



Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNÉE 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 **TRABIS Lara**

Pharmacocinétique et pharmacodynamie de la vancomycine
dans le
liquide céphalo-rachidien chez des patients de
neuroréanimation

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur FRASCA Denis

Membres : Monsieur le Professeur BOISSON Matthieu
Madame le Docteur BERNARD Fanny
Madame le Docteur CHAUZY Alexia

Directrice de thèse : Madame le Professeur DAHYOT-FIZELIER Claire

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNÉE 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 **TRABIS Lara**

Pharmacocinétique et pharmacodynamie de la vancomycine
dans le
liquide céphalo-rachidien chez des patients de
neuroréanimation

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur FRASCA Denis

Membres : Monsieur le Professeur BOISSON Matthieu
Madame le Docteur BERNARD Fanny
Madame le Docteur CHAUZY Alexia

Directrice de thèse : Madame le Professeur DAHYOT-FIZELIER Claire



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 – **Assesueur 2nd cycle**
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DONATINI Gianluca, chirurgie viscérale et digestive
- DROUOT Xavier, physiologie – **Assesueur recherche**
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie – **Assesueur 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 – **Assesueur 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 – **Assesueur 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 – **Assesueur 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 – **Assesueur 3^e cycle**
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie – **Assesueur 1^e 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 – **Assesueur 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

Remerciements

A Madame le Professeur Claire DAHYOT-FIZELIER

Sans qui ce travail n'aurait pas existé. Vous m'avez vu balbutié de mon premier jour d'internat jusqu'à l'écriture de cette thèse. Je vous remercie pour votre soutien, votre disponibilité et vos nombreux conseils. Soyez assuré de ma profonde gratitude et de ma grande admiration.

A Monsieur le Professeur Denis FRASCA

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury. Vous nous accompagnez avec rigueur et bienveillance au bloc opératoire et dans le département. Soyez assuré de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Matthieu BOISSON

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Vous travaillez sans relâche au bon fonctionnement de notre service et de notre métier. Soyez assuré de mon profond respect.

A Madame le Docteur Fanny BERNARD

Merci d'avoir accepté de juger mon travail. Je suis heureuse de poursuivre le travail que tu as initié. Travailler à tes côtés a été inspirant.

A Madame le Docteur Alexia CHAUZY

En acceptant de juger ce travail, vous me faites un grand honneur. Merci pour vos conseils avisés.

Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

A ma Grand-Mère, Marguerite TRABIS

Une Femme intelligente, élégante et bienveillante, mon exemple, pour toujours à mes côtés.

A mon Grand-Père, Jean TRABIS

Je te dédie ce travail.

J'espère pouvoir te rendre fière en rajoutant un Docteur devant le nom TRABIS.

A mes Parents,

Je pense avoir pris le bon train, merci de m'avoir poussé à être à l'heure.

Merci pour votre Amour et votre soutien infinis.

A Cédric,

Tu m'as porté et supporté, de Toulouse à Poitiers, de l'externat à l'internat, toujours dans l'Amour et l'humour, je suis pressée de vivre la suite.

A Coline, alias Coco

Ma copine de goûter, ma partenaire de voyage, ma co-pilote de l'extrême, mon humoriste favorite, ma chirurgienne préférée... mon Amie pour la vie.

A mes amis et ma famille,

De la Maternelle à la fac : Lisa, Emma, Cyril, Anaïs, Marie, Quentin, Sarah. Ainsi qu'Elisabeth et Vincent. Vos rires et votre amour ont été des soutiens indispensables.

A ma Promotion 2020,

Qui rend chaque semestre toujours plus incroyable : Aude la maîtresse du temps, Anne Sophie dermatologue et super coloc, Victoria et ses « boobies », Louise baroudeuse de l'extrême, le cordial Anthony DuJoie, Constance anesthésiste le matin et femme l'après-midi !

A mes co-internes,

D'Angoulême, mon petit Clément, Vincent

De Limoges, Anne Sophie

De Poitiers, LéaGiiooanni, (chef) Claire, MoMo Mona et tous les autres.

A tous les médecins rencontrés, merci d'avoir été des exemples, des contre-exemples, des soutiens : Yann Coeytaux, Karim Faye, Nathalie Vialle, Magali Audy, Stéphane Chauvet, Monsieur Boulogne, Simon Karoutsos, Rémi Bellier, Thierry Benard, Karin Dhoste, Carine Rozalska...

Aux infirmiers anesthésistes d'Angoulême, de Limoges et de Poitiers.

Aux infirmiers et aides-soignants des réanimations et du bloc opératoire de Poitiers

Vous m'avez appris, aidé et soutenu. Merci pour tous les bons moments passés à vos côtés.

Table des matières

Abréviations	9
I. Introduction	11
II. Matériel et Méthode	14
A. Patients et éthique	14
B. Administration d'antibiotiques et prélèvement d'échantillons	15
C. Méthode analytique des prélèvements	15
D. Données pharmacologiques et influence de la clairance	17
E. Analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques	17
III. Résultats	20
A. Données démographiques de la population	20
B. Données pharmacologiques et influence de la clairance	21
C. Résultats des analyses pharmacocinétiques	24
D. Résultats des analyses pharmacocinétiques	26
a. Dans le LCS chez les patients avec infections neuroméningées	26
b. Dans le plasma dans la population totale	27
IV. Discussion	28
V. Conclusion	31
Références bibliographiques	32
Annexes	34
Résumé	36
Serment d'Hippocrate	37
Abréviations	

AIT – Accident Ischémique Transitoire

ANSM – Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

ATB – Antibiotique

AVC – Accident Vasculaire Cérébrale

BHE – Barrière Hémato-céphalique

DVE – Dérivation Ventriculo-Externe

Cl_{cr} – Clairance de la créatinine

C_{LCS} – Concentration dans le LCS

CMI – Concentration Minimale Inhibitrice

C_{PL} – Concentration non lié dans le Plasma

CPP – Comité de Protection des Personnes

CSS – Concentration à l'état stable

HPLC – Chromatographie Liquide à Haute Performance

HSA – Hémorragie Sous-arachnoïdienne

IDSA – Infectious Diseases Society of America

IGS – Index de Gravité Simplifié

IRA – Insuffisance Rénale Aiguë

IMC – Index de Masse Corporelle

LC-MC/MS – Chromatographie en phase Liquide / Spectrométrie de masse

LCS – Liquide Cérébro-Spinal

LIQ – Limite Inférieure de Quantification

PD – Pharmacodynamique

PIC – Pression Intracrânienne

PK – Pharmacocinétique

PPC – Pression de Perfusion Cérébrale

SAMR – Staphylocoques Aureus Méricilline-Résistant

SAMS – Staphylocoques Aureus Méricilline-Sensible

SCN – Staphylocoques à coagulase négative

SOFA – Sepsis Related Organ Failure

SNC – Système Nerveux Central

SSC – Surface Sous Courbe

I. Introduction

Les infections cérébrales associées aux soins, sont des infections au diagnostic complexe, nécessitant l'association d'arguments cliniques, biologiques et radiologiques.

Une fois diagnostiquées, le traitement par antibiothérapie associé à un potentiel geste neurochirurgical doit être efficient. Ces infections se répartissent en méningites, ventriculites, empyèmes sous-duraux et abcès. Peu fréquentes de 1 à 13% selon les études mais grevées d'une mortalité importante, comprise entre 9,3% à 40,3%^{1, 2}. Au-delà de cette mortalité, l'évolution neurologique est très péjorative dans 60% des cas, allant de l'état végétatif à un handicap modéré, entraînant ainsi une majoration de la durée de séjour, de la dépendance et des coûts².

La physiopathologie de ces infections s'explique principalement par une effraction cutanéomuqueuse donnant un accès direct vers des espaces normalement protégés, à différents micro-organismes de la flore commensale ou des pathogènes nosocomiaux. Cette communication est le plus souvent secondaire à la réalisation d'un geste neurochirurgical majeur, mais également lors d'interventions mineures courantes qui utilisent des dispositifs neurochirurgicaux, tels que la mise en place de drains ventriculaires externes (DVE), péritonéaux ou atriaux et des stimulateurs cérébraux profonds. Elle peut être aussi secondaire à des traumatismes crâniens pénétrants ou des infections systémiques. La DVE est un système permettant de dériver le liquide cébrospinal (LCS) de la boîte crânienne vers l'extérieur. Techniquement, il s'agit d'un petit cathéter inséré jusqu'à un des ventricules latéraux. Le risque infectieux est donc possible avec une incidence de 11,4 par 1000 jours de DVE, que ce soit à la pose, soit secondairement par colonisation bactérienne^{3, 4}.

Les infections nosocomiales d'origines cutanées sont les plus fréquentes, les Staphylocoques sont en cause dans 53% des cas, en particulier les Staphylocoques à coagulase négative (38%) pour les DVE et les Staphylocoques aureus dans le contexte post-opératoire (49%), dont des germes résistants qui nécessitent une antibiothérapie à large spectre^{3, 5}.

Le traitement recommandé par l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) en 2017 pour ces infections cérébro-méningées associées aux soins à gram positif, dans l'attente de l'antibiogramme, reste la vancomycine à des doses de 30 à 60 mg/kg/24h

(basées sur le poids corporel réel) administrées toutes les 8 à 12 heures ⁶. La vancomycine ayant une activité temps dépendant mais avec un spectre thérapeutique étroit, il est préconisé de la monitorer par des dosages sériques, en particulier dans le contexte d'infection grave, à bactéries résistantes, où il faut obtenir un objectif thérapeutique optimal de façon précoce, de préférence dans les 24 à 48 premières heures.

Une étude a montré que 70 à 80% des patients en soins intensifs présentent des concentrations inférieures à la dose thérapeutique efficace ⁷. C'est pour cela que récemment, des recommandations écrites par Rybak publiées en 2020 dans l'IDSA s'accordent à dire que la dose de charge (15 – 20 mg/kg) paraît indispensable chez les patients critiques, dialysés ou recevant une thérapie par perfusion continue avec un objectif de concentration plasmatique plus élevé à l'état d'équilibre de 20 – 25 mg/L⁸.

Certaines études affirment une efficacité supérieure pour la perfusion continue, où il est retrouvé moins d'épisodes à concentration infra-thérapeutique ^{9, 10, 11}.

Le risque de néphrotoxicité, effet indésirable principal, paraît similaire à l'administration intermittente dès lors que la concentration à l'état d'équilibre est de 15 à 25 mg/L ^{8, 11}.

Concernant le système nerveux central (SNC), en plus des difficultés d'obtenir des objectifs sériques thérapeutiques, s'ajoute la mauvaise pénétration dans le liquide cébrospinal (LCS) de la vancomycine. Pour rappel, l'entrée de tout médicament dans le LCS et l'espace extracellulaire du cerveau est d'autant plus importante que la molécule est petite, liposoluble et se liant faiblement aux protéines plasmatiques.

La vancomycine appartient à la famille des glycopeptides, c'est une molécule de grande taille, hydrosoluble et liée à 45% aux protéines plasmatiques ¹². Elle possède des propriétés bactéricides par inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire en se liant à un précurseur D-Alanyl-D-Alanine, essentielles pour la réticulation des peptidoglycanes présents dans la plupart des parois cellulaires bactériennes Gram Positives ¹³.

Dans le contexte d'infection neuroméningée, les concentrations d'antibiotique dans le tissu méningé augmentent selon plusieurs mécanismes fondamentaux : effacement des jonctions serrées et augmentation de la résistance au flux de LCS, entraînant une réduction modérée de la production et de la réabsorption du LCS. La pénétration de la

vancomycine dans le LCS est variable dans la littérature, mais atteindrait 48% chez les patients atteints d'infection neuroméningée contre 18% dans un tissu sain ^{9, 14}.

De plus, les patients hospitalisés en réanimation présentent des altérations significatives des paramètres pharmacocinétiques : augmentation du volume de distribution des médicaments hydrophiles en raison de la grande fluctuation du bilan hydrique quotidien, augmentation de l'hypoalbuminémie et faibles valeurs d'hématocrite ⁸.

Il existe également une modification de la clairance rénale. Une étude a montré que 18% des patients admis, présentent une hyperclairance à l'admission (définie par une clairance de la créatinine > 130 mL/min), avec une majoration de 30 % la première semaine d'hospitalisation ¹⁵. Cette hyperclairance est d'autant plus présente que le patient est jeune, non diabétique, polytraumatisé ou cérébrolésé ^{7, 15}. Concernant ce dernier, l'incidence de l'hyperfiltration peut s'élever jusqu'à 74 à 86% ¹⁶. Elle s'expliquerait par la réponse inflammatoire systémique, libérant des médiateurs inflammatoires qui diminuent les résistances vasculaires, et par augmentation du débit cardiaque compensatoire qui augmente à son tour la perfusion rénale.

Dans ce contexte et avec une molécule hydrosoluble telle que la vancomycine, il a été démontré que lors de son administration, sa demi-vie médiane calculée est plus courte que celle prédite (4,5 contre 6,7 heures) ¹⁷. De surcroît, d'autres facteurs de variabilité se surajoutent : l'altération de la clairance hépatique, la résistance bactérienne.

La pénétration de la vancomycine décrite dans la littérature est variable et dépendante de ses paramètres physico-chimiques et des facteurs inter-individuels. Elle reste néanmoins le traitement recommandé des méningites associées aux soins. Dans ce contexte d'incertitude, nous avons mené une étude de pharmacocinétique (PK) – pharmacodynamique (PD) pour évaluer la vancomycine dans le LCS chez des patients de réanimation porteurs d'une DVE.

II. Matériel et méthode

A. Patients et éthique

L'étude présentée fait partie de l'étude prospective, multicentrique de PK – PD ; PKpopLCR, qui a été menée dans 21 centres français de janvier 2019 à mars 2022. Le protocole de l'étude a été approuvé par le Comité de Protection des Personnes, CPP du Sud-Ouest et d'Outre-Mer et l'agrément de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, ANSM (N° 170633A-43). Nous nous sommes plus particulièrement intéressés à la vancomycine ; un des neufs antibiotiques étudiés dans PKpopLCR.

Après une information claire et loyale et le consentement signé par le patient ou un proche, 36 patients étaient inclus dans 8 centres sur les 21 centres participants. En raison de l'absence d'une partie des prélèvements (< 50%) du fait d'un changement d'antibiotique, du retrait ou clampage de la DVE, 11 patients étaient remplacés. Ainsi, les données de 25 patients étaient collectées, constituant un échantillon nécessaire et suffisant pour une étude de PK.

Les patients éligibles étaient des patients de réanimation, âgés de plus de 18 ans, atteints de lésions cérébrales nécessitant une DVE et traités par vancomycine pour une infection. Les critères de non inclusion comprenaient l'âge inférieur à 18 ans, la grossesse ou l'allaitement, l'insuffisance rénale aiguë (définie par une clairance de la créatinine < 50 mL/min et/ou sous hémodialyse continue), la présence de contre-indication à la vancomycine, l'absence d'adhésion au régime de la Sécurité Sociale, une mise sous protection renforcée, et l'absence de consentement éclairé signé.

Les données démographiques suivantes étaient recueillies lors de l'inclusion : poids corporel, taille, antécédents médicaux pertinents, motif d'admission en neuroréanimation, score SOFA, score IGS II si traumatisme crânien, score de Fisher modifié si hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA), présence d'hémorragie intraventriculaire, indication de la DVE et de l'antibiothérapie, informations microbiologiques sur l'infection, schéma posologique et nombre d'injections avant le début de l'étude.

Deux groupes de patients étaient définis selon l'origine de leur infection, les infections cérébro-méningées étaient notées « Groupe 1 », leurs diagnostics étaient confirmés par un comité d'adjudication en aveugle. Le deuxième groupe comprenait tous les autres types d'infections notées « Groupe 2 »

B. Administration d'antibiotiques et prélèvement d'échantillons

Le protocole d'antibiothérapie consistait à administrer la vancomycine en perfusion continue (30 à 60 mg/kg/24h) après la réalisation d'une dose de charge de 15 à 20 mg/kg en perfusion continue sur 1 heure. Deux schémas de prélèvement pharmacocinétiques étaient proposés :

Dans le cas où une dose de charge était réalisée :

- 7 prélèvements sanguins : H₀, H₁ (fin de perfusion), H₂, H₄, H₂₄, H₇₂, H₁₂₀.
- 8 prélèvements de LCS sur 1 heure : H₋₁ – H₀, H₀ – H₁, H₁ – H₂, H₂ – H₃, H₃ – H₄, H₂₃ – H₂₄, H₇₁ – H₇₂, H₁₁₉ – H₁₂₀.

Dans le cas où la perfusion continue était déjà commencée : un prélèvement quotidien pendant 3 jours et 3 prélèvements sur 8 heures après la fin de la perfusion soit :

- 6 prélèvements sanguins : J₁, J₂, J₃ et à la fin du traitement : H₁, H₄, H₈.
- 6 prélèvements de LCS : J₁, J₂, J₃ et à la fin du traitement : H₀ – H₁, H₃ – H₄, H₇ – H₈.

Compte tenu de la longue stabilité de la vancomycine à – 20°C dans le plasma et dans le LCS (8 mois), les échantillons ont été congelés et transférés au laboratoire de l'Inserm U1070 jusqu'à analyse.

C. Méthode analytique des prélèvements

Les concentrations d'antibiotiques étaient mesurées à l'aide de procédures d'auto exploitation (FTALAB 44) développées à l'INSERM U1070 à Poitiers, France, principalement par chromatographie : LC-MS/MS.

Pour la méthode LC-MS/MS validée, des étalons de calibration allant de 0,02 à 40 µg/mL étaient préparés avec du plasma. Pour déterminer la concentration de vancomycine : les échantillons collectés (sang et LCS) étaient centrifugés pendant 5 minutes à 3500 rpm à 4°C pour collecter 0,2 mL du surnageant. Ce surnageant était mélangé avec 0,8 mL d'eau et 0,020 mL d'étalon interne (vancomycine D₁₂ 10 µg/mL). Les échantillons étaient centrifugés (5 minutes à 3500 rpm à 4°C). Les surnageants (0,950 ml) étaient chargés sur des colonnes SPE (cartouches d'extraction en phase solide) Waters OASIS HLB 1mL ou Biotage Evolute (ABN) préconditionnées avec 0,5 ml de méthanol suivi de 0,5 mL d'eau et enfin 0,5 mL d'eau à nouveau.

Ensuite, les colonnes étaient lavées avec 1 ml d'eau et séchées par pression sous azote. L'analyte était élué avec 1 ml d'acide formique à 0,5 % dans du méthanol. Il était évaporé à 45°C sous un léger jet d'azote. Le résidu sec était dissous dans 0,2 ml d'acide formique à 0,1 % dans de l'eau, brièvement vortexé et centrifugé à 3000 tr/min à 4°C pendant 5 minutes.

Le surnageant (0,15 mL) était injecté sur LC-MS/MS. Le système comprenait un module de système de chromatographie liquide à haute performance (HPLC) Alliance Waters 2695 (Waters, Saint-Quentin-en-Yvelines, France) couplé à un spectromètre de masse API Quattro Micro (Waters, Saint-Quentin-en-Yvelines, France). La vancomycine était analysée sur une colonne Phenomenex (5µm, 100Å, 2.1 x 100 mm). La phase mobile A était constituée de 0,1 % d'acide formique dans l'eau et la phase mobile B était de 0,1 % d'acide formique dans du méthanol grade HPLC. Les gradients des phases mobiles A et B étaient respectivement fixés à 75% et 25% avec un débit de 0,17 mL/min. L'ionisation par électrospray en mode positif était utilisée pour la détection de la vancomycine. Les ions étaient analysés dans le contrôle de réaction multiple (MRM) et les transitions suivantes étaient inspectées : m/z 725,2 → 144 pour la vancomycine et m/z 731,2 → 144 pour son étalon interne. La limite inférieure de quantification (LIQ) était de 20 ng/mL pour le LCS et de 50 ng/mL pour le plasma.

Les concentrations libres de la vancomycine (C_{PL}) étaient estimées à partir de la fixation protéique théorique de 45% pour la vancomycine ¹².

D. Données pharmacologiques et influence de la clairance

Nous avons examiné les données d'administration de la vancomycine : réalisation d'une dose de charge, d'une dose ménagée, modalités d'une éventuelle adaptation posologique. Les concentrations libres de vancomycine plasmatiques (C_{PL}) et dans le LCS (C_{LCS}) en fonction des doses administrées étaient étudiées afin de déduire la posologie optimale pour obtenir les concentrations plasmatiques cibles (20 – 25 mg/L) et cérébrales ($> 4 - 5 \mu\text{g/mL}$)^{8, 18, 19}.

La répartition des patients selon leur clairance de la créatinine mesurée (inférieure à 80 mL/min, entre 80 et 130 mL/min et les hyperfiltrants $> 130 \text{ mL/min}$) était réalisée et une corrélation recherchée entre les concentrations plasmatiques et clairance de la créatinine selon la méthode statistique de corrélation linéaire. Ces calculs étaient réalisés chez tous les patients puis selon la présence ou non d'une infection du SNC, groupe 1 et groupe 2, respectivement.

E. Analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

L'analyse PK était réalisée par une analyse non compartimentale à l'aide du logiciel Microsoft® Excel (Version 16.73, Microsoft, Dublin, Irlande). Les surfaces sous courbe (SSC) dans le plasma et le LCS étaient calculées, une fois la concentration d'équilibre atteinte (C_{ss}) selon la formule suivante (**Figure 1**) :

$$SSC = C_{ss} \times 24$$

En l'absence d'état d'équilibre, la SSC était calculée selon la formule suivante (**Figure 2**) où x représente le jour de la PK :

$$SSC = \frac{C_{SSJx} + C_{SSJx-1}}{2} \times 24$$

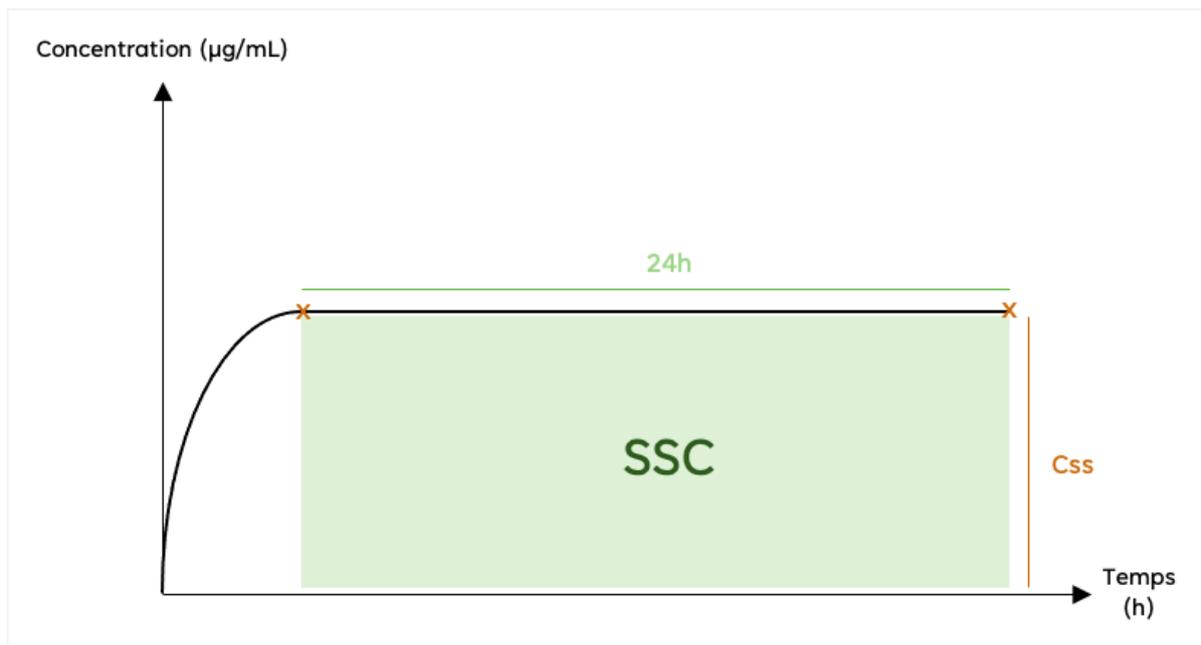


Figure 1 : Calcul de la surface sous courbe (SSC) à l'état d'équilibre.

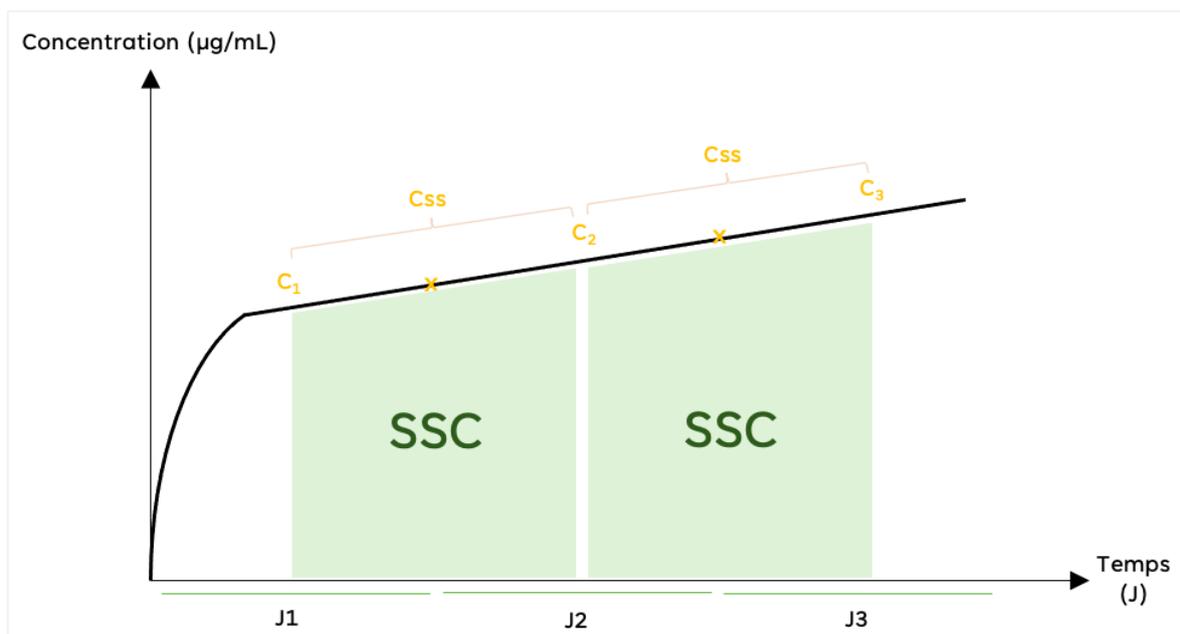


Figure 2 : Calcul de la surface sous courbe (SSC) en l'absence d'état d'équilibre.

La diffusion de la vancomycine dans le LCS était estimée en utilisant deux méthodes de calcul. La première, la plus usuelle, consistait à réaliser le rapport de concentrations libres C_{LCS} / C_{PL} à l'état d'équilibre (24h) puis à différents temps. La seconde, méthode de référence^{20, 21} consistait à faire le rapport de SSC_{LCS} / SSC_{PL} .

L'analyse pharmacodynamique (PD) était réalisée en utilisant le rapport de SSC sur la concentration minimale inhibitrice (CMI) qui exprime l'exposition totale de la bactérie au-dessus de la CMI, avec comme objectif un SSC/CMI > 400 dans le plasma et le LCS, attestant d'un l'effet bactéricide théorique de la vancomycine dans la littérature ^{6, 8, 22}. Les valeurs de CMI testées pour ces analyses étaient déterminées pour chaque pathogène (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus* à coagulase négative) à partir des distributions de CMI publiées par l'EUCAST (**Tableau 1**) ²².

Le pourcentage d'efficacité de la vancomycine était déterminé par la proportion de patients (%) avec un paramètre PD efficace soit un rapport de SSC / CMI > 400.

Bactéries	CMI (mg/mL)
<i>Staphylococcus aureus</i> méticilline-sensible (SAMS)	2
<i>Staphylococcus aureus</i> méticilline-résistant (SAMR) <i>Staphylococcus</i> à coagulase négative (SCN)	4

Tableau 1 : EUCAST Clinical Breakpoint Tables, version 13 (*valide à partir du 01.01.2023*)

III. Résultats

A. Données démographiques de la population

Les données démographiques sont rapportées dans le **Tableau 2**. L'âge moyen était de 56 ± 18 ans. Le motif d'hospitalisation principal était l'AVC Hémorragique (76%). L'état de ces patients était particulièrement grave avec un score médian IGSS II à l'admission de 41. L'antibiothérapie par vancomycine était initiée dans 80% des cas pour une infection neuroméningée.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients à l'admission.

<u>Variables</u>	<u>n = 25</u>
<u>Population</u>	
Age (années) (<i>Moyenne, \pm SD</i>)	56 \pm 18
IMC (kg/m ²) (<i>Moyenne, \pm SD</i>)	24,7 \pm 6,7
Sexe (<i>n (%)</i>)	14 Hommes (56%)
<u>Antécédents médicaux (<i>n (%)</i>)</u>	
HTA	8 (32%)
Tabac	4 (16%)
Éthylisme chronique	2 (8%)
AVC / AIT	3 (12%)
Diabète de type II	3 (12%)
Antécédents de tumeur cérébrale	2 (8%)
<u>Motifs d'admission (<i>n (%)</i>)</u>	
AVC Hémorragique	19 (76%)
HSA Fisher 3 – 4	15 (60%)
Infection cérébroméningée	2 (8%)
Traumatisme crânien	1 (4%)
Tumeur cérébrale	1 (4%)
Thrombophlébite cérébrale	1 (4%)
Hydrocéphalie aiguë	1 (4%)
<u>Score SOFA</u>	
Admission (<i>Médiane, IQ</i>)	5 [3 – 7]
Inclusion (<i>Médiane, IQ</i>)	5 [3 – 8]

<u>Score de Glasgow à l'admission (n (%))</u>	
15	3 (12%)
13 – 14	5 (20%)
10 – 12	2 (8%)
6 – 9	5 (20%)
< 6	10 (40%)
<u>Score IGSII à l'admission (Médiane, IQ)</u>	41 [32 – 52]
<u>Clairance de la créatinine (Cl_{cr}) pendant la PK (n (%))</u>	
Cl _{cr} < 80 mL/min	4 (16%)
80 ≤ Cl _{cr} < 130 mL/min	8 (32%)
Cl _{cr} ≥ 130 mL/min	11 (44%)
Absence de donnée	2 (8%)
<u>Motif d'introduction de la vancomycine (n (%))</u>	
Infection cérébrale	20 (80%)
Méningite	15 (60%)
Ventriculite	1 (4%)
Abcès cérébral	2 (8%)
Infection sur DVE	2 (8%)
PAVM	4 (16%)
Infection urinaire	1 (4%)
<u>Score de Child Pugh (n (%))</u>	
5 – 6	1 (4%)
7 – 9	7 (28%)
Absence de donnée	17 (68%)

DS déviation standard ; IQ interquartile [25-75]

B. Données pharmacologiques et influence de la clairance

Tous les patients recevaient des doses continues de vancomycine entre 25 à 90 mg/kg/24h. Parmi eux, 2 patients (8%) recevaient des doses non méningées (< 30 mg/kg/24h), et 22 patients une dose de charge (88%). Quant à l'adaptation posologique, 12 patients (48%) en bénéficiaient dont 50% les deux premiers jours de l'antibiothérapie.

Dans le plasma, une posologie inférieure à 50 mg/kg/24h ne permettait pas d'atteindre des concentrations plasmatiques théoriques efficaces de 20 – 25 mg/L. Dans notre population, 15 patients (65%) étaient dans cette cible.

Dans le LCS, seule la posologie comprise entre 50 et 60 mg/kg/24h permettait d'obtenir des concentrations > 4 µg/mL, chez 5 patients (30%). Au-delà de 60 mg/kg/24h (7 patients) les concentrations cérébrales diminuaient alors que les concentrations plasmatiques restaient stables (**Figure 3 et 4**).

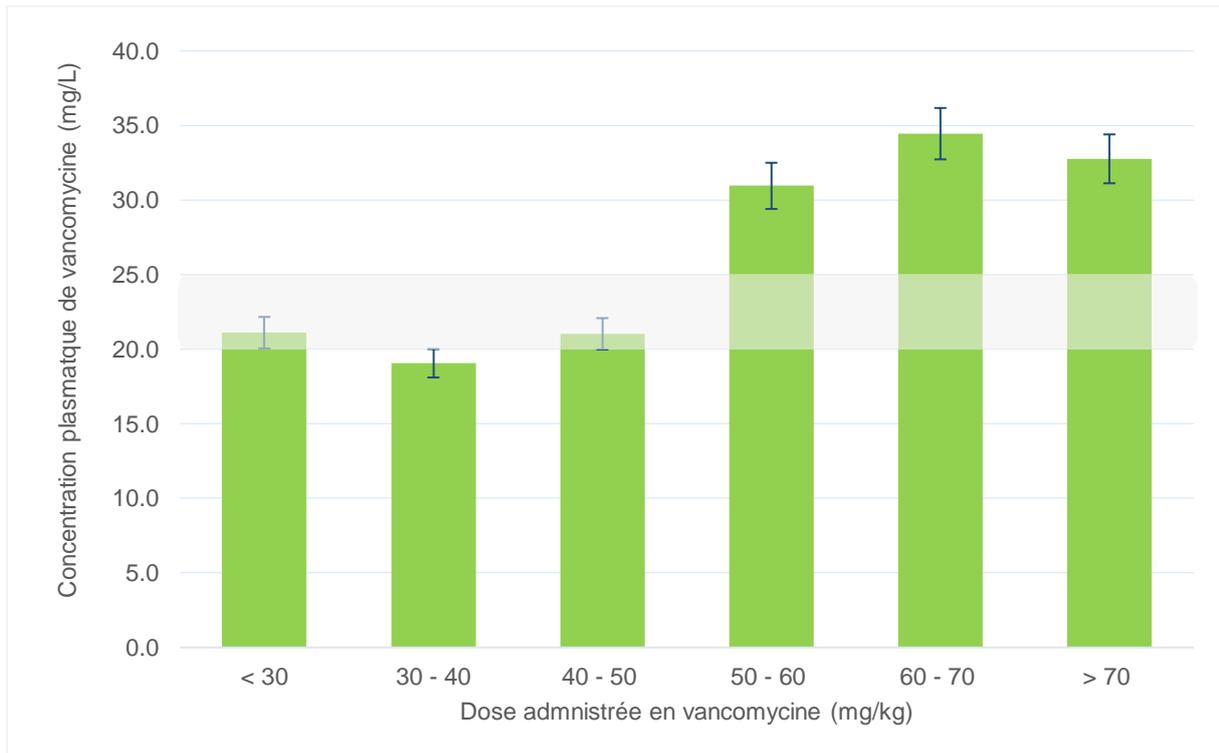


Figure 3 : Concentration plasmatique de vancomycine selon la dose administrée de la population totale. *Zone grisée = zone thérapeutique cible* ⁸

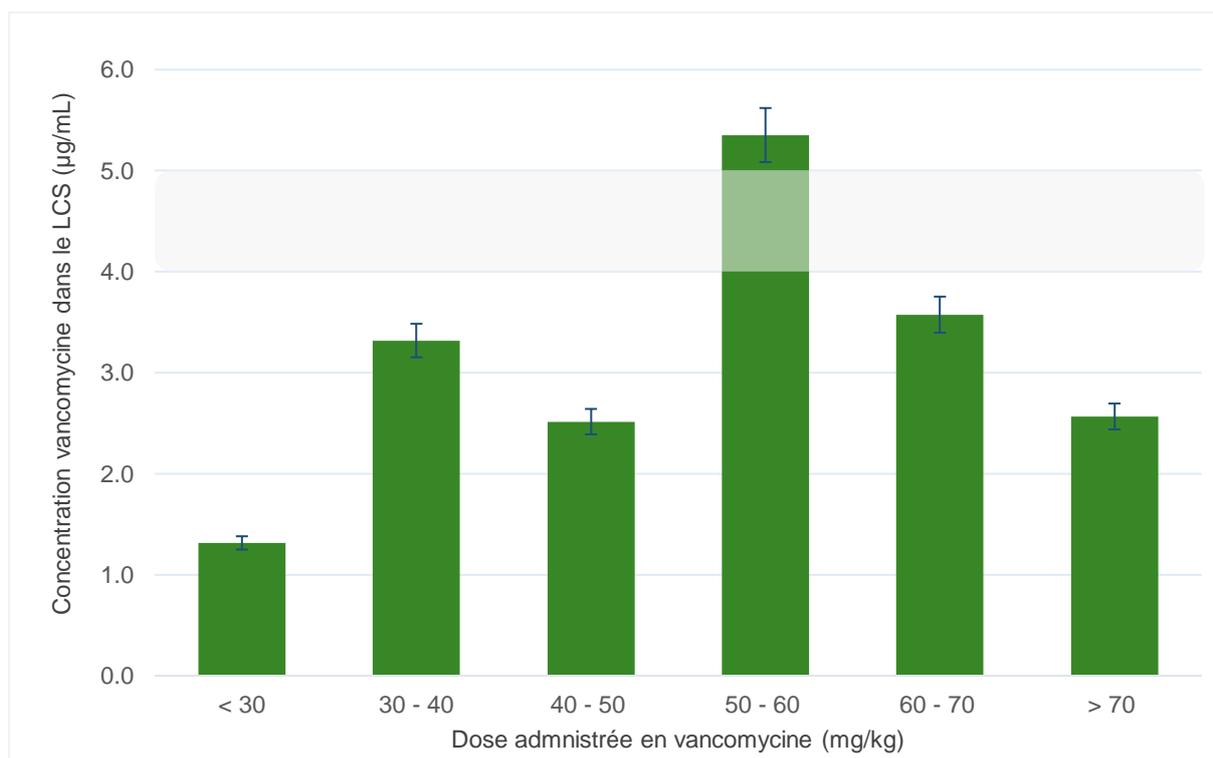


Figure 4 : Concentration de vancomycine dans le LCS selon la dose administrée dans les infections cérébro-méningées. *Zone grisée = zone thérapeutique cible* ^{18, 19}

La clairance médiane de la créatinine était de 125,3 mL/min [IQ = 109 – 162], 44% de nos patients étaient hyperclairants. Aucune corrélation n'était retrouvée entre les concentrations plasmatiques de vancomycine et les clairances de créatinine mesurées, malgré une tendance à une diminution des concentrations chez les patients hyperclairants ($Cl_{Cr} > 130$ mL/min) (**Figure 5**).

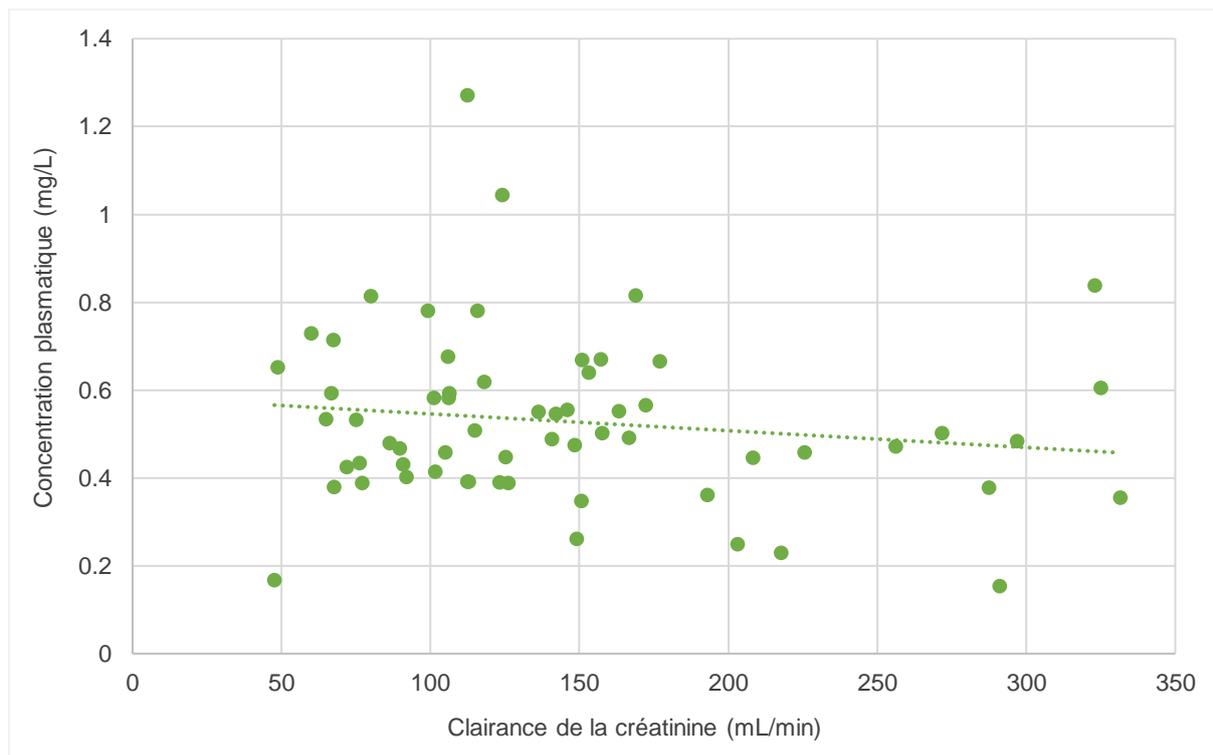


Figure 5 : Corrélation normalisée entre la concentration plasmatique et la clairance de la créatinine.

C. Résultats des analyses pharmacocinétiques

Cent vingt échantillons de sang et de LCS étaient collectés. La concentration médiane [C_{MIN} - C_{MAX}] dans le sérum à l'état d'équilibre était de 27,91 mg/L [14,06 – 52,40] et dans le LCS de 2,22 $\mu\text{g/mL}$ [0,10 – 9,60]. Une augmentation progressive des concentrations dans le LCS au cours des 3 jours de l'étude PK était observée alors que dans le plasma l'état d'équilibre était atteint dès J1 (**Figure 6**).

Dans le groupe 1, le rapport SSC_{LCS} / SSC_{PL} augmentait de $0,10 \pm 0,07$ à J1 à $0,14 \pm 0,11$ à J2, alors qu'il restait stable dans le groupe 2 avec $0,08 \pm 0,08$ (**Tableau 3**). Lorsqu'on réalisait le rapport C_{LCS}/C_{PL} , nous retrouvions des résultats quasi semblables (**Tableau 4**). Après l'arrêt de la vancomycine, les concentrations moyennes diminuaient dans le plasma contrairement au LCS où elles continuaient de se majorer jusqu'à H8 (**Figure 7**).

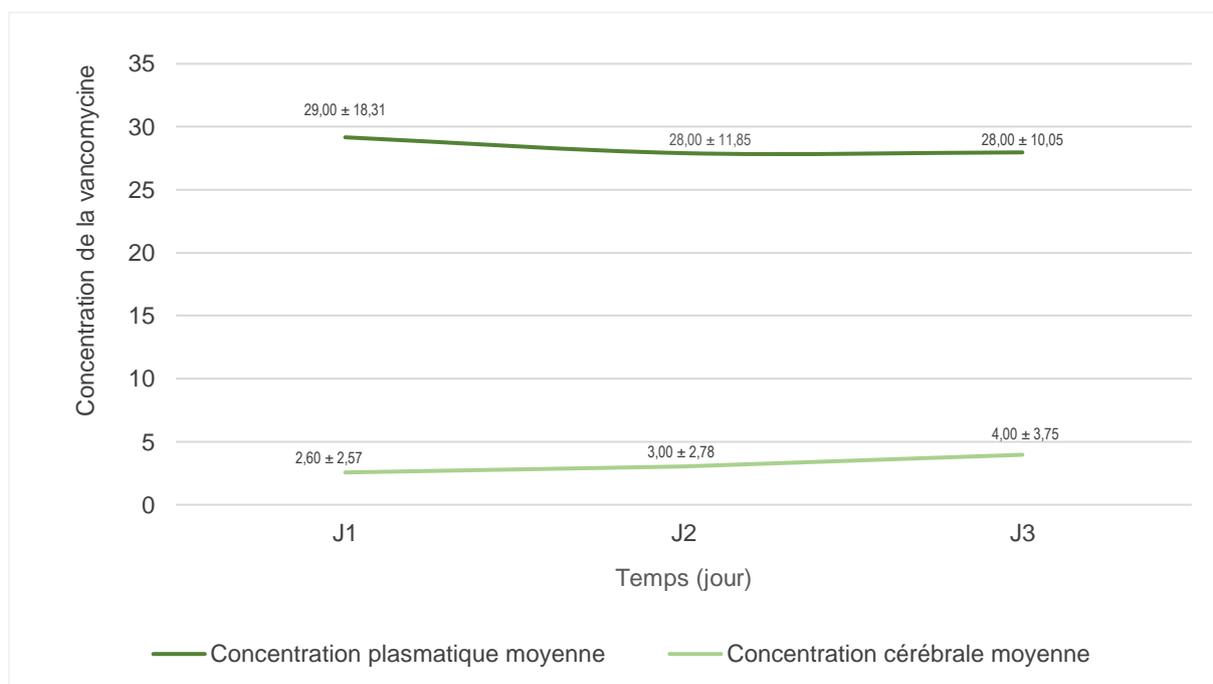


Figure 6 : Évolution des concentrations plasmatiques et cérébrales dans le temps. (moyenne ± SD)

Jour	Population totale (n = 24)	Autres infections (n = 5)	Infections cérébro-méningées (n=19)
J1	0,10 ± 0,07	0,08 ± 0,08	0,10 ± 0,07
J2	0,13 ± 0,10	0,08 ± 0,09	0,14 ± 0,11

Tableau 3 : Évolution quotidienne des rapports de SSC plasmatiques et LCS (SSC_{LCS}/SSC_{PL}). (moyenne ± SD)

Jour	Population totale (n = 24)	Autres infections (n = 5)	Infections cérébro-méningées (n=19)
J1	0,08 ± 0,06	0,08 ± 0,07	0,09 ± 0,06
J2	0,10 ± 0,08	0,08 ± 0,09	0,12 ± 0,08
J3	0,13 ± 0,12	0,09 ± 0,09	0,16 ± 0,12

Tableau 4 : Évolution quotidienne des rapports des concentrations libres plasmatiques et LCS (C_{LCS}/C_{PL}). (moyenne ± SD)

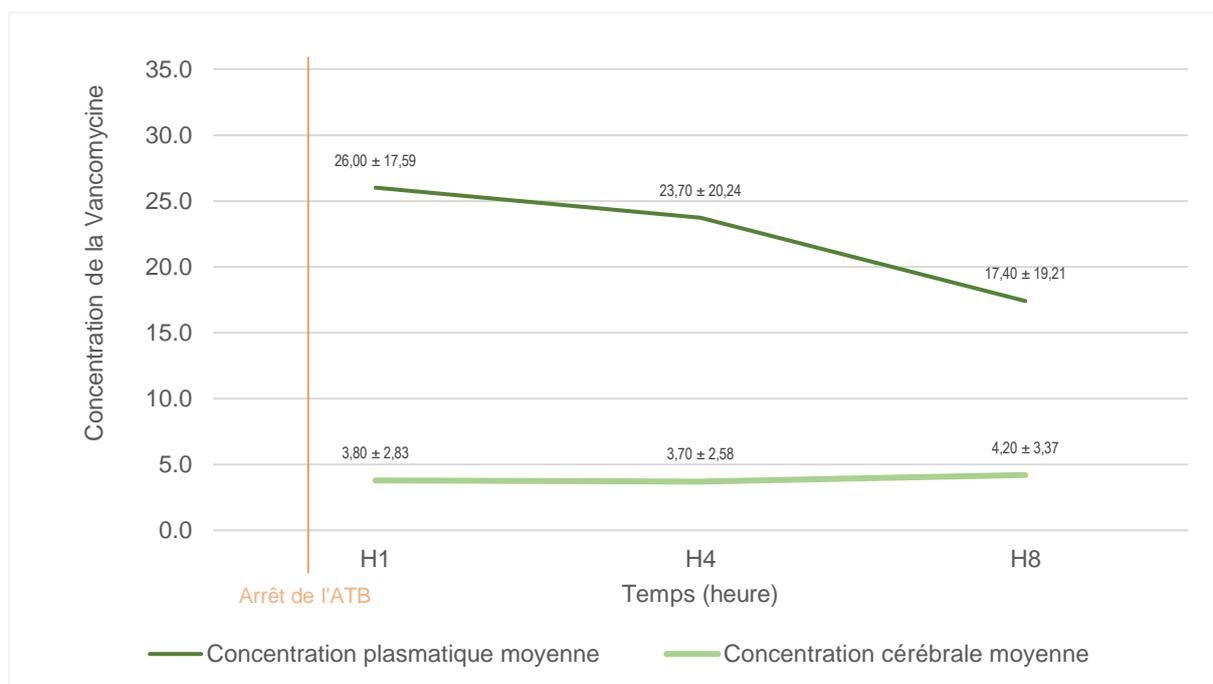


Figure 7 : Évolution des concentrations plasmatiques et cérébrales à l'arrêt de la vancomycine. (*moyenne ± SD*)

D. Résultats des analyses pharmacodynamiques

a. Dans le LCS chez les patients avec une infection cérébro-méningée

Dans le LCS, les valeurs de SSC/CMI étaient largement sous la cible théorique de 400 (**tableau 5**) pour une CMI à 2 et à fortiori à 4. L'objectif de PK – PD théorique n'était jamais atteint.

Jour	SSC (<i>moyenne ± SD</i>)	SSC / CMI CMI = 2 mg/mL (<i>moyenne ± SD</i>)	SSC / CMI CMI = 4 mg/mL (<i>moyenne ± SD</i>)
J1 – J2	65 ± 42	34 ± 21	18 ± 11
J2 – J3	90 ± 87	57 ± 55	24 ± 22

Tableau 5 : Paramètres de PK – PD dans le LCS.

b. Dans le plasma dans la population totale

Lors d'une infection à SAMS avec une CMI de 2 mg/mL, seuls 4 patients (17%) atteignaient l'objectif plasmatique théorique de SCC/CMI > 400 à J1. Quand une CMI à 4 mg/mL représentatif du SAMR ou des SCN, était utilisée, un seul patient avait un traitement avec une efficacité plasmatique théorique (**Tableau 6**).

Au niveau plasmatique, un rapport SCC/CMI > 400 ne pouvait être atteint que pour des CMI $\leq 0,82 \pm 0,13$ mg/mL.

Jour	SSC / CMI CMI = 2 mg/mL (moyenne \pm SD)	Efficacité (%)	SSC / CMI CMI = 4 mg/mL (moyenne \pm SD)	Efficacité (%)
J1	350 \pm 222	17% (n = 4)	175 \pm 113	4% (n = 1)
J2	338 \pm 140	30% (n = 7)	169 \pm 70	0% (n = 0)
J3	346 \pm 123	21% (n = 5)	173 \pm 59	0% (n = 0)
Jour d'arrêt	313 \pm 211	17% (n = 4)	156 \pm 106	4% (n = 1)

Tableau 6 : Paramètres de PK – PD dans le sang dans la population totale.

IV. Discussion

Cette étude est une des premières à évaluer de manière prospective la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la vancomycine dans le LCS chez des patients porteurs de DVE en neuroréanimation.

La dichotomisation de notre population en deux groupes, infections cérébrales ou extracérébrales, nous a permis de confirmer la meilleure diffusion cérébrale de la vancomycine dans les infections cérébro-méningées (16%) par rapport aux autres infections (9%). Cette différence est conforme à l'étude d'Albanese, même s'il retrouvait une diffusion plus élevée que la nôtre (48%) pour les infections du SNC. Récemment, une diffusion cérébrale de la vancomycine proche de la nôtre a été décrite par Jalusic qui obtenait des concentrations médianes de vancomycine dans le LCR de 2,9 µg/L et une diffusion cérébrale comprise entre 9 et 13%¹⁴.

Pour affiner nos calculs, nous avons réalisé un rapport SSC_{LCS}/SSC_{PL} , représentatif de la diffusion sur 24h. Nos résultats retrouvent des résultats similaires, avec une diffusion de 14% de la vancomycine dans le LCS, sans permettre d'atteindre l'objectif PK – PD dans le LCS chez nos patients avec infection cérébro-méningée. Ces calculs de PK – PD dans le LCS jusque-là jamais réalisés pour la vancomycine, motivent la réévaluation de l'indication de la vancomycine dans les infections cérébro-méningées associées aux soins⁶.

Dans les infections graves notamment celles du SNC, l'efficacité de l'antibiothérapie doit être obtenue rapidement. Notre étude montre que les cibles thérapeutiques cérébrales (> 4 – 5 µg/mL) recommandées ne sont atteintes que chez 30% des patients. Seules des doses supérieures à 50 mg/kg/24h de vancomycine permettaient d'atteindre les concentrations cibles, alors que les recommandations actuelles de l'IDSA^{6, 8} préconisent entre 30 à 60 mg/kg/24h.

La dose de charge est recommandée⁸. Une étude de 2016 prouvait son caractère indispensable pour atteindre rapidement les concentrations sériques thérapeutiques²³, mais dans notre étude, 12% de notre population ne l'a pas reçue.

La difficulté d'atteindre les concentrations visées est principalement due à la clairance rénale. L'étude d'Oswalt a montré l'existence d'une corrélation entre l'élimination de la vancomycine et la clairance de la créatinine, d'autant plus chez des patients avec des

lésions cérébrales ¹⁷. L'étude de Campassi rapportait une hyperclairance rénale de plus de 70% chez les neurolésés ¹⁶.

Dans notre étude, nous n'avons pas pu montrer cette corrélation de par le faible effectif et une incidence de patients hyperclairants moins important que dans la littérature (44%).

Dès 1995, l'étude de Wysocki¹⁰ soulignait la difficulté d'obtenir des concentrations plasmatiques thérapeutiques optimales dans une fenêtre thérapeutique étroite. Il est donc recommandé une antibiothérapie individualisée avec des réévaluations fréquentes ⁸. Une administration continue a été proposée dans plusieurs études dont celle de Maluangnon, limitant ainsi les périodes infra-thérapeutiques ¹¹. Elle permet aussi de simplifier le monitoring biologique en s'affranchissant du temps, facilitant les calculs de SSC, comme le souligne l'étude de Bissell ²⁴.

Notre étude réalisée en perfusion continue, l'adaptation posologique n'était pas systématique, seulement 48% de nos patients en ont bénéficié.

A l'arrêt de l'antibiothérapie, la vancomycine avait une élimination plus rapide dans le plasma que dans le LCS. L'élimination de la vancomycine du LCS chez des patients porteurs de DVE dépend de nombreux mécanismes bien décrits dans l'étude de Jalusic¹⁴ : le taux de production et la quantité de LCS, l'échelle de pression de drainage de la DVE et l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique (BHE). L'état de la BHE est très fluctuant, dépendant de nombreux processus inflammatoires et infectieux. Notre étude retrouvait une diffusion augmentée dans les infections cérébro-méningées par rapport aux autres infections.

Par ailleurs, l'état d'équilibre dans le compartiment plasmatique était atteint dès J1. Dans le LCS il n'était toujours pas obtenu après les trois jours de monitoring. Cette difficulté d'obtenir l'état d'équilibre a été montrée pour d'autres antibiotiques, comme le Méropénème ²⁵. Cela pourrait s'expliquer par une pénétration de l'antibiotique plus lente que la clairance du LCS. Dans le futur, il serait intéressant de réaliser une étude au monitoring plus long pour déterminer la durée nécessaire pour atteindre l'équilibre.

Le paramètre pharmacodynamique utilisé dans notre étude était le rapport SSC/CMI > 400, qui est le paramètre de référence actuel PK – PD pour évaluer l'efficacité théorique de la vancomycine ²⁶. Ce paramètre est largement utilisé dans le plasma,

comme recommandé par l'IDSA ^{6, 8}. Nous l'avons pour la première fois appliqué à la vancomycine dans le LCS et aucun des patients traités pour infection cérébro-méningée n'atteignaient une efficacité théorique dans le LCS pour le SAMS. Par conséquent, la recommandation de la vancomycine en probabiliste lors d'une infection à bactérie Gram positive se discute devant nos résultats, tout comme son indication en première intention lors des infections à SAMR, même si un antibiotique alternatif est préconisé lorsque la CMI de la vancomycine est supérieure à 1 µg/mL ⁶. Notre étude nous amène à penser qu'il faudrait être plus restrictif sur le seuil de CMI, avec une CMI supérieure à 0,8 mg/mL.

Certaines limites doivent être prises en compte lors de l'interprétation de nos résultats. Le drainage du LCS par la DVE est une voie supplémentaire d'élimination du médicament ce qui limite l'application de nos résultats à des patients non porteurs de DVE. Le développement d'un futur modèle PK pour décrire nos données et réaliser les simulation PK – PD pourra palier à ce biais, puisque tous les débits de DVE étaient recueillis. Malgré un échantillonnage important, 120 échantillons de sang et de LCS, nous manquons de données pour les posologies extrêmes, qui pourraient donner des réponses supplémentaires sur la diffusion de la vancomycine dans le LCS. Enfin, aucune corrélation entre la clairance de la créatinine et de la vancomycine n'a pu être montrée, probablement par défaut de puissance de notre étude.

V. Conclusion

Dans les infections neuroméningées en réanimation, l'utilisation de la vancomycine est de plus en plus débattue et notre étude confirme sa faible diffusion dans le LCS. Malgré une approche exigeante pour optimiser l'exposition à la vancomycine, selon la cible PD fixée dans notre étude, l'efficacité théorique contre le SAMS dans le LCS est nulle, a fortiori contre le SAMR, y compris chez les patients dans les cibles PK plasmatiques recommandées. Face à ces infections nosocomiales graves à Staphylocoques au pronostic défavorable, il serait intéressant d'envisager des alternatives telles que le Linezolide ou le Bactrim, deux antibiotiques connus pour une meilleure diffusion dans le SNC.

Références bibliographiques

1. Coelho E, Costa L, Martins J. Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *Cureus*, October 27, **2021**, 13(10): e19069
2. Marios Karvouniaris, Alexandros Brotis. Current Perspectives on the Diagnosis and Management of Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *Infection and Drug Resistance*. **2022** Feb ;15:697-721
3. Ramanan, M., Lipman, J., Shorr, A. Une méta-analyse des infections du liquide céphalorachidien associées à la ventriculostomie. *BMC Infect Dis* 15, 3. **2015**.
4. Franziska Schneider, André Gessner and Nahed El-Najjar. Efficacy of Vancomycin and Meropenem in Central Nervous System Infections in Children and Adults. *Antibiotics* **2022**, 11, 173
5. Anne-Marie Korinek. Risk Factors for Neurosurgical Site Infections after Craniotomy. *Neurosurgery*, Vol. 41, No. 5, November **1997**
6. Ilan R. Tunkel, Rodrigo Hasbun, Adarsh Bhimraj. Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *Clinical Infectious Diseases*, **2017** ; 64(6):e34–e65
7. V. Bakke, H. Sporse, E. Von der Lippe. Vancomycin levels are frequently subtherapeutic in critically ill patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 61 (**2017**) 627–635
8. Michael J. Rybak, Jennifer Le, Thomas P. Lodise. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections : A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America. *Am J Health-Syst Pharm*. **2020**; 77:835-864
9. Jacques Albanese, Marc Leone, Bernard Bruguerolle. Cerebrospinal Fluid Penetration and Pharmacokinetics of Vancomycin Administered by Continuous Infusion to Mechanically Ventilated Patients in an Intensive Care Unit. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, **2000**, p. 1356–1358 Vol. 44
10. Wysocki, M., F. Thomas, M. Wolff. Comparison of continuous with discontinuous infusion of vancomycin in severe MRSA infections. *J. Antimicrob. Chemother.* **1995**; 35: 352–354.
11. Chailat Maluangnon, Surat Tongyoo, Chairat Permpikul. Continuous Vancomycin Infusion versus Intermittent Infusion in Critically Ill Patients. *Infection and Drug Resistance* **2022**:15 7751–7760
12. Dictionnaire VIDAL
13. Edward Grace. Altered vancomycin pharmacokinetics in obese and morbidly obese patients: what we have learned over the past 30 year. *J Antimicrob Chemother* **2012**; 67: 1305–1310
14. Kris Oliver Jalusic, Georg Hempel, Philip-Helge Arnemann. Population pharmacokinetics

- of vancomycin in patients with external ventricular drain-associated ventriculitis. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2021**, 87, 2502–2510
15. María Luz Campassi, María Cecilia Gonzalez, Fabio Daniel Masevicius. Augmented renal clearance in critically ill patients : incidence, associated factors and effects on vancomycin treatment, *Rev Bras Ter Intensiva.* **2014**; 26(1):13-20
 16. María Luz Campassi, Fabio Germán Repetto, David María Banegas Litardo. Incidence and determinants of augmented renal clearance in traumatic brain injury. *Journal of Critical Care*, Volume 70, **2022**, 154065
 17. Allison Oswalt, Anny-Claude Joseph, Adam Sima. Evaluation of Intravenous Vancomycin Pharmacokinetic Parameters in Patients With Acute Brain Injury. *Journal of Pharmacy Practice*, **2017**
 18. Bettina Pfausler, Heinrich Spiss, Ronny Beer. Treatment of staphylococcal ventriculitis associated with external cerebrospinal fluid drains: a prospective randomized trial of intravenous compared with intraventricular vancomycin therapy. *J Neurosurg* 98 : 1040–1044, **2003**
 19. Brinquin L, Rousseau J M, Boulesteix G, Diraison Y, Bonsignour J P. Vancomycine en perfusion continue dans les méningites à staphylocoques post-neurochirurgicales de l'adulte. *Presse Med.* **1993**;22:1815-1817.
 20. Lodise TP, Nau R, Kinzig M, Drusano GL. Pharmacodynamics of ceftazidime and meropenem in cerebrospinal fluid: results of population pharmacokinetic modelling and Monte Carlo simulation. *J Antimicrob Chemother.* 2007 Nov;60(5):1038-44.
 21. Wenjun Zhao, Lingti Kong, Chenchen Wu. Prolonged infusion of linezolid is associated with improved pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) profiles in patients with external ventricular drains. *Eur J Clin Pharmacol* **2021** Jan;77(1):79-86.
 22. Société Française de Microbiologie, EUCAST, Recommendations **2023**
 23. Roberts JA, Taccone FS, Udy AA. Vancomycin dosing in critically ill patients: robust methods for improved continuous-infusion regimens. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 juin;55(6):2704-9.
 24. Bissell BD, Riggi G, Morrison C. Evaluation of continuous infusion vancomycin administration in a critically ill trauma population. *J Intensive Care Med.* 2020;35(6):570–575.
 25. Blassmann U, Roehr AC, Frey OR. Cerebrospinal fluid penetration of meropenem in neurocritical care patients with proven or suspected ventriculitis: a prospective observational study. *Crit Care.* **2016** Oct 24;20(1):343.
 26. Heil EL, Claeys KC, Mynatt RP, Hopkins TL, Brade K, Watt I, et al. Making the change to area under the curve-based vancomycin dosing. *Am J Health Syst Pharm.* **2018**;75(24):1986–95

Annexes

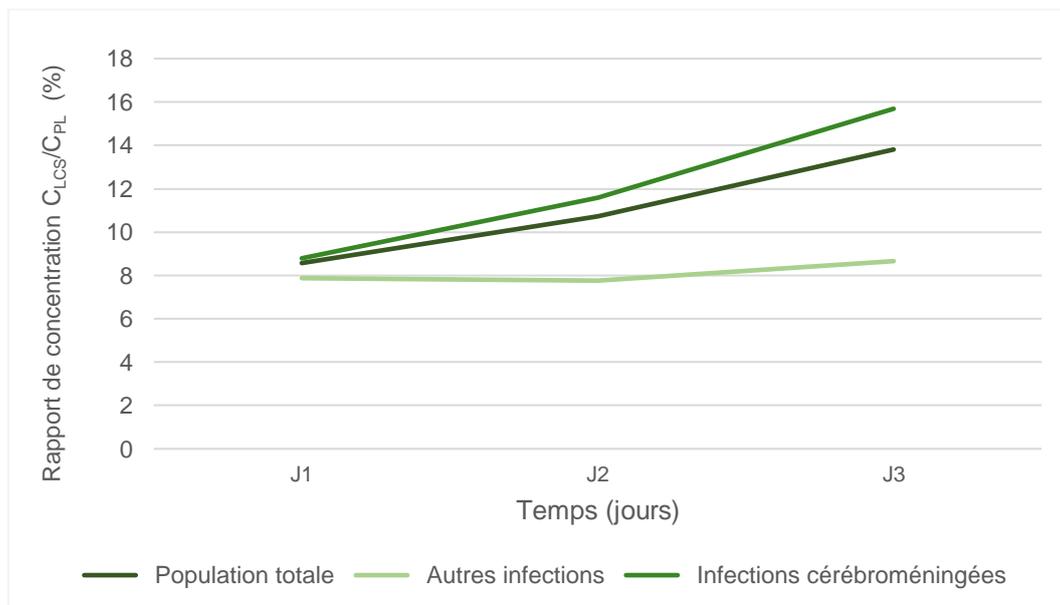


Figure : Évolution du rapport de concentration (C_{LCS}/C_{PL}) dans le temps (jours).

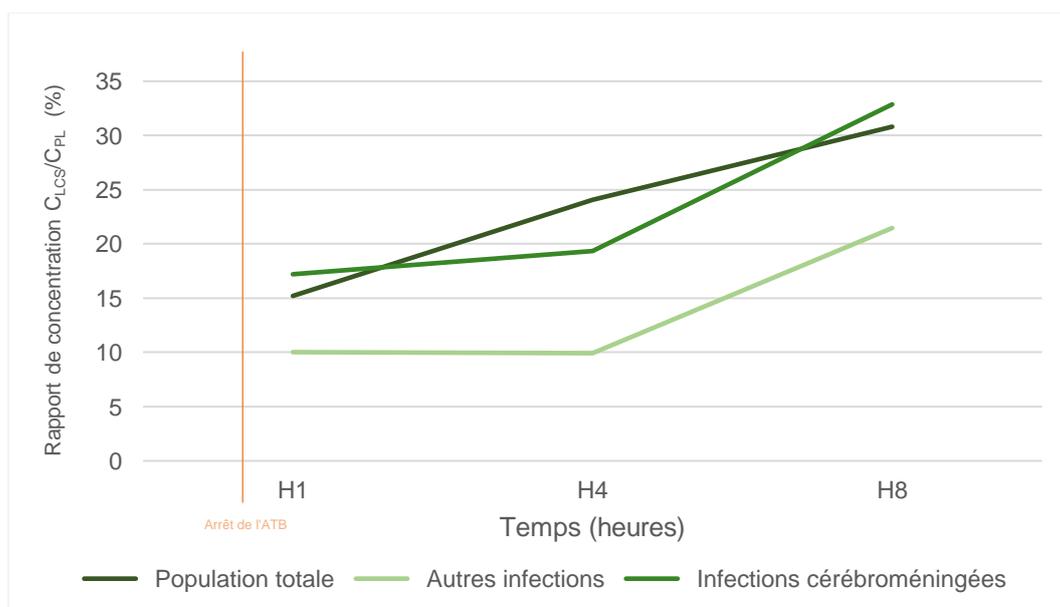


Figure : Évolution quotidienne des rapports des concentrations libres plasmatiques et LCS (C_{LCS}/C_{PL}) à l'arrêt de l'antibiothérapie

Heure	Population totale (n = 24)	Autres infections (n = 5)	Infections cérébro-méningées (n=19)
H1	0,15 ± 0,10	0,10 ± 0,09	0,17 ± 0,10
H4	0,24 ± 0,32	0,10 ± 0,08	0,19 ± 0,10
H8	0,31 ± 0,24	0,21 ± 0,19	0,33 ± 0,24

Tableau : Évolution quotidienne des rapports des concentrations libres plasmatiques et LCS (C_{LCS}/C_{PL}) à l'arrêt de l'antibiothérapie.

Jours	SSC (moyenne ± SD)
J1 – J2	51 ± 44
J2 – J3	69 ± 81

Tableau : Valeurs de SSC dans le LCS dans la population totale

Résumé

Étude PKPOP-LCR : pharmacocinétique (PK) et pharmacodynamie (PD) de la vancomycine chez des patients porteurs d'une dérivation ventriculo-externe (DVE).

L. Trabis¹, S. Marchand², A. Chauzy², N. Grégoire², C. Dahyot-Fizelier^{1,2}

¹Département d'anesthésie réanimation médecine périopératoire, CHU Poitiers – Poitiers (France)

²Inserm U1070 Pharmacologie des Agents Anti-infectieux, Université de Poitiers – Poitiers (France)

Le diagnostic des infections de DVE est complexe et aggrave le pronostic neurologique des patients cérébrolésés. Un traitement adapté est nécessaire rapidement mais difficile à obtenir du fait de la distribution limitée dans le LCS due à la barrière hémato-liquidienne. La première cause d'infection liée aux DVE (53%) est due aux Cocci gram positifs, les Staphylocoques notamment à coagulase négative. Ainsi, la vancomycine est le traitement recommandé malgré une diffusion faible de 3 à 48% dans le LCS. Le but de l'étude était de décrire la PK de la vancomycine et d'évaluer son efficacité théorique sur des staphylocoques de différents niveaux de sensibilité.

PKpopLCR, étude prospective multicentrique a inclus 25 patients (CPP17-016a/2017-002993-37) porteurs d'une DVE, traités par vancomycine pour une infection cérébroméningée (ICM) ou extracérébrale (IEC). 120 échantillons de sang et de LCS étaient collectés à J₁, J₂, J₃ et à la fin du traitement : H₁, H₄, H₈. Les concentrations de vancomycine plasmatiques et dans le LCS (C_{LCS}), étaient obtenues par LC-MC/MS. Les concentrations libres (C_{PL}) étaient calculées à partir de la fixation protéique théorique, 45%. L'analyse non compartimentale permettait de calculer les surfaces sous courbe (SSC) des concentrations à l'état d'équilibre (C_{SS}), le rapport de concentrations libres (C_{LCS}/C_{PL}) et des SSC (SSC_{LCS}/SSC_{PL}) représentant la diffusion de la vancomycine dans le LCS. Pour la première fois, le paramètre PD retenu pour définir la bactéricidie de la vancomycine dans le LCS était déterminé par le rapport SSC/CMI > 400. Les valeurs de CMI testées étaient 2 et 4 mg/L pour les Staphylocoques.

Les doses de vancomycine reçues étaient de 25 à 90 mg/kg/24h avec dose de charge, excepté 3 patients. Une dose inférieure à 50 mg/kg/24h ne permettait pas d'atteindre des concentrations thérapeutiques plasmatiques 20 – 25 mg/L et cérébrales > 4 – 5 µg/mL. Les SSC_{LCS}/SSC_{PL} étaient supérieurs dans les ICM 0,14 ± 0,11 versus 0,08 ± 0,09 dans les IEC.

Tableau : Rapport SSC/CMI dans le LCS sur des Staphylocoques à des CMI de 2 et 4 mg/L

	SSC / CMI (médiane ± SD)	Efficacité (%)
CMI 2 mg/L	26 ± 21	0% (n = 0)
CMI 4 mg/L	13 ± 11	0% (n = 0)

Aucun patient n'atteignait les objectifs théoriques d'efficacité PK – PD dans le LCS. Nos résultats confirment la faible diffusion de la vancomycine dans le LCS ainsi qu'une efficacité théorique nulle contre les Staphylocoques. Devant ces objectifs PK – PD jamais atteints et une fenêtre thérapeutique très étroite, l'indication de la vancomycine en traitement probabiliste dans les ICM est à réévaluer.



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 couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque !

Étude PKPOP-LCR : pharmacocinétique (PK) et pharmacodynamie (PD) de la vancomycine chez des patients porteurs d'une dérivation ventriculo-externe (DVE).

L. Trabis¹, S. Marchand², A. Chauzy², N. Grégoire², C. Dahyot-Fizelier^{1,2}

¹Département d'anesthésie réanimation médecine périopératoire, CHU Poitiers – Poitiers (France)

²Inserm U1070 Pharmacologie des Agents Anti-infectieux, Université de Poitiers – Poitiers (France)

Mots clés : vancomycine, DVE, pharmacocinétique, pharmacodynamie, LCS, réanimation

Le diagnostic des infections de DVE est complexe et aggrave le pronostic neurologique des patients cérébrolésés. Un traitement adapté est nécessaire rapidement mais difficile à obtenir du fait de la distribution limitée dans le LCS due à la barrière hémato-liquidienne. La première cause d'infection liée aux DVE (53%) est due aux Cocci gram positifs, les Staphylocoques notamment à coagulase négative. Ainsi, la vancomycine est le traitement recommandé malgré une diffusion faible de 3 à 48% dans le LCS. Le but de l'étude était de décrire la PK de la vancomycine et d'évaluer son efficacité théorique sur des staphylocoques de différents niveaux de sensibilité.

PKpopLCR, étude prospective multicentrique a inclus 25 patients (CPP17-016a/2017-002993-37) porteurs d'une DVE, traités par vancomycine pour une infection cérébroméningée (ICM) ou extracérébrale (IEC). 120 échantillons de sang et de LCS étaient collectés à J₁, J₂, J₃ et à la fin du traitement : H₁, H₄, H₈. Les concentrations de vancomycine plasmatiques et dans le LCS (C_{LCS}), étaient obtenues par LC-MC/MS. Les concentrations libres (C_{PL}) étaient calculées à partir de la fixation protéique théorique, 45%. L'analyse non compartimentale permettait de calculer les surfaces sous courbe (SSC) des concentrations à l'état d'équilibre (C_{SS}), le rapport de concentrations libres (C_{LCS}/C_{PL}) et des SSC (SSC_{LCS}/SSC_{PL}) représentant la diffusion de la vancomycine dans le LCS. Pour la première fois, le paramètre PD retenu pour définir la bactéricidie de la vancomycine dans le LCS était déterminé par le rapport SSC/CMI > 400. Les valeurs de CMI testées étaient 2 et 4 mg/L pour les Staphylocoques.

Les doses de vancomycine reçues étaient de 25 à 90 mg/kg/24h avec dose de charge, excepté 3 patients. Une dose inférieure à 50 mg/kg/24h ne permettait pas d'atteindre des concentrations thérapeutiques plasmatiques 20 – 25 mg/L et cérébrales > 4 – 5 µg/mL. Les SSC_{LCS}/SSC_{PL} étaient supérieurs dans les ICM 0,14 ± 0,11 versus 0,08 ± 0,09 dans les IEC.

Tableau : Rapport SSC/CMI dans le LCS sur des Staphylocoques à des CMI de 2 et 4 mg/L

	SSC / CMI (médiane ± SD)	Efficacité (%)
CMI 2 mg/L	26 ± 21	0% (n = 0)
CMI 4 mg/L	13 ± 11	0% (n = 0)

Aucun patient n'atteignait les objectifs théoriques d'efficacité PK – PD dans le LCS. Nos résultats confirment la faible diffusion de la vancomycine dans le LCS ainsi qu'une efficacité théorique nulle contre les Staphylocoques. Devant ces objectifs PK – PD jamais atteints et une fenêtre thérapeutique très étroite, l'indication de la vancomycine en traitement probabiliste dans les ICM est à réévaluer.