Neuro-réanimation (infectieux, épilepsie)

ID: 244

Pharmacocinétique (PK) – Pharmacodynamique (PD) du Céfépime dans le liquide céphalo-spinal (LCS) chez les patients de neuro-réanimation

T. Triquard*(1), F. Bernard(2), S. Lasocki(3), M. Biais(4), G. Francony(5), P. Perrigault(6), K. Lakhal(7), B. Bouhemad(8), N. Gregoire(9), A. Chauzy(9), S. Marchand(9), C. Dahyot-fizelier(10)

(1) Anesthésie-Réanimation, CHU Poitiers, Poitiers, France, (2) Service d'anesthésie réanimation médecine péri-opératoire, CHU Poitiers, Poitiers, France, (3) Service d'anesthésie réanimation médecine péri-opératoire, CHU Angers, Angers, France, (4) Service d'anesthésie réanimation médecine péri-opératoire, CHU Bordeaux, Bordeaux, France, (5) Service d'anesthésie réanimation médecine péri-opératoire, CHU Grenoble, Grenoble, France, (6) Service d'anesthésie réanimation médecine péri-opératoire, CHU Montpellier, Montpellier, France, (7) Service d'anesthésie réanimation médecine péri-opératoire, CHU Nantes, Nantes, France, (8) Service d'anesthésie réanimation médecine péri-opératoire, CHU Dijon, Dijon, France, (9) Inserm U1070 Pharmacologie Des Agents Anti Infectieux, Université de Poitiers, Poitiers, France, (10) Service d'anesthésie réanimation médecine péri-opératoire / Inserm U1070 Pharmacologie Des Agents Anti Infectieux, CHU Poitiers, Poitiers, France

**Auteur présenté comme orateur*

Position du problème et objectif(s) de l'étude:

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) résistants dont le *Pseudomonas Aeruginosa* (1) implique 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.

Matériel et méthodes:

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 (Clp) calculée selon la fixation protéique (=20%). Une analyse non compartimentale permettait le calcul des rapports des concentrations à l'équilibre dans le LCS (CLCS) et la Clp (CLCS/Clp) pour l'AC et des surfaces sous courbe (SSCLCS /SSClp) pour l'AI. Le paramètre PD était le temps du Céfépime dans le LCS au-dessus de la CMI (objectif 100% pour TLCS > 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>8mg/L) et des entérobactéries (S<1mg/L, R>4mg/L)(2).

Résultats & Discussion:

A l'état d'équilibre, le rapport CLCS/Clp était de 0,18 +/- 0,10 et le rapport SSCLCS /SSClp était de 0,14 +/- 0,09. Les patients avec ICM avaient un rapport CLCS/Clp à 0,25 +/- 0,06 et SSCLCS /SSClp à 0,30 versus 0,17 +/- 0,10 et 0,08 +/- 0,02 en cas d'IEC, respectivement. Les TLCS > CMI sont présentés dans le tableau 1.

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

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 TLCS > CMI n'atteint

pas l'objectif PD pour le *P. Aeruginosa* et les entérobactéries avec le Céfépime aux doses recommandées (3) lorsque les CMI sont > 2 mg/L. En cas de traitement empirique 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.

1. Guanghui Z, Epidemiology and risk factors of neurosurgical bacterial meningitis/encephalitis induced by carbapenem resistant Enterobacteriaceae. J Infect Chemother. janv 2020
2. EUCAST Breakpoint Tables. 12.
3. Tunkel AR, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis*. Clin Infect Dis. 15 mars 2017

Tableau 1 : Temps du Céfépime dans le LCS au-dessus de la CMI

	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%

Les auteurs déclarent ne pas avoir toute relation financière impliquant l'auteur ou ses proches (salaires, honoraires, soutien financier éducationnel) et susceptible d'affecter l'impartialité de la présentation.