7 centres hospitaliers des 21 centres participants.

Parmi ces 30 patients, 1 était exclu pour absence de données PD analysables.

L'âge médian était de 61 ans [51-67] avec une répartition équitable du genre (15 femmes, 14 hommes). Les indications d'admission en réanimation étaient 58% d'hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA), 34% d'accident vasculaire cérébral (AVC) hémorragique, un traumatisme crânien (4%) et une hydrocéphalie (4%).

Les indications de DVE étaient l'hypertension intracrânienne (HTIC) (55%) et l'hydrocéphalie (45%) communicante ou obstructive.

Les caractéristiques des patients au moment de l'inclusion sont présentées dans le *tableau 1*.

L'administration de Céfépime était continue pour 25 patients (86%) dont 5 avec des prélèvements réalisés autour de la dose de charge. Elle était intermittente pour 4 patients (14%). La posologie était de 6g/j pour 25 patients, 8g/j pour 2 patients et 4g/j pour 1 patient.

Les patients étaient traités par Céfépime dans une majorité des cas pour une pneumopathie (73% des inclusions) et notamment dans le cadre d'une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM). L'infection cérébrale (ventriculite ou méningo-ventriculite) concernait 17% des patients. Enfin, 10% de la population était traitée par Céfépime pour une autre cause (infection urinaire ou antibiothérapie probabiliste).

VARIABLES	n (%) ou médiane [EIQ]
Genre	
- Femme	15 (52%)
Age (années)	61 [51-67]
IMC (kg/m²)	24,6 [21,7-29,3]
Pathologie d'admission	
- HSA	17 (58%)
○ Score WFNS \geq 4	15 (52%)
○ Fisher grade 4	16 (55%)
- AVC hémorragique	10 (34%)
- Traumatisme crânien	1 (4%)
○ Score ISS	25
- Hydrocéphalie	1 (4%)
Score SOFA	
- Admission	6 [5-9]
- Inclusion	6 [4-8]
Score IGS II	
- Admission	48 [37-54]
Clairance de la créatinine Cl_{creat} (ml/min)	
- Cl_{creat} < 80	5 (17%)
- 80 < Cl_{creat} < 130	8 (28%)
- 130 < Cl_{creat} < 200	12 (41%)
- Cl_{creat} > 200	4 (14%)
Indication de DVE	
- HTIC	16 (55%)
- Hydrocéphalie	13 (45%)

n = Nombre de patients ; EIQ = Espace InterQuartile ; IMC = Index de Masse Corporel ; Score WFNS = World Federation of Neurologic Surgeons ; Échelle de Fisher = Aspect scanographique de l'HSA (entre 0 et 4) ; Score ISS = Injury Severity Score ; Score SOFA = sepsis related organ failure assessment ; Score IGS II = Index de Gravité Simplifié II ; Cl_{creat} = Clairance de la créatinine selon l'équation MDRD (Modification of diet in renal disease)

Tableau 1 : Caractéristiques de la population (n=29)

2-PHARMACOCINETIQUE

2.1-PROFILS PK DES DIFFERENTS REGIMES POSOLOGIQUES

Les moyennes des C_{plasmaL} sont supérieures à celles dans le LCS (respectivement $29,86 \pm 9,2$ et $5,69 \pm 4,08$ mg/L pour les patients avec administration continue).

Les résultats des moyennes de concentration pour chaque mode d'administration sont présentés dans les figures 4, 5 et 6.

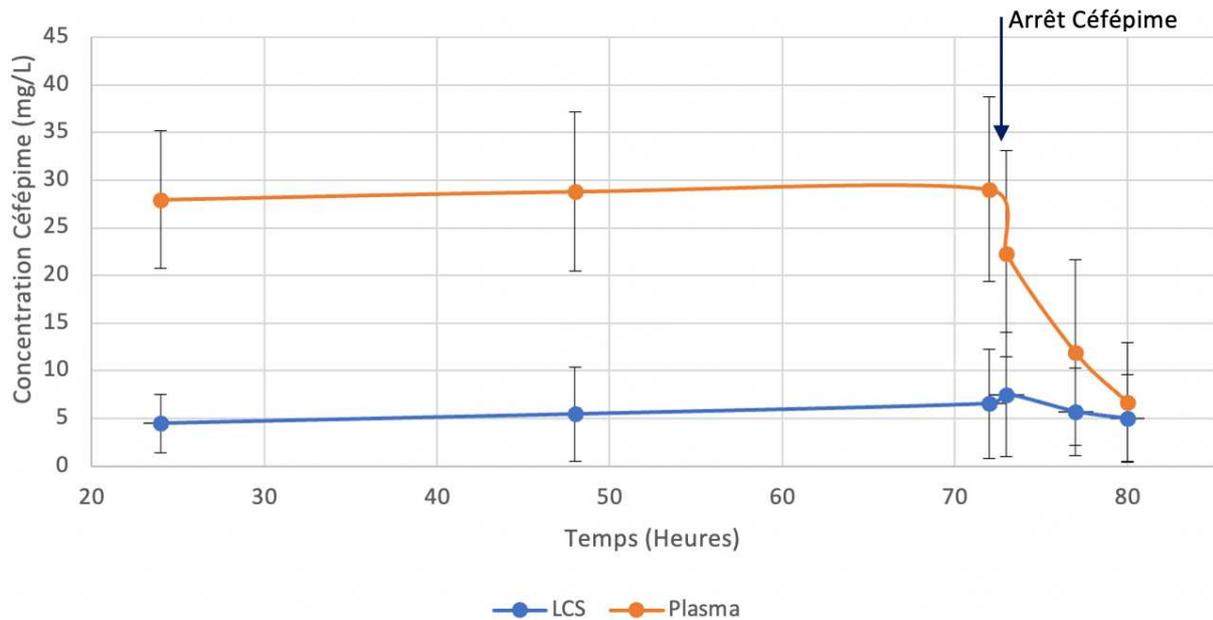


Figure 4 : Moyennes des C_{plasmaL} et C_{LCS} du Céfépime en fonction du temps avec administration continue (n=20)

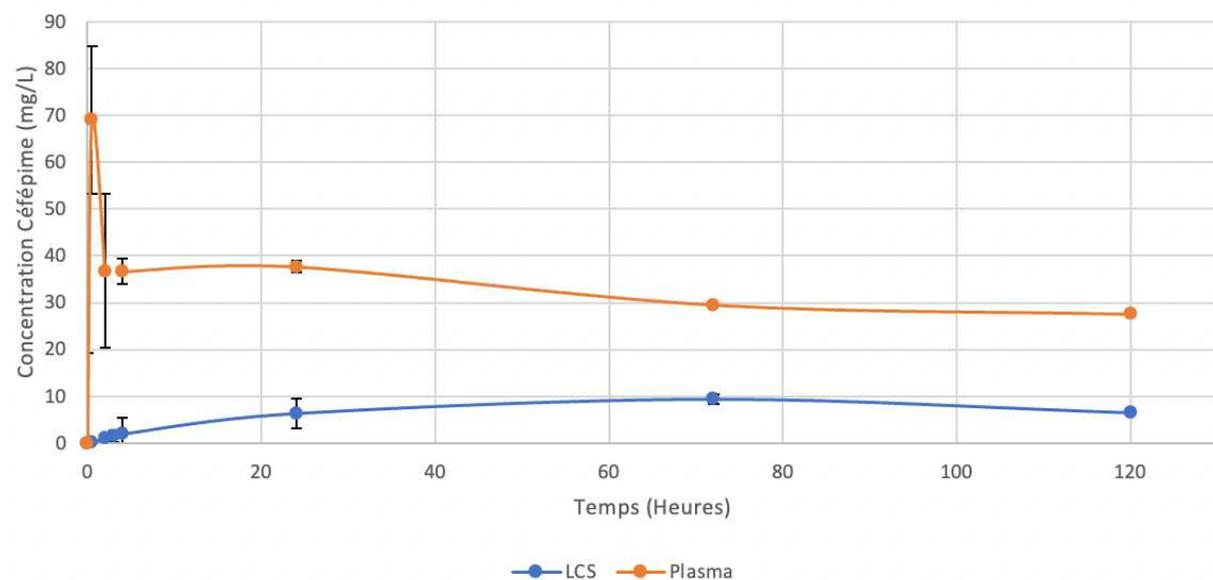


Figure 5 : Moyennes des C_{plasmaL} et C_{LCS} en fonction du temps avec administration continue et prélèvements autour de la dose de charge (n=5)

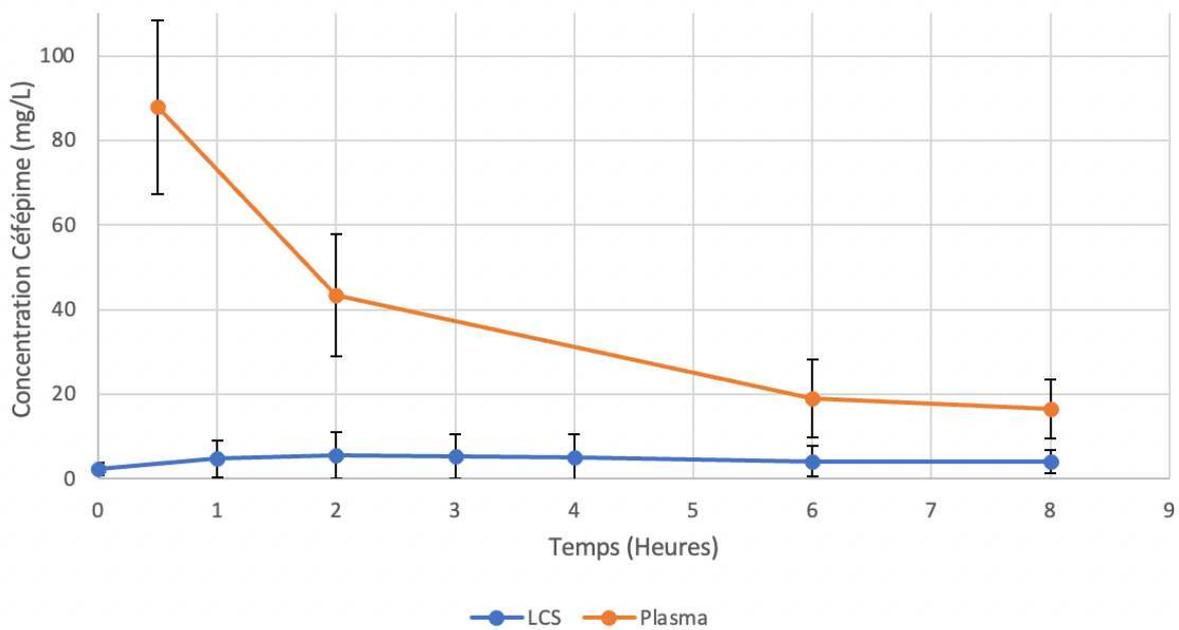


Figure 6 : Moyennes des C_{plasmaL} et C_{LCS} en fonction du temps avec administration intermittente (n=4)

2.2-CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL

La diffusion n'était pas influencée par le mode d'administration continu ou intermittent. Elle variait entre 20 et 30% chez les patients présentant une infection cérébrale contre 6 à 20% chez les patients sans infection cérébrale.

Les résultats sont présentés dans les *tableaux 2* et *3*.

Concernant les paramètres PK primaires et secondaires, le V_d était de $15,86 \pm 2,95$ L, la Cl_{CEFEPIME} était de $70,37 \pm 36,82$ ml/min. La $t_{1/2}$ était de $3,07 \pm 1,2$ h.

	C_{plasmaL} (mg/L)	C_{LCS} (mg/L)	$C_{\text{LCS}}/C_{\text{plasmaL}}$
Population générale (n=25) m +/- SD	29,87 +/- 9,2	5,69 +/- 4,08	0,18 +/- 0,10
Patients sans infection cérébrale (n=21) m +/- SD	30,36 +/- 10,0	5,42 +/- 4,34	0,17 +/- 0,10
Patients avec infection cérébrale (n=4) m +/- SD	27,24 +/- 2,30	7,14 +/- 2,05	0,25 +/- 0,06

m = moyenne ; SD = écart type

Tableau 2 : Rapports de concentration à l'équilibre pour les administrations continues

	SSC_{plasmaL} (mg.h/L)	SSC_{LCS} (mg.h/L)	$SSC_{\text{LCS}}/SSC_{\text{plasmaL}}$
Population générale (n=4) m +/- SD	291,63 +/- 88,08	46,05 +/- 49,99	0,14 +/- 0,09
Patients sans infection cérébrale (n=3) m +/- SD	256,26 +/- 64,26	21,49 +/- 11,31	0,08 +/- 0,02
Patients avec infection cérébrale (n=1) m	397,75	119,75	0,30

Tableau 3 : Rapports de surface sous la courbe pour les administrations intermittentes

3-PHARMACODYNAMIQUE

L'objectif de pharmacodynamie $T_{LCS} > CMI$ était atteint uniquement pour une CMI de 1mg/L. Les résultats sont présentés dans le *tableau 4*.

	CMI 1 mg/L	CMI 2 mg/L	CMI 4 mg/L
Administration continue (n = 25) m +/- SD	93 +/- 20%	76 +/- 38%	54 +/- 44 %
Administration intermittente (n = 4) m +/- SD	99 +/- 3%	67 +/- 38 %	32 +/- 47

Tableau 4 : Moyenne du temps au-dessus de la CMI dans le LCS

4-MICROBIOLOGIE DES INFECTIONS DE LA POPULATION

Les patients étaient majoritairement traités pour une infection pulmonaire avec une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (21 patients).

Les entérobactéries étaient majoritaires dans cette étude avec une forte représentation des *Enterobacter* et des *Klebsiella*. 15 patients présentaient une infection avec 2 ou 3 bactéries différentes.

Il n'y avait aucune infection à *Pseudomonas aeruginosa*.

L'ensemble des résultats bactériologiques sont présentés dans le *tableau 5*.

	Germes	Patients
Enterobactéries	Enterobacter	15
	Klebsiella	8
	E. Coli	3
	Serratia	3
	Proteus	3
Autre BGN	Haemophilus	1
Autres bactéries	Staphylocoque Aureus	3
	Staphylocoque Epidermidis	1
	Bacteroides	1
	Enterocoque	1
	Acinetobacter	2

Tableau 5 : Données bactériologiques

5-EFFETS SECONDAIRES

Parmi les 29 patients inclus, une neurotoxicité au Céfépime était suspectée pour 3 patients avec un tableau d'encéphalopathie clinique confirmée à l'électroencéphalogramme.

Ces patients ne présentaient pas d'insuffisance rénale aiguë avec une clairance moyenne de 112 ml/min. La posologie de Céfépime était de 6g par jour.

Les moyennes des concentrations plasmatiques du Céfépime total et C_{plasmaL} étaient respectivement de 45,3 +/- 8,8 et 36,2 +/- 7,05 mg/L. La moyenne de la C_{LCS} était de 9,13 +/- 3,7 mg/L. Ces concentrations étaient supérieures à celles de la population générale.

Aucun patient n'avait présenté d'éruption cutané ou de neutropénie.

IV-DISCUSSION

PK-Pop LCR est une étude prospective et multicentrique qui a permis d'inclure 29 patients cérébro-lésés porteurs d'une DVE et traités par Céfépime. L'effectif est supérieur aux études précédentes évaluant la diffusion du Céfépime et il s'agit de la première étude portant sur la PK-PD du Céfépime chez des patients présentant une infection cérébro-méningée. L'analyse de plusieurs régimes d'administrations permet d'évaluer la majorité des pratiques actuelles. Notre étude confirme la faible diffusion du Céfépime dans le LCS entre moins de 10% et plus de 30% selon les patients, avec une large variabilité inter-individuelle.

La diffusion varie entre 6 et 20% en cas d'infection extra-cérébrale. Ce résultat est comparable avec ceux retrouvés dans la littérature, notamment une étude évaluant la diffusion du Céfépime dans le LCS pour 7 patients avec une DVE, avec une administration de 2g/12h. La diffusion variait entre 4 et 34% (19). A partir de ces 7 patients, un modèle a été créé ayant permis de développer des simulations de Monte Carlo sur 10 000 sujets simulés. Dans ce second travail, la diffusion moyenne par le ratio $SSC_{LCS} / SSC_{plasmaL}$ était de 0,23 +/- 0,57 avec une médiane à 7% (18). Ces données sont également retrouvées dans une étude sur modèle animal avec une diffusion de 20,2 +/- 10,2% après bolus de 100mg/kg (22).

La diffusion est augmentée entre 20 et 30% en cas d'infection cérébro-méningée. Dans cette pathologie, il est décrit une augmentation de la perméabilité de la BHE par perte de protéines transmembranaires (notamment de l'occludine) et de protéines intracellulaires (zonula occludens ZO-1) indispensables pour le fonctionnement des jonctions serrées (23).

Il est décrit plusieurs mécanismes d'altération de la BHE en fonction de la pathologie (infection, lésions directes, inflammation ou encore phénomène d'ischémie-reperfusion) pouvant expliquer des répercussions différentes sur la diffusion de l'antibiothérapie. En 2007, *Wang et al.* avaient étudié la diffusion du Céfépime dans le LCS pour 13 patients dont 8 avec une DVE dans un contexte post-opératoire d'une neurochirurgie tumorale et 5 dont le LCS était prélevé avec une ponction lombaire après prise en charge neurochirurgicale d'un anévrisme cérébral. Le Céfépime était administré à la posologie de 2g sur 30 min intraveineux en post-opératoire. La diffusion était significativement supérieure dans le groupe DVE par rapport au groupe ponction lombaire avec respectivement 30% vs 3% à 30

min et 50% vs 4% à 1h de la fin d'administration de l'antibiothérapie. L'hypothèse retenue par les auteurs était l'atteinte de la BHE plus importante lors de la chirurgie intra-parenchymateuse, ce qui favoriserait la diffusion du Céfépime. Dans notre étude, la faible proportion de patients présentant une infection cérébrale limite la généralisation de la pharmacocinétique dans ce contexte.

La forte variabilité inter-individuelle de la diffusion décrite dans l'étude est fréquente dans les services de réanimation par modification de plusieurs paramètres PK. Le Vd est classiquement augmenté pour de multiples raisons : l'hypo-albuminémie très fréquente par fuite capillaire, la diminution de la synthèse hépatique et le remplissage vasculaire excessif ce qui entraîne une diminution de la fixation protéique. La conséquence PK est une augmentation de la concentration libre avec une diminution de la concentration plasmatique maximale mais une plus grande diffusion dans les tissus. Le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) et la ventilation mécanique peuvent être à l'origine d'une baisse du débit cardiaque modifiant le Vd. Cette variabilité de la PK est décrite comme un facteur limitant de la PD dans les études en réanimation.

Pour une CMI à 1 mg/L, la diffusion du Céfépime est suffisante avec un $T_{LCS} > CMI$ proche de 100%. Pour une CMI de 2mg/L, l'objectif pharmacodynamique est incertain avec une forte variabilité inter-individuelle. Cet objectif n'est plus atteint pour une CMI ≥ 4 mg/L.

Le mode d'administration par perfusion continue permet une meilleure couverture du temps au-dessus de la CMI notamment lorsqu'elle dépasse 2 mg/L.

Lodise et al. avaient étudié, grâce à une simulation de Monte Carlo avec 10 000 sujets, la Probability of Target Attainment (PTA) pour 3 régimes d'administrations du Céfépime à savoir 2g/12h, 2g/8h et enfin 6g/j en administration continue précédés d'une dose de charge de 2g sur 30min. La PTA correspond à la probabilité, pour une CMI et un régime posologique donnés, d'atteindre la valeur pré-requise d'efficacité pour un paramètre PD de l'antibiotique. Dans cette étude, la PTA dans le sérum pour les 3 régimes d'administrations avec une CMI de 8mg/L était respectivement de 80-86%, 93-95% et 100% confirmant la meilleure PD avec une administration continue. Les PTA dans le LCS étaient très décevantes avec des résultats $< 80\%$ dès que la CMI dépassait 0,5mg/L (18,24).

D'après l'EUCAST, le *Pseudomonas aeruginosa* est sensible au Céfépime avec une CMI \leq 0,001 mg/L et résistant si la CMI est $>$ 8 mg/L. Pour les entérobactéries, elles sont dites sensibles si la CMI \leq 1 mg/L et résistantes si CMI $>$ 4 mg/L. En cas d'infection nosocomiale, les bactéries développent fréquemment des mutations avec des résistances par mécanismes enzymatiques, imperméabilité ou encore efflux entraînant des CMI plus élevées.

Les recommandations de l'IDSA (Infectious Diseases Society of America) de 2017 sur la prise en charge des infections neuro-méningées associées aux soins (25) envisagent une bi-antibiothérapie probabiliste par une beta-lactamine anti-pseudomonas (Céfépime, Ceftazidime ou Méropénème) et de la Vancomycine pour couvrir le SARM. La posologie recommandée pour le Céfépime est de 6g/j sans précision sur le mode d'administration.

Notre étude montre que la pharmacodynamie du Céfépime en cas d'infection cérébrale est insuffisante à cette posologie.

Une augmentation des posologies pour une concentration cérébrale optimale serait nécessaire afin d'obtenir une PD satisfaisante mais le risque de neurotoxicité induite par le Céfépime limite cette possibilité.

Dans notre étude, une neurotoxicité était suspectée chez 3 patients avec des EEG compatibles. Ces patients présentaient des C_{plasmaL} et C_{LCS} de Céfépime supérieures aux concentrations moyennes de l'étude, mais sur un faible nombre de patients. L'incidence est probablement sous-estimée car le diagnostic était laissé à l'appréciation du clinicien, sans définition préalable, ni d'adjudication des dossiers.

La neurotoxicité du Céfépime, et d'une manière générale des céphalosporines, est induite par antagonisme du récepteur GABA_A ou par inhibition de la libération de GABA, neurotransmetteur inhibiteur principal du SNC. Il n'y aurait pas d'action sur les récepteurs NMDA du glutamate (26).

Dans la littérature, l'incidence de l'encéphalopathie toxique au Céfépime varie entre 3 et 23,2% selon les études du fait de la variabilité des signes cliniques la définissant. Une revue de la littérature en 2017 a identifié 193 patients présentant une neurotoxicité dont les signes cliniques décrits sont principalement la diminution de la conscience, la désorientation, les myoclonies et l'épilepsie (27). Le délai médian d'apparition est de 4 jours après le début de l'antibiothérapie. Tous ces symptômes sont peu spécifiques avec de très nombreux diagnostics différentiels et facteurs confondants notamment en service de neuro-

réanimation. Le diagnostic clinique étant compliqué, la connaissance des facteurs de risques est importante.

L'insuffisance rénale (IR), aiguë ou chronique, ainsi que l'âge élevé, sont les principaux facteurs de risques de neurotoxicité. La revue de la littérature précédente a montré que 87% des patients présentant une neurotoxicité ont une IR avec une moyenne d'âge de 67 ans (27). Les mêmes conclusions ont été faites par *Payne et al.* dans leur étude recensant 135 patients avec une médiane d'âge de 69 ans et une IR pour 80% des cas (15). Dans cette revue, 21 des patients avaient un monitoring de la concentration plasmatique (C_p) et 4 des données sur la C_{LCs} avec respectivement des médianes de 45 et 13 mg/L. Les autres facteurs de risque décrits sont l'hospitalisation en soins critiques et l'altération de la BHE.

Une étude rétrospective en 2010 avait réalisé une analyse entre les concentrations plasmatiques de 6 patients présentant une neurotoxicité contre 22 patients indemnes. Elle avait permis d'estimer un risque de 50, 75 et 95% si la concentration résiduelle avant nouvelle injection était respectivement ≥ 22 mg/L, ≥ 25 mg/L ou ≥ 30 mg/L (28). *Huwylar et al.* avaient analysé rétrospectivement 161 patients entre 2013 et 2016 en stratifiant sur le mode d'administration. Ils avaient conclu, pour limiter le risque de neurotoxicité, de ne pas dépasser une $C_p \geq 35$ mg/L à l'équilibre lors d'une administration continue et de ne pas présenter une concentration résiduelle ≥ 20 mg/L en administration intermittente (29). En 2019, une étude sur 319 sujets retrouvait une concentration significativement supérieure chez les patients présentant une neurotoxicité (21,6 vs 6,3 mg/L). L'analyse de probabilité ne révélait pas de risque avec un $C_p < 7,7$ mg/L, un risque de 50% si $C_p > 16$ mg/L et un risque majeur au-dessus de 38,1 mg/L (14).

L'analyse de ces données reste compliquée par le caractère rétrospectif des études, leur hétérogénéité sur le mode d'administration, la définition de la neurotoxicité et le délai d'analyse par rapport à l'injection. De plus, il n'y a pas de relation linéaire entre la concentration plasmatique et la concentration cérébrale dépendante de la diffusion de l'antibiothérapie.

Cependant, il semble important de continuer d'analyser et de prévenir cet évènement indésirable fréquent car il est suspect d'être un facteur de risque de mortalité comme le montre l'étude de *Boschung-Pasquier et al.* avec 35,1% de mortalité dans le groupe neurotoxicité versus 7,8% ($p < 0,001$) (14). Des études précédentes avaient révélé une surmortalité lors d'un traitement par Céfépime (risque relatif à 1,26 [IC 95% 1.08–1.49])

notamment lors d'une neutropénie fébrile (30), patients à haut risque d'encéphalopathie (sepsis, insuffisance rénale).

Par la suite, ce travail permettra de réaliser des simulations de Monte-Carlo afin de définir des PTA avec les différents régimes d'administrations dans le but d'optimiser l'efficacité tout en limitant le risque de neurotoxicité.

V-CONCLUSION

L'étude PK-Pop LCR confirme la faible diffusion du Céfépime dans le LCS associée à une large variabilité inter-individuelle présente chez les patients de réanimation, de l'ordre de 6 à 30%.

Une infection cérébro-méningée augmente la diffusion dans le LCS.

Pour le *P. aeruginosa* et les entérobactéries, l'efficacité n'est pas atteinte avec le Céfépime aux doses recommandées pour des CMI ≥ 2 mg/L. Ainsi, en cas de traitement probabiliste pour une infection cérébro-méningée, une augmentation des posologies pour une concentration cérébrale optimale serait nécessaire. Cependant, la neurotoxicité du Céfépime, effet indésirable grave et largement rapporté dans la littérature, limite cette adaptation posologique.

La poursuite des études et la réalisation de simulations permettra de définir le mode d'administration optimale pour atteindre l'efficacité tout en limitant la toxicité.

VI-BIBLIOGRAPHIE

1. Van de Beek D, Tunkel AR. Nosocomial Bacterial Meningitis. *N Engl J Med*. 2010
2. Reichert MCF, Medeiros EAS, Ferraz FAP. Hospital-acquired meningitis in patients undergoing craniotomy: Incidence, evolution, and risk factors. *Am J Infect Control*. mai 2002
3. Auburtin M, Wolff M, Charpentier J, Varon E, Le Tulzo Y, Girault C, et al. Detrimental role of delayed antibiotic administration and penicillin-nonsusceptible strains in adult intensive care unit patients with pneumococcal meningitis: The PNEUMOREA prospective multicenter study: *Crit Care Med*. nov 2006
4. Ramanan M, Lipman J, Shorr A, Shankar A. A meta-analysis of ventriculostomy-associated cerebrospinal fluid infections. *BMC Infect Dis*. déc 2015
5. Zhang Z, Song Y, Kang J, Duan S, Li Q, Feng F, et al. Epidemiology of patients with central nervous system infections, mainly neurosurgical patients: a retrospective study from 2012 to 2019 in a teaching hospital in China. *BMC Infect Dis*. déc 2021
6. Beer R, Lackner P, Pfausler B, Schmutzhard E. Nosocomial ventriculitis and meningitis in neurocritical care patients. *J Neurol*. nov 2008
7. Shi Y jun, Zheng G hui, Qian L ye, Qsman RA, Li G ge, Zhang G jun. Longitudinal Analysis of Risk Factors for Clinical Outcomes of Enterobacteriaceae Meningitis/Encephalitis in Post-Neurosurgical Patients: A Comparative Cohort Study During 2014–2019. *Infect Drug Resist*. juill 2020
8. Guanghui Z, Jing L, Guojun Z, Hong L. Epidemiology and risk factors of neurosurgical bacterial meningitis/encephalitis induced by carbapenem resistant Enterobacteriaceae. *J Infect Chemother*. janv 2020
9. Botelho J, Grosso F, Peixe L. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* – Mechanisms, epidemiology and evolution. *Drug Resist Updat*. mai 2019
10. Fang C, Zhu T, Zhang P, Xia L, Sun C. Risk factors of neurosurgical site infection after craniotomy: A systematic review and meta-analysis. *Am J Infect Control*. nov 2017
11. AMR Review Paper - Tackling a crisis for the health and wealth of nations
12. Bundgaard M, Abbott NJ. All vertebrates started out with a glial blood-brain barrier 4-500 million years ago. *Glia*. mai 2008
13. Pais GM, Chang J, Barreto EF, Stitt G, Downes KJ, Alshaer MH, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cefepime. *Clin Pharmacokinet*. juill 2022

14. Boschung-Pasquier L, Atkinson A, Kastner LK, Banholzer S, Haschke M, Buetti N, et al. Cefepime neurotoxicity: thresholds and risk factors. A retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* mars 2020
15. Payne LE, Gagnon DJ, Riker RR, Seder DB, Glisic EK, Morris JG, et al. Cefepime-induced neurotoxicity: a systematic review. *Crit Care.* déc 2017
16. Bush K. New β -Lactamases in Gram-Negative Bacteria: Diversity and Impact on the Selection of Antimicrobial Therapy. *avril 2001*
17. Barradell LB, Bryson HM. Cefepime: A Review of its Antibacterial Activity, Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Use. *Drugs.* mars 1994
18. Lodise TP, Rhoney DH, Tam VH, McKinnon PS, Drusano GL. Pharmacodynamic profiling of cefepime in plasma and cerebrospinal fluid of hospitalized patients with external ventriculostomies. *Diagn Microbiol Infect Dis.* mars 2006
19. Rhoney DH, Tam VH, Parker D, McKinnon PS, Coplin WM. Disposition of Cefepime in the Central Nervous System of Patients with External Ventricular Drains. *Pharmacotherapy.* mars 2003
20. Mameli M, Vezzelli A, Verze' S, Biondi S, Motta P, Greco A, et al. Liquid chromatography–tandem mass spectrometry for the simultaneous quantitation of enmetazobactam and cefepime in human plasma. *J Pharm Biomed Anal.* sept 2019
21. EUCAST Breakpoint Tables. 12.
22. Gerber CM. Evaluation of cefepime alone and in combination with vancomycin against penicillin-resistant pneumococci in the rabbit meningitis model and in vitro. *J Antimicrob Chemother.* 1 janv 2000
23. Obermeier B, Daneman R, Ransohoff RM. Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier. *Nat Med.* déc 2013
24. Lodise TP, Lomaestro BM, Drusano GL. Application of Antimicrobial Pharmacodynamic Concepts into Clinical Practice: Focus on β -Lactam Antibiotics: Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy.* sept 2006
25. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, Byers K, Kaplan SL, Scheld WM, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis*. *Clin Infect Dis.* 15 mars 2017
26. Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T, Yamazaki S, Hatano K, Ikeda F, et al. Evidence for the involvement of GABAA receptor blockade in convulsions induced by cephalosporins. *Neuropharmacology.* sept 2003

27. Appa AA, Jain R, Rakita RM, Hakimian S, Pottinger PS. Characterizing Cefepime Neurotoxicity: A Systematic Review. *Open Forum Infect Dis.* 1 oct 2017
28. Lamoth F, Buclin T, Pascual A, Vora S, Bolay S, Decosterd LA, et al. High Cefepime Plasma Concentrations and Neurological Toxicity in Febrile Neutropenic Patients with Mild Impairment of Renal Function. *Antimicrob Agents Chemother.* oct 2010
29. Huwyler T, Lenggenhager L, Abbas M, Ing Lorenzini K, Hughes S, Huttner B, et al. Cefepime plasma concentrations and clinical toxicity: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* juill 2017
30. Yahav D, Paul M, Fraser A, Sarid N, Leibovici L. Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* mai 2007

VII-RÉSUMÉ

Introduction : Les infections cérébro-méningées (ICM) associées aux soins nécessitent une antibiothérapie efficace dont la diffusion est restreinte par les barrières physiologiques cérébrales. L'incidence croissante et la mortalité élevée des infections à bacilles à Gram négatif (BGN) résistantes dont le *Pseudomonas aeruginosa* impliquent une optimisation du traitement probabiliste. Cette étude vise à évaluer la distribution et la PD théorique du Céfépime dans le LCS chez des patients de neuro-réanimation.

Méthode : L'étude prospective multicentrique PKpopLCR (NCT03481569) a permis d'inclure 29 patients cérébro-lésés (médiane d'âge 61 ans) porteurs d'une DVE et traités par Céfépime pour une ICM ou extra-cérébrale (IEC). Des échantillons de plasmas et de LCS étaient collectés à différents temps selon le régime d'administration : continue (AC) pour 25 patients, intermittente (AI) pour 4 patients. L'analyse était réalisée par LCMS-MS et la concentration libre plasmatique (C_{lp}) calculée selon la fixation protéique ($\cong 20\%$). Une analyse non compartimentale permettait le calcul des rapports des concentrations à l'équilibre dans le LCS (C_{LCS}) et le plasma (C_{LCS}/C_{lp}) pour l'AC et des surfaces sous courbe (SSC_{LCS}/SSC_{lp}) pour l'AI. Le paramètre PD était le temps du Céfépime dans le LCS au-dessus de la CMI (objectif 100% pour $T_{LCS} > CMI$). Des CMI de 1, 2 et 4 mg/L étaient retenues afin de cibler les CMI du *P. aeruginosa* ($S < 0,001$ mg/L, $R > 8$ mg/L) et des entérobactéries ($S < 1$ mg/L, $R > 4$ mg/L).

Résultats : A l'état d'équilibre, le rapport C_{LCS}/C_{lp} était de $0,18 \pm 0,10$ et le rapport SSC_{LCS}/SSC_{lp} était de $0,14 \pm 0,09$. Les patients avec ICM avaient un rapport C_{LCS}/C_{lp} à $0,25 \pm 0,06$ et SSC_{LCS}/SSC_{lp} à $0,30$ versus $0,17 \pm 0,10$ et $0,08 \pm 0,02$ en cas d'IEC, respectivement.

Les $T_{LCS} > CMI$ sont présentés ci-dessous :

	AC : $T_{LCS} > CMI$	AI : $T_{LCS} > CMI$
CMI = 1 mg/L	93% +/- 20%	99 +/- 3%
CMI = 2 mg/L	76 +/- 38%	67 +/- 38%
CMI = 4 mg/L	54 +/- 44 %	32 +/- 47%

L'encéphalopathie au Céfépime était décrite pour 3 patients dont 2 qui présentaient une concentration cérébrale élevée.

Discussion et Conclusion : La diffusion du Céfépime dans le LCS présente une forte variabilité inter-individuelle entre moins de 10% et plus de 30% selon les patients. Une ICM augmente la diffusion dans le LCS. Le $T_{LCS} > CMI$ n'atteint pas l'objectif PD pour le *P. aeruginosa* et les entérobactéries avec le Céfépime aux doses recommandées lorsque les CMI sont ≥ 2 mg/L. En cas de traitement probabiliste d'une ICM, une augmentation des posologies pour une concentration cérébrale optimale serait nécessaire. Cependant, la neurotoxicité du Céfépime, largement rapportée dans la littérature, limite cette adaptation posologique.

Mots clés : Céfépime ; Pharmacocinétique ; Pharmacodynamique ; Liquide céphalo-spinal ; Infection cérébro-méningée ; Neurotoxicité ; Réanimation



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de
Pharmacie



SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

