

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

La concentration plasmatique d'équilibre du CEFEPIME chez les patients en soins critiques dépasse-t-elle fréquemment la cible maximale présumée comme toxique ? : une étude observationnelle rétrospective

Présentée et soutenue publiquement le 30 Septembre 2022 à 14h00 au
Pôle Recherche
par **Corentin HOMEY**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Éric KIPNIS

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Olivier ROBINEAU

Madame le Docteur Agnès MEYBECK

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Hugues GEORGES

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

LISTE DES ABREVIATIONS

BLSE : Bêta-lactamase à spectre élargi

BL : Beta-lactamine

CEF : Céfépime

CH : Centre hospitalier

CKD-EPI : Chronic Kidney Disease EPIdemiology collaboration

CMI : Concentration minimale inhibitrice

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

eDFG : Estimation du débit de filtration glomérulaire

EEG : Electro-encéphalogramme

G : Gramme

IGSII : Index de gravité simplifié II

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IV : Intra-veineux

IVSE : Intra-veineux à la seringue électrique

NAD : Noradrénaline

PARC : Pseudomonas aeruginosa résistant à la ceftazidime

SFAR : Société française d'anesthésie réanimation

SFPT : Société française de pharmacologie et thérapeutique

SOFA : Sepsis related organ failure assessment

TDM : Tomodensitométrie

SOMMAIRE

I.	INTRODUCTION.....	7
II.	MATERIELS ET METHODES.....	10
II.1.	Design de l'étude	10
II.2.	Population de l'étude	10
II.3.	Objectifs et critères d'évaluation	10
II.3.1.	Objectif principal	10
II.3.2.	Critère d'évaluation principal	10
II.3.3.	Objectif secondaire.....	11
II.3.4.	Critère d'évaluation secondaire	11
II.4.	Recueil des données	11
II.5.	Modalités d'administration du CEF	13
II.6.	Modalités du dosage plasmatique du CEF	13
II.7.	Analyse statistique.....	13
II. 8.	Confidentialité.....	13
III.	RESULTATS.....	15
III.1.	Population	15
III.2.	Objectif principal.....	16
III.2.1.	Population	16
III.2.2.	Variables associées à une concentration plasmatique à l'état d'équilibre de CEF > 35 mg/L	17
III.3.	Objectif secondaire.....	20

III.3.1.	Population	20
III.3.2.	Variables associées à une neurotoxicité probable au CEF	22
III.4.	Détermination d'un seuil de concentration plasmatique de CEF à l'état d'équilibre prédictif de l'apparition d'une neurotoxicité	27
III.4.1.	DISCUSSION	28
III.5.	Principaux résultats	28
III.6.	Comparaison aux données de la littérature	28
III.7.	Limites	32
IV.	CONCLUSION	33
V.	ANNEXES	34
V.1.	Bactériologie	34
V.1.1.	Germes retrouvés	34
V.1.2.	Résistances des germes	35
VI.	REFERENCES	38

I. INTRODUCTION

Le sepsis est associé à une mortalité élevée [1–5]. Dans l'étude de cohorte française EPISEPSIS, prospective, multicentrique (206 services de réanimation), publiée en 2004, la mortalité à 30 jours était de 35% pour les patients présentant un sepsis grave ou choc septique et la mortalité hospitalière s'élevait à 56% [6]. Il est clairement établi que l'introduction rapide d'une antibiothérapie adaptée est associée à une meilleure survie [1]. Dans l'étude de cohorte américaine, rétrospective et multicentrique, de Kumar et al. , incluant 2 731 patients présentant un sepsis, chaque heure perdue (avant l'administration d'une antibiothérapie) était associée à une augmentation de la mortalité de 7,6% [7].

Le Céfépime (CEF) est une céphalosporine de 4ème génération faisant partie de la classe des bêta-lactamines (BL). Cette classe est la plus consommée en soins critiques représentant 69% des antibiotiques prescrits [8]. Le CEF est largement utilisé en soins critiques. Il s'agit d'un antibiotique temps dépendant nécessitant une concentration plasmatique libre entre 4 et 8 fois la CMI de la bactérie incriminée pendant 100% du temps afin d'optimiser les chances de guérison clinique dans les infections graves. Il est recommandé de l'administrer en perfusion prolongée ou continue chez les patients en état de choc et/ou dont le score de gravité est élevé afin d'améliorer le taux de guérison clinique [9,10]. Dans l'attente du résultat du suivi thérapeutique, les experts suggèrent d'administrer à l'initiation du traitement une posologie journalière de CEF plus élevée que celle administrée chez le patient hors soins critiques, a fortiori chez les patients les plus graves et à fonction rénale conservée [10]. Pour ces patients, afin de couvrir le *Pseudomonas Aeruginosa*, une posologie de 6g par jour en l'absence d'insuffisance rénale est recommandée. En cas

de débit de filtration glomérulaire diminué, il est recommandé de diminuer la posologie [10].

L'exposition à une posologie haute universelle expose à un risque d'effets secondaires neurologiques non négligeables [11]. La neurotoxicité des BL a été confirmée dans différentes études avec différents symptômes tels qu'un syndrome confusionnel, des myoclonies, des convulsions, un état de mal épileptique, un coma [12,13]. Le CEF est identifié comme ayant un seuil de neurotoxicité plus bas que les autres BL [10].

La physiopathologie de cette neurotoxicité n'est pas tout à fait élucidée, l'hypothèse la plus fréquemment admise est que lorsqu'il est à forte concentration au niveau cérébral, le céfépime aurait un effet inhibiteur compétitif des récepteurs GABA-A [14,15]. On retrouve également des modifications de la membrane lipidique axonale au niveau du corpus striatum qui pourraient altérer sa fonction.[16]

Dans la littérature, l'apparition d'une neurotoxicité probable au CEF pourrait concerner entre 3 et 23% des patients [17–21]. Et l'absence de diagnostic et de prise en charge de cet effet indésirable pourrait être à l'origine d'une surmortalité [22,23]. Le facteur de risque principal identifié était l'insuffisance rénale à l'origine d'une accumulation rapide et importante, en cas d'absence d'ajustement posologique, du fait d'une élimination réalisée à 85% au niveau rénal [24].

Les autres facteurs de risque de neurotoxicité qui ont été identifiés sont l'âge élevé, les hémopathies malignes, l'obésité, les infections sévères, les pathologies neurologiques préexistantes, les altérations de la barrière hémato-encéphalique [13,18,19,25,26].

En ce qui concerne la concentration de CEF à l'état d'équilibre, lorsque ce dernier est administré en perfusion continue, une étude observationnelle rétrospective identifiait

un seuil d'apparition d'une neurotoxicité probable au CEF à 35mg/L [17]. Ce seuil est repris dans les recommandations françaises [10].

L'objectif de l'étude est d'identifier les facteurs associés à une concentration plasmatique de CEF > 35 mg/L et l'objectif secondaire est d'identifier les facteurs de risque de neurotoxicité probable au CEF.

II. MATERIELS ET METHODES

II.1. Design de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique incluant des patients hospitalisés dans le service de réanimation du CH de Tourcoing entre le 01/01/2019 et le 31/05/2022.

II.2. Population de l'étude

Les patients bénéficiant d'une antibiothérapie par CEF, en administration continue, pendant plus de 48 heures et ayant bénéficié d'au moins un dosage plasmatique de CEF à l'état d'équilibre ont été inclus. L'état d'équilibre était considéré atteint lorsque les patients avaient été traités pendant au moins 24 heures. Les patients mineurs, sous sauvegarde de justice, sous tutelle ou curatelle n'ont pas été inclus.

II.3. Objectifs et critères d'évaluation

II.3.1. Objectif principal

L'objectif de l'étude était d'identifier les facteurs associés à une concentration plasmatique de CEF > 35 mg/L.

II.3.2. Critère d'évaluation principal

Le critère d'évaluation principal était une concentration plasmatique, à l'état d'équilibre, de CEF > 35 mg/l lors de l'administration continue. Seul le premier dosage disponible a été retenu lorsque plusieurs étaient disponibles.

II.3.3. Objectif secondaire

L'objectif secondaire était d'identifier les facteurs de risque de neurotoxicité probable au CEF.

II.3.4. Critère d'évaluation secondaire

Le critère d'évaluation secondaire était la neurotoxicité probable au CEF définie comme la modification de l'état neurologique après plus de 48 heures de traitement par CEF. La modification neurologique est définie comme l'apparition des symptômes suivants, en l'absence d'autre cause retrouvée : trouble de conscience, confusion, ralentissement psychomoteur, hallucinations, myoclonies, convulsions, état de mal convulsivant ou non-convulsivant ainsi que l'amélioration de ses symptômes après modification ou arrêt du traitement. La réalisation d'examens complémentaires (imagerie cérébrale, EEG) sera laissée à la discrétion du clinicien prenant en charge le patient. Devant l'impossibilité d'évaluer leur état neurologique, les patients sédatisés (qui étaient traités par Midazolam, Propofol et/ou Sufentanil) étaient exclus de l'analyse de ce critère. Un patient pouvait être étudié plusieurs fois si l'on possédait plusieurs dosages durant le même traitement.

II.4. Recueil des données

Les données ont été extraites du dossier médical informatisé des patients. Une requête informatique permettait d'identifier les patients traités par CEF durant la période de l'étude. Un patient pouvait être inclus à plusieurs reprises s'il était à nouveau traité par CEF, au cours de son hospitalisation, pour un autre épisode infectieux, à distance du dernier traitement par CEF.

Il était ensuite recueilli :

- les données démographiques avec l'obésité qui était définie par un IMC > 30 kg/m²
- les scores de gravité à l'admission en réanimation : SOFA et IGSII [27,28]
- le score de gravité SOFA le jour de l'administration de CEF
- les antécédents de pathologies neurologiques (méningite, encéphalite, AVC et épilepsie) et les autres comorbidités avec calcul du score de Charlson [29]
- l'insuffisance rénale chronique définie comme une estimation du débit de filtration glomérulaire (eDFG) < 60 mL/min/1.73m² pendant au moins 3 mois [30]
- le débit de filtration glomérulaire lors de l'administration du CEF évaluée par méthode CKD-EPI [31]
- l'albuminémie le jour de l'administration de CEF
- le délai d'introduction par rapport à l'admission, la posologie et la durée d'administration du CEF, l'ajustement ou non à la fonction rénale
- les dosages de la concentration plasmatique en CEF à l'état d'équilibre et les modifications thérapeutiques réalisées
- l'administration de noradrénaline (NAD) lors de l'administration de CEF
- les traitements co-administrés, durant le traitement par CEF, pouvant altérer l'état neurologique des patients (hypnotiques, morphiniques, neuroleptiques, antidépresseurs tricycliques, la dexmédétomidine). Ces traitements pouvant être instaurés pour le sevrage ventilatoire.
- le site d'infection.

II.5. Modalités d'administration du CEF

Le CEF était administré en intraveineux, en perfusion continue, après réalisation d'un bolus. La dose initiale de référence était de 2 grammes (g) toutes les 8 heures (après un bolus de 2 grammes IV sur 30 minutes) avec une eDFG > 50 ml/min/1.73m² [32,33]. L'adaptation ou non de la posologie à la fonction rénale était laissée à l'appréciation du prescripteur selon la situation clinique [34,35].

II.6. Modalités du dosage plasmatique du CEF

Le dosage plasmatique du CEF, à l'état d'équilibre, était réalisé au moins 24 heures après l'instauration du CEF. Il s'agissait d'un dosage de routine recommandé par la SFPT et la SFAR. La technique d'analyse validée repose sur l'utilisation d'une méthode de chromatographie en phase liquide couplée à une spectrométrie de masse [36]. Ces analyses ont été réalisées au CHU de Lille. Selon les normes du laboratoire, la cible thérapeutique recommandée était une concentration plasmatique entre 5 et 35 mg/L de CEF.

II.7. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée par un statisticien avec le logiciel SAS V9.1.

Les variables ont été exprimées en moyenne et écart-type, après vérification d'une distribution normale. En cas de distribution non normale, les variables ont été exprimées en médiane et interquartiles. La comparaison des proportions a été réalisée au moyen d'un test de Chi-Deux ou de Fischer.

La comparaison des moyennes a été réalisée par un test de Student (si distribution normale). En cas de distribution non normale, un test non paramétrique de Willcoxon a été réalisé.

Une analyse univariée a été réalisée pour la concentration plasmatique de CEF à l'état d'équilibre > 35 mg/L et la neurotoxicité probable au CEF.

Une analyse multivariée a été pratiquée, selon un modèle de régression logistique binaire, afin de définir les facteurs de risque d'avoir une concentration plasmatique de CEF à l'état d'équilibre > 35 mg/L et d'avoir une neurotoxicité probable au CEF. Pour l'analyse multivariée, les variables dont la significativité était inférieure ou égale à 0.2 ont été utilisées.

Certaines variables continues ont été catégorisées en variables quantitatives en utilisant des valeurs seuil obtenues en maximisant le chi².

La construction d'une courbe ROC en utilisant les dosages plasmatiques de CEF a été effectuée afin de définir un seuil prédictif de neurotoxicité probable au CEF.

II.8. Confidentialité :

Cette étude rentre dans la "méthodologie de Référence" MR-004 le protocole a été enregistré auprès de la CNIL par le CH de Tourcoing.

Les patients ont été informés de l'utilisation de leurs données par voie postale.

III. RESULTATS

III.1. Population

Entre le 1^{er} janvier 2019 et le 31 mai 2022, 157 traitements par CEF ont été réalisés, 66 patients traités n'avaient pas eu de dosage plasmatique de CEF, 13 patients avaient été traités moins de 48h. Soixante-dix-neuf traitements représentant 78 patients ont donc été exclus de l'étude. Vingt-six patients nécessitaient une sédation profonde ne permettant pas leur évaluation neurologique à la recherche d'une neurotoxicité probable au CEF.

Soixante-dix-huit traitements ont été inclus dans l'analyse du critère de jugement principal et cinquante-deux dans l'analyse du critère de jugement secondaire. (**Figure.**

1.)

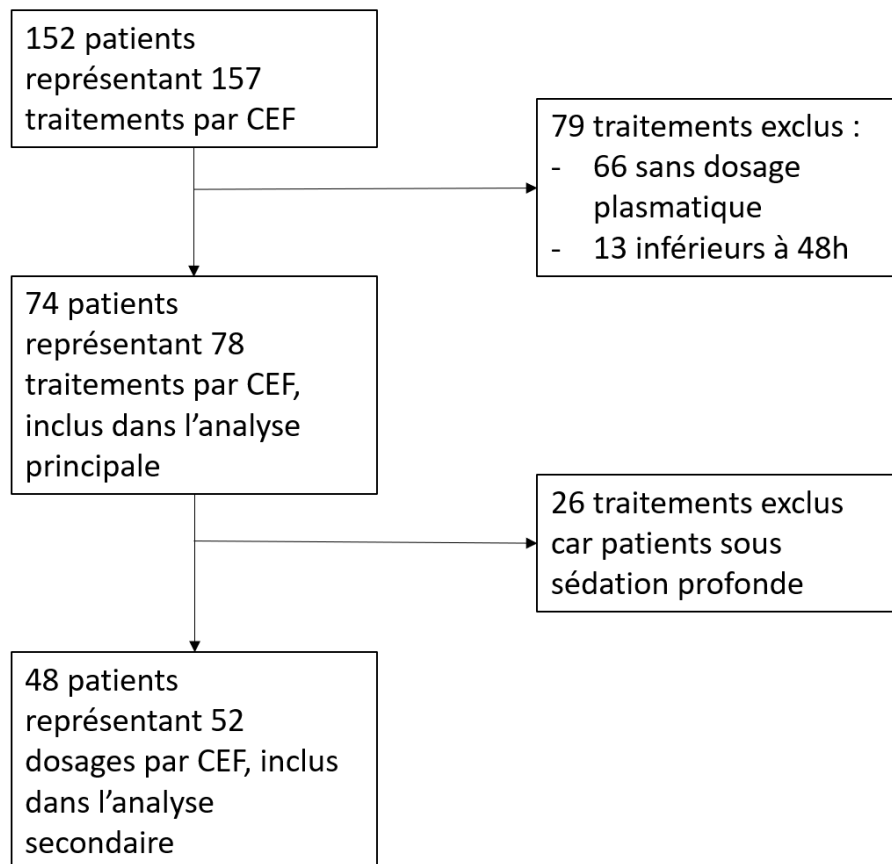


Figure.1. Diagramme de flux de l'étude

III.2. Objectif principal

III.2.1. Population

Soixante-quatorze patients représentant soixante-dix-huit traitements ont été inclus dans l'analyse du critère de jugement principal. L'âge médian était de 68 ans [60-76].

Les patients de plus de 65 ans représentaient 62 % (48/78) de la population.

Le sexe masculin représentait 74 % (58/78) de la population. Neuf patients avaient une insuffisance rénale chronique. L'obésité touchait 58 % (45/78) des patients.

Le motif d'admission le plus fréquent était la pneumopathie sévère représentant 62 % (48/78) des admissions avec 54 % (26/48) d'atteinte secondaire au SARS COV2.

L'IGS II médian était de 38 [30-46]. Le SOFA médian à l'admission était de 4 [3-6], et celui à l'introduction de CEF de 5 [3-7].

L'indication principale d'introduction de CEF était la pneumopathie nosocomiale 64 % (50/78).

Le délai médian d'introduction du CEF par rapport à l'admission était de 11 jours [1-20]. Lors de l'administration du CEF, 44% (34/78) des patients avaient une clairance de la créatinine plasmatique < 60 mL/min/1.73 m² et l'hypoalbuminémie < 20 g/L concernait 39 % des patients. La posologie de CEF a été adaptée à la fonction rénale pour 78 % des patients (61/78). Lors de l'instauration du CEF, 32% des patients (25/78) présentaient un choc septique. La durée moyenne de traitement était de 5 jours [3.17-6.86].

Le dosage médian de CEF à l'état d'équilibre était de 54.4 mg/L [38.8-74]. Le délai médian de réalisation du dosage de CEF par rapport à l'introduction du CEF était de 2 jours [2-3].

La durée médiane de séjour en réanimation était de 25 jours [9-44] et la mortalité en réanimation était de 15% (14/78).

III.2.2. Variables associées à une concentration plasmatique à l'état d'équilibre de CEF > 35 mg/L

La concentration à l'état d'équilibre de CEF > 35 mg/L concernait 81 % des patients (63/78). Les caractéristiques des patients, selon l'existence ou non d'une concentration à l'état d'équilibre de CEF > 35 mg/L, sont présentées dans le **Tableau 1**.

1.

Variables	Traitements totaux n = 78	[CEF] > 35 mg/L n = 63	[CEF] < 35 mg/L n = 15	p
Données générales				
Sexe masculin, n (%)	58 (74.3)	47 (74.6)	11 (73.3)	1.0
Âge, années	68 [60-76]	70 [60-77]	61 [57-68]	0.07
Âge > 65ans, n (%)	47 (60.3)	42 (66.7)	5 (33.3)	
IMC	30.1 [24.6-35.3]	30.8 [25-35.4]	26.4 [23-30.1]	0.25
Comorbidités				
Score de Charlson	3 [2-5]	3 [2-5]	3 [2-5]	0.42
Cardiopathie, n (%)	24 (30.7)	20 (31.7)	4 (26.7)	1.0
Diabète, n (%)	23 (29.5)	19 (30.1)	4 (26.7)	1.0
Hypertension artérielle, n (%)	45 (57.7)	39 (61.9)	6 (40.0)	0.12
Insuffisance rénale chronique, n (%)	9 (11.5)	8 (12.7)	1 (6.7)	1.0
Pathologie pulmonaire chronique, n (%)	22 (28.2)	16 (25.4)	6 (40.0)	0.26
ATCD neurologiques, n (%)	13 (16.6)	11 (17.5)	2 (13.3)	1.0
Score de gravité à l'admission				
IGSII	38 [30-46]	39 [32-50]	34 [24-39]	0.02*
IGSII > 40, n (%)	31 (39.7)	29 (46)	2 (13.3)	
SOFA	4 [3-6]	5 [3-7]	3 [2-5]	0.1
Durée de séjour en réanimation, jours	25 [9-44]	22 [9-48]	26 [13-39]	0.56
Patients décédés en réanimation, n (%)	14 (17.9)	12 (19.0)	2 (13.3)	1.0

[CEF], concentration plasmatique de CEF à l'état d'équilibre, IMC, indice de masse corporelle ; ATCD, antécédents ; IGS II, index de gravité simplifié II ; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment
Les données quantitatives sont exprimées en médiane [interquartiles]. * données statistiquement significatives.

Tableau 1. Caractéristiques des patients, selon l'existence ou non d'une concentration à l'état d'équilibre en CEF > 35 mg/L

En analyse univariée, nous n'avons pas retrouvé de différence significative concernant les comorbidités, y compris le score de Charlson. L'incidence des patients de plus de 65 ans était significativement plus élevée dans le groupe > 35 mg/L (67% (42/63) vs 33% (5/15), $p = 0.02$). L'IGSII était significativement plus élevé dans le groupe CEF > 35 mg/L (39 [32 – 50] vs 34 [24 – 39], $p = 0.02$) avec une incidence de l'IGSII > 40 de 46% (29/63) vs 13% (2/15), $p = 0.04$. On ne retrouvait pas de différence significative concernant les scores SOFA à l'admission et à l'administration du CEF entre les deux groupes. L'incidence de l'insuffisance rénale chronique semblait supérieure dans le groupe avec une concentration plasmatique élevée, cependant l'analyse ne retrouve pas de différence significative.

Les modalités d'administration du CEF et de réalisation du dosage, selon l'existence ou non d'une concentration à l'état d'équilibre en CEF > 35 mg/L, sont présentées dans le **Tableau 2**.

Variables	Traitements totaux n = 78	[CEF] > 35mg/L n = 63	[CEF] < 35 mg/L n = 15	p
Type d'infection				
PNP nosocomiale, n (%)	50 (64.1)	42 (66.7)	8 (53.3)	0.33
Péritonite, n (%)	8 (10.2)	6 (9.5)	2 (13.3)	0.65
Infection osseuse complexe, n (%)	14 (17.9)	10 (15.9)	4 (26.7)	0.45
Autres, n (%)	6 (7.7)	5 (7.9)	1 (6.7)	1.0
Modalités d'administration du CEF				
SOFA – jour de l'administration	5 [3-7]	5 [3-7]	6 [2-7]	0.85
Patients sous NAD, n (%)	25 (32%)	21 (33.3)	4 (26.7)	0.76
Posologie initiale ; g	6 [4-6]	6 [6-6]	4 [4-6]	0.004*
Posologie initiale > 5g, n (%)	58 (74.3)	52 (82.5)	6 (40)	0.0007*
Adaptation posologique, n (%)	61 (78.2)	47 (74.6)	14 (93.3)	0.17
Délai admission – traitement, jours	11 [1-20]	12 [2-20]	5 [0-19]	0.27
Durée de traitement, jours	5 [3.2-6.9]	4.4 [3-6.2]	7 [5.1-7.3]	0.02*
Modalités de réalisation du dosage				
Délai dosage – traitement, jrs	2 [2-3]	2 [2-3]	2 [2-4]	0.95
Dosage de CEF*, mg/L	54.4 [38.8-74]	65 [45-79]	25 [24.2-32]	
Biologie lors de l'administration				
eDFG, ml/min/1.73m ²	81 [35-106]	63.1 [30-98]	104 [72.3-113]	0.025*
eDFG < 60 ml/min/1.73m ²	34 (43.6)	31 (49.2)	3 (20.0)	0.01*
Albuminémie, mg/L	22 [17-26]	21.5 [17-26]	23.5 [20-26]	0.54
Albuminémie < 20 g/L, n(%)	29 (39.7)	26 (41.3)	3 (20)	0.13

[CEF], concentration plasmatique de CEF à l'état d'équilibre ; TT, traitement, eDFG, estimation du débit de filtration glomérulaire par la clairance plasmatique de la créatinine via la formule CKD-EPI ; CKD-EPI, Concentration plasmatique de CEF à l'état d'équilibre, lors d'une perfusion continue

Les données quantitatives sont exprimées en médiane [interquartiles]. * données statistiquement significatives.

Tableau 2. Modalités d'administration du CEF et de réalisation du dosage, selon l'existence ou non d'une concentration à l'état d'équilibre en CEF > 35 mg/L

Le délai d'introduction du CEF par rapport à l'admission était similaire entre les deux groupes. Dans le groupe CEF > 35 mg/L, la posologie initiale était significativement supérieure (6 [6 – 6] vs 4 [4 – 6] g, $p = 0.004$) et la durée était significativement plus courte (4.4 [3 – 6.2] vs 7 [5.1 – 7.3] jours, $p = 0.002$). Nous n'avons pas retrouvé de différence significative d'adaptation de la posologie à la fonction rénale, entre les 2 groupes.

Le délai de réalisation du dosage de CEF par rapport à l'introduction était similaire entre les 2 groupes. La clairance médiane de la créatinine plasmatique était significativement plus basse dans le groupe > 35 mg/L (63 [30 – 98] vs 104 [72 – 113], $p = 0.03$) et l'incidence de la clairance inférieure à 60 ml/min/1.73m² était plus importante (49 % (31/63) vs 20% (3/15), $p = 0.01$). Nous n'avons pas retrouvé de différence significative concernant l'albuminémie.

Une analyse multivariée réalisée avec 6 variables (Age > 65ans, IGS II > 40, Clairance de la créatinine < 60ml/min/1.73m², Albuminémie < 20g/L, Adaptation de la posologie à la fonction rénale et posologie initiale de céfépime > 5g/24h) retrouve une association significative de la clairance de la créatinine inférieure à 60 mL/min/1.73m² (OR [IC 95%] : 8 [1.5-42.6]) et de la posologie initiale de CEF > 5g (OR [IC 95%] : 11.2 [2.4-51.2])

III.3. Objectif secondaire

III.3.1. Population

Quarante-huit patients avec 52 dosages par CEF ont été inclus dans l'analyse du critère de jugement secondaire.

La neurotoxicité probable au CEF concernait 31 % des patients (16/52).

L'IGS II médian était de 38.5 [33–50]. Le SOFA médian à l'admission était de 5 [3-7], et celui à l'introduction de CEF de 5 [2-6]. Trente-trois pourcents des traitements par CEF (17/52) ont été instaurés pour un choc septique.

L'indication principale d'introduction de CEF était la pneumopathie nosocomiale (52%, 27/52).

Le délai médian d'introduction du CEF par rapport à l'admission était de 6 [1-16] jours. Lors de l'administration du CEF, une clairance de la créatinine plasmatique < 60 ml/min/1.73m² a été retrouvée pour 54 % (28/52) des traitements. La posologie de CEF a été adaptée à la fonction rénale pour 73 % (38/52) des traitements. La durée médiane de traitement était de 4.5 [3-7].

Le dosage médian de CEF à l'état d'équilibre était de 64.5 [41.2-79.3] mg/L. Le délai médian de réalisation du dosage de CEF par rapport à l'introduction du CEF était de 2 jours [2-4].

Le délai médian de survenue d'une neurotoxicité au CEF était de 3 jours [3-5]. Les symptômes neurologiques en lien avec une neurotoxicité probable au CEF étaient les suivants : les troubles de conscience (n = 3), le ralentissement psychomoteur (n = 8), la confusion (n = 7), l'agitation (n = 1), les myoclonies (n = 2), le coma (n = 2), les convulsions (n = 1).

Un électro-encéphalogramme a été réalisé pour 5 patients : ondes triphasiques (n = 3), ralentissement diffus sévère (n = 2), ondes diffuses multifocales (n = 1). Une imagerie cérébrale a été réalisée pour 8 patients (3 IRM dont 1 anormale, 5 TDM dont 1 anormale). Les anomalies retrouvées sur les imageries n'expliquaient pas l'état clinique du patient. Les modifications thérapeutiques réalisées ont été les suivantes : 56.3% (9/16) de diminution de posologie, 37.5% (6/16) d'arrêt. Le délai médian de

récupération était de 3 jours [1-3]. Tous les patients ont récupérés un état neurologique normal.

Les co-administrations de thérapeutiques à visée neurologique concernaient 13 traitements pas CEF : lorazépam pour 12 patients, morphiniques pour 10 patients, lévoméprazine pour 5 patients, dexmédétomidine pour 5 patients).

La mortalité en réanimation était de 8 % (4/48), on ne retrouvait pas de différence sur ce critère entre les 2 groupes.

III.3.2. Variables associées à une neurotoxicité probable au CEF

Tous les traitements par CEF à l'origine d'une neurotoxicité sont associés à une concentration de CEF à l'état d'équilibre > 35 mg/L.

Les caractéristiques des patients selon la survenue ou non d'une neurotoxicité probable au CEF sont présentées dans le **Tableau 3**.

Variabes	Dosages totaux n = 52	Neurotoxicité probable n = 16	Absence de neurotoxicité n = 36	p
Données générales				
Sexe masculin, n (%)	36 (62.9)	10 (62.5)	26 (72.2)	0.48
Âge, années	69.5 [60-78]	74.5 [64-78]	68.5 [60-77]	0.2
IMC	31.2 [24-35.4]	31.1 [25.5-35.4]	31.9 [22.6-36.3]	0.63
Comorbidités				
Score de Charlson	4 [3-5.5]	4 [2-5]	6 [3.5-8]	0.01*
Score de Charlson > 5, n (%)	22 (42.3)	10 (62.5)	12 (33.3)	0.049*
Cardiopathie, n (%)	20 (38.5)	5 (31.3)	15 (41.7)	0.46
Diabète, n (%)	18 (34.6)	8 (50)	10 (27.8)	0.12
Hypertension artérielle, n (%)	36 (69.2)	11 (68.8)	25 (69.4)	0.96
Insuffisance rénale chronique, n (%)	9 (17.3)	6 (37.5)	3 (8.3)	0.02*
Pathologie pulmonaire chronique, n (%)	15 (28.9)	3 (18.8)	12 (33.3)	0.34
ATCD neurologiques, n (%)	8 (15.4)	3 (18.8)	5 (13.9)	0.69
Score de gravité à l'admission				
IGSII	38.5 [33-50]	49.5 [35-64.5]	36.5 [31-42]	0.04*
IGSII > 40, n (%)	23 (44.2)	10 (62.5)	23 (36.1)	0.08
SOFA	5 [3-7]	6 [3.5-7]	4.5 [3-6.5]	0.08
Patients décédés en réanimation, n (%)	4 (7.7)	1 (6.3)	3 (8.3)	1.0

[CEF], concentration plasmatique de CEF à l'état d'équilibre, IMC, indice de masse corporelle ; ATCD, antécédents ; IGS II, index de gravité simplifié II ; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment

Les données quantitatives sont exprimées en médiane [interquartiles]. * données statistiquement significatives.

Tableau 3. Caractéristiques des patients, selon la survenue ou non d'une neurotoxicité

En analyse univariée, l'âge était similaire dans les 2 groupes. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative concernant les antécédents neurologiques ni les co-administrations de thérapeutiques à visée neurologique entre les 2 groupes.

L'incidence de l'insuffisance rénale chronique était plus fréquente chez les patients ayant présenté une neurotoxicité. Ces derniers avaient un score de Charlson significativement plus élevé (6 [4 – 8] vs 4 [2 – 5], $p = 0.01$) ; de même que l'IGSII (49.5 [35 – 64.5] vs 36.5 [31 – 42], $p = 0.04$).

Les modalités d'administration du CEF et de réalisation du dosage, selon l'existence ou non d'une neurotoxicité probable, sont présentées dans le **Tableau 4**.

Variables	Dosages Totaux n = 52	Neurotoxicité probable n = 16	Absence de neurotoxicité n = 36	p
Type d'infection				
PNP nosocomiale, n (%)	27 (51.9)	9 (56.3)	18(50)	0.68
Péritonite, n (%)	5 (9.6)	1 (6.3)	4 (11.1)	1.0
Infection osseuse complexe, n (%)	14 (26.9)	4 (25)	10 (27.8)	1.0
Autres, n (%)	6 (11.5)	2 (12.5)	4 (11.1)	1.0
Modalités d'administration du CEF				
SOFA – jour de l'administration	5 [2-6]	5 [3.5-6]	4.5 [2-6.5]	0.76
Patients sous NAD, n (%)	17 (32.7)	3 (18.8)	14 (38.9)	0.21
Posologie initiale ; g	6 [4-6]	6 [3.5-6]	6 [4-6]	0.75
Adaptation posologique, n (%)	38 (73)	10 (32.5)	28 (77.8)	0.25
Délai admission – traitement, jours	6 [1-16]	8 [1-17.5]	6 [1.5-16]	0.95
Durée de traitement, jours	4.5 [3-7]	4.4 [3.3-6.1]	4.5 [3-7]	0.78
Modalités de réalisation du dosage				
Délai dosage – traitement, jours	2 [2-4]	3 [2-4.5]	2 [2-3]	0.11
Dosage de CEF*, mg/L	64.5 [41.2-79.3]	77.2 [64.5-147.8]	54.4 [34.6-72.6]	0.003*
Dosages du CEF > 60mg/L, n (%)	29 (55.8)	13 (81.3)	16 (44.4)	0.02*
Biologie lors de l'administration				
eDFG, ml/min/1.73m ²	54.2 [28-95]	35.7 [19.5-51.5]	81 [41-100.5]	0.02*
eDFG < 60 ml/min/1.73m ²	28 (53.8)	13 (81.3)	15 (41.7)	0.01*
Albuminémie, mg/L	23 [19-27]	25 [19.5-29.5]	23 [18-26]	1.0
Co-administrations thérapeutiques				
Benzodiazépine, n (%)	12 (23.1)	2 (12.5)	10 (27.8)	0.3
Morphine, n (%)	10 (19.2)	2 (12.5)	8 (22.2)	0.7
Dexmédétomidine, n (%)	5 (9.6)	1 (6.3)	4 (11.1)	1.0

eDFG, estimation du débit de filtration glomérulaire par la clairance plasmatique de la créatinine via la formule CKD-EPI ; CKD-EPI,

* Concentration plasmatique de CEF à l'état d'équilibre, lors d'une perfusion continue

Les données quantitatives sont exprimées en médiane [interquartiles]. * données statistiquement significatives.

Tableau 4. Modalités d'administration du CEF et de réalisation du dosage, selon la survenue ou non d'une neurotoxicité

Le délai d'introduction du CEF par rapport à l'admission, la posologie initiale ainsi que la durée du traitement étaient similaires dans les deux groupes.

Le dosage médian de CEF à l'état d'équilibre était significativement plus élevé dans le groupe neurotoxicité (77.2 [64.5 – 107.4] mg/L vs 54.4 [34.6 – 72.6], $p = 0.003$). Le délai de réalisation du dosage de CEF par rapport à l'introduction était similaire dans les 2 groupes.

La clairance médiane de la créatinine plasmatique était significativement plus basse dans le groupe neurotoxicité (35.7 [19.5 – 51.5] vs 81 [41 – 100.5], $p = 0.02$) et l'incidence de la clairance inférieure à 60 ml/min/1.73 m² était plus importante (81 % vs 42 %, $p = 0.02$) dans ce même groupe.

Nous n'avons pas retrouvé de différence de mortalité entre les 2 groupes.

En analyse multivariée, étudiant 5 variables (Score IGS II > 40, Insuffisance rénale chronique, Clairance de la créatinine < 60ml/min/1.73m², Score de charlson > 5, Dosage du Céfépime > 60mg/L), les facteurs de risque d'avoir une neurotoxicité au CEF étaient l'insuffisance rénale chronique (OR [IC 95%] 7[1.3 – 38.7]) et la concentration plasmatique de CEF à l'état d'équilibre supérieure à 60 mg/L (OR [IC 95%] 5.7 [1.2 – 26.1]).

III.4. Détermination d'un seuil de concentration plasmatique de CEF à l'état d'équilibre prédictif de l'apparition d'une neurotoxicité

La réalisation d'une courbe ROC à partir des concentrations plasmatiques de CEF à l'état d'équilibre a permis d'établir une valeur seuil de 64 mg/L prédictive de la survenue d'une neurotoxicité avec une sensibilité de 81.3%, une spécificité de 61.1% et une aire sous la courbe de 0.759. (Figure 2.)

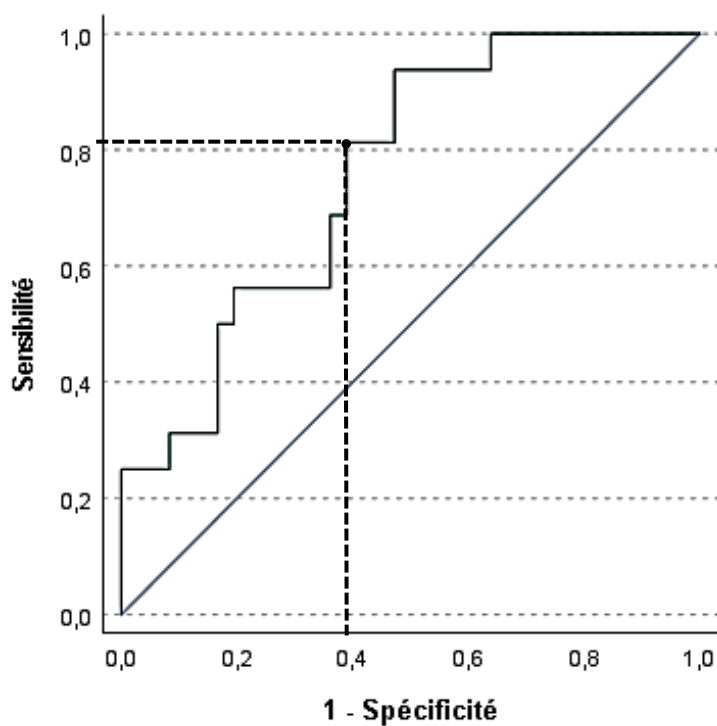


Figure 2. Modalités d'administration du CEF et de réalisation du dosage, selon la survenue ou non d'une neurotoxicité

IV. DISCUSSION

IV.1. Principaux résultats

A notre connaissance, notre étude, est la première étude évaluant, en soins critiques, la concentration de CEF à l'état d'équilibre, lors d'une perfusion continue avec une posologie de 6g/j et le risque de neurotoxicité induite.

Nous avons constaté que plus de 80% des patients présentaient une concentration plasmatique de CEF à l'état d'équilibre > 35 mg/L malgré une adaptation de la posologie à la fonction rénale supérieure à 70%. Trente pourcents des patients ont présenté une neurotoxicité au CEF.

L'utilisation d'une posologie > 5g/J de CEF semble associée à l'obtention de concentrations plasmatiques supra-thérapeutiques en CEF.

La réalisation de la courbe ROC retrouve une concentration à l'état d'équilibre seuil de 64mg/L prédictive de l'apparition d'une neurotoxicité.

L'utilisation de la posologie adéquate de CEF lors de la prise en charge d'une infection est un enjeu de santé publique, car un sous-dosage est associé à une surmortalité avec sélection de mutants résistants et l'exposition à une posologie élevée expose à un risque de neurotoxicité [22,23].

IV.2. Comparaison aux données de la littérature

Il était difficile de prévoir la concentration de CEF à l'état d'équilibre, en effet pour une même posologie les dosages varient entre 17 et 147mg/L dans notre étude. Ceci peut être dû à notre population de patients de réanimation dans laquelle on pouvait avoir des modifications de clairance rénale qui pouvait être soit à la baisse soit à la hausse avec un hyper-débit induit par le sepsis. On peut également retrouver une

augmentation du volume de distribution due à la fuite capillaire induite par le sepsis, l'hypoalbuminémie est plus fréquente et le relargage cytokinique peut engendrer des altérations de la liaison avec les protéines.[37] Toutes ces choses participent à des concentrations en CEF semblant imprévisible motivant la réalisation de dosages plasmatiques systématiques.

Les facteurs de risque associés à une concentration en CEF à l'état d'équilibre > 35 mg/L étaient la clairance de la créatinine < 60mg/L/1.73m² et la posologie initiale de CEF > 5g/j.

L'insuffisance rénale est un facteur de risque de concentration élevée et de neurotoxicité retrouvé dans de nombreuses études dû à l'élimination à 85% rénale du CEF. [19,24,25,38,39].

Dans notre population une posologie supérieure à 5g/j de CEF était en faveur de l'obtention de concentrations supra-thérapeutiques en CEF (>35mg/L), cependant la recommandation actuelle préconise la prescription d'une dose de 6g/j de CEF pour le traitement des patients hospitalisés en réanimation lors d'un traitement empirique.[10]

Dans la littérature on retrouve notamment une méta-analyse et une cohorte prospective dans lesquelles l'utilisation d'une dose de 6g/j réduirait la mortalité des patients traités [40,41]. Les auteurs expliquent ces résultats par la non obtention de concentrations thérapeutiques pour les germes les plus résistants en cas d'utilisation de dosage usuel (4g/j). D'autres études montrent également la non obtention de ces concentrations thérapeutiques malgré l'utilisation d'une dose de 6g/j.[42–44].

La principale différence entre ces études et la nôtre est qu'elles ont été réalisées chez des patients traités par CEF administré de façon intermittente et que nos patients ont été traités en perfusion continue. En effet la perfusion continue permet l'obtention de doses plus stables dans le temps et plus efficaces en terme de bactéricidie.[45] Une

étude de pharmacodynamie réalisée chez 9 patients traités par CEF pour neutropénie fébrile retrouve l'obtention d'une concentration efficace dans 100% des cas pour des CMI élevées (8mg/L) pour une dose de 4g/j lors d'une administration en continu.[46] On observe également dans cette étude un risque d'échec thérapeutique de 41% pour les CMI les plus élevées malgré l'utilisation de 6g/j de CEF s'il est administré de manière intermittente, ce qui correspond aux observations cliniques.[42,44].

Dans notre population, chez les patients possédant une clairance de la créatinine normale ($> 60\text{ml/min/1.73m}^2$) et traités par une dose journalière de 6g, on retrouve une concentration $> 60\text{mg/L}$ chez 29% (10/34) d'entre eux.

Devant ces observations on peut se demander si l'administration continue de CEF ne permettrait pas d'utiliser des doses plus faibles (4 ou 5g/j) ce qui limiterait l'obtention de concentrations supra-thérapeutiques tout en conservant l'efficacité. Cependant ceci devrait être démontré par une étude plus puissante, prospective comparant par exemple des doses journalières de 6g et 4g par rapport à des critères forts comme la mortalité et le succès clinique de l'antibiothérapie. Il serait également possible de mettre en rapport ces dosages avec les CMI des germes étudiés.

Dans une étude précédemment réalisée dans le service, monocentrique et rétrospective, qui concernait 57 patients en soins critiques, une neurotoxicité au CEF avait concerné 21% des patients [47]. Dans les données de la littérature l'incidence de la neurotoxicité varie entre 3 et 23%[17–21]. Boschung-Pasquier et al. observe une incidence de neurotoxicité de 23%[19] tandis que dans l'étude de Fugate et al. comprenant uniquement des patients de soins critiques, 15% des patients ont présenté une neurotoxicité au CEF [12].

Dans notre étude, 31% des traitements par CEF ont été pourvoyeurs de neurotoxicité,

ce taux plus élevé pourrait s'expliquer par le fait que nous ayons exclu les patients sédatisés pour l'analyse de ce critère car la prise en compte de ces patients pourrait être à l'origine d'une estimation de la neurotoxicité erronée avec des symptômes de neurotoxicités masqués par les sédations. Cela peut également être expliqué par notre population uniquement composée de patients de réanimation plus sujets à l'insuffisance rénale. En effet l'accumulation de toxines plasmatiques comme l'urée augmenterait le passage plasmatique du CEF au niveau cérébral passant de 10% à 45%. De même, les infections sévères, à cause du relargage cytokinique, altèrent la barrière hémato-encéphalique, facilitant le passage du CEF [48,49].

Nous avons identifié que les facteurs de risque associés à la survenue d'une neurotoxicité étaient l'insuffisance rénale chronique et la concentration plasmatique de CEF à l'état d'équilibre supérieure à 60 mg/L. L'insuffisance rénale chronique et l'altération du débit de filtration glomérulaire lors de l'instauration du traitement sont des facteurs de risque de neurotoxicité fréquemment décrits dans la littérature [13,18,19,25]. Nous n'avons pas retrouvé d'association entre la neurotoxicité au CEF et l'obésité ou la présence d'antécédent neurologique comme décrite dans certaines études [18,39]. Cela pourrait être expliqué par le faible effectif de patients ayant des antécédents neurologiques et une proportion élevée de patients obèses (supérieure à 50%).

La concentration de 35 mg/L identifiée comme un seuil toxique dans les recommandations françaises [10] est issue d'une étude rétrospective de 93 patients dont 25 traités en administration continue, dans laquelle Huwyler et al. ne retrouvait pas de symptôme en faveur d'une neurotoxicité en dessous de cette concentration [17]. Cependant aucune analyse de seuil n'a été réalisée dans cette

étude. Nous ne retrouvons également aucun symptôme de neurotoxicité en dessous de 35mg/L dans notre population. Dans d'autres études réalisées lors d'administration intermittente du CEF, les concentrations résiduelles retrouvées comme toxiques était variables avec des concentrations entre 16 et 36mg/L.[17,19,20,38] Dans une étude belge publiée en 2020, Vercheval et al retrouvait, chez 98 patients, hospitalisés dans des secteurs de soins spécialisés, un seuil d'apparition de la neurotoxicité au CEF pour une concentration de 63.2 mg/L [21]. Il s'agit de la seule étude évaluant le CEF en perfusion continue et 53% des patients ont nécessité une prise en charge en réanimation. Dans cette étude la majorité des patients étaient traités avec une dose journalière de 4g. Le résultat de notre étude est similaire à ce dernier. Ce dosage est nettement supérieur à 35 mg/L mais compte tenu de l'objectif de concentration en CEF supérieur à 4 à 8 fois la CMI, le seuil de 35 mg/L est rapidement dépassé (par exemple, en cas de *Pseudomonas Aeruginosa* avec une CMI à 8 mg/L) [50]. La prise en compte d'une concentration neurotoxique de CEF à l'état d'équilibre à 60mg/L permettrait d'avoir une marge thérapeutique plus large lors du traitement de ces germes.

IV.3. Limites

La première limite de notre étude concerne son caractère rétrospectif avec des variations de délai de réalisation du dosage de CEF et l'absence de protocole pour la posologie du CEF. La seconde limite concerne les patients non évaluables neurologiquement en raison d'une sédation profonde qui ont dû être exclus de l'analyse du critère de jugement secondaire. La troisième limite concerne l'effectif de notre étude qui est à l'origine d'une diminution de puissance statistique. La dernière limite concerne l'absence d'analyse des CMI des germes retrouvés.

V. CONCLUSION

La concentration plasmatique d'équilibre du CEF chez les patients en soins critiques dépasse très fréquemment la cible thérapeutique recommandée ce qui pourrait être dû à une posologie trop élevée lors d'une administration continue. La concentration plasmatique actuellement considérée comme neurotoxique pourrait être plus faible que celle réellement observée en pratique. Le seuil de 60mg/L semble adéquate pour prédire l'apparition d'une neurotoxicité au CEF. Il est donc primordial de prévoir un monitoring plasmatique du CEF afin de prévenir la survenue d'une neurotoxicité et principalement chez les patients ayant une insuffisance rénale.

VI. ANNEXES

Bactériologie

- Germes retrouvés

Type de germes	n (%)
Entérobactéries	
E-Coli	6 (7.7)
Enterobacter aérogènes	8 (10.2)
Enterobacter cloacae	8 (10.2)
Klebsiella oxytoca	1 (1.3)
Klebsiella pneumoniae	5 (6.4)
Serratia marcescens	4 (5.1)
Morganella morganii	5 (6.4)
Hafnia alvei	2 (2.6)
Proteus mirabilis	4 (5.1)
Citrobacter	2 (2.6)
BGN non fermentant	
Pseudomonas aeruginosa	12 (15.4)
Stenotrophomonas maltophilia	1 (1.3)
Cocci gram +	
Staphylocoque aureus	3 (3.8)
Staphylocoque epidermidis	1 (1.3)

- Résistances des germes

Types de résistance	n (%)
Ampc	16 (20.5)
BLSE	9 (11.5)
PARC	4 (5.1)
Imperméabilité	3 (3.8)

Lettre d'informations transmise aux patients dont les données ont été recueillies durant notre étude

CEFINTOX

La concentration plasmatique d'équilibre du CEFEPIME chez les patients en soins critiques dépasse-t-elle fréquemment la cible maximale thérapeutique ?

Responsable de traitement	Vincent KAUFFMANN Directeur du Centre Hospitalier de Tourcoing 155 rue du Président Coty 59208 TOURCOING Cedex recherche@ch-tourcoing.fr +33 (0)3 20 69 42 80
Responsable de l'étude	Dr JEAN-MICHEL Vanessa Service de Réanimation du Centre Hospitalier de Tourcoing 155 rue du Président Coty 59208 TOURCOING Cedex vjean-michel@ch-tourcoing.fr +33 (0)3 20 69 49 49

Madame, Monsieur,

Le Docteur JEAN-MICHEL exerçant à l'hôpital CH de Tourcoing, vous informe de la conduite d'une recherche intitulée : « La concentration plasmatique d'équilibre du CEFEPIME chez les patients en soins critiques dépasse-t-elle fréquemment la cible maximale thérapeutique ». Compte-tenu de la nature de cette recherche et conformément à la réglementation, sauf opposition de votre part dans les 4 semaines à réception de ce document d'information, les données de votre dossier médical seront utilisées dans le cadre de cette recherche.

1. Quel est l'objectif de la recherche ?

Vous êtes traités ou avez eu une antibiothérapie par CEFEPIME au cours de votre séjour en Réanimation pour la prise en charge d'une infection. Une modification de l'état neurologique peut se manifester lors des concentrations sanguines élevées. Ces dernières peuvent être atteintes alors que l'on a utilisé le médicament à la posologie adéquate.

Le but de l'étude est d'identifier les facteurs associés à une concentration sanguine de CEFEPIME supérieure à 35 mg/L qui est le seuil haut d'efficacité de l'antibiotique et à la survenue d'une éventuelle modification de l'état neurologique.

2. Quels sont les bénéfices attendus ?

L'étude que nous vous proposons est purement observationnelle. Cela signifie que le suivi médical est réalisé de façon habituelle et que cette recherche ne modifie pas votre prise en charge. L'antibiothérapie est administrée à la posologie recommandée et la mesure de la concentration sanguine est réalisée en routine et habituelle après 48 heures.

Il n'y a aucun risque ou effet indésirable pour vous. Le bénéfice attendu est d'améliorer les connaissances scientifiques pour optimiser la prise en charge des patients traités par CEFEPIME afin d'adapter en amont la posologie et d'éviter la survenue de complications.

3. Ma prise en charge sera-t-elle inchangée ?

Cette recherche ne vise pas à modifier votre prise en charge. Il n'y aura pas de consultation ou d'examen supplémentaires à ceux indispensables au suivi de votre pathologie, ni de modifications du traitement prescrit par votre médecin.

De plus, votre participation à cette recherche est volontaire et vous pourrez l'interrompre à tout moment sans justification. Le retrait de votre participation n'affectera d'aucune façon les services ou les traitements ultérieurs qui vous seront offerts.

4. Quelles sont les données recueillies et comment ?

Cette recherche portera sur l'analyse de données issues de votre dossier médical papier et informatique. Les données recueillies sont : l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle, les antécédents, la date d'entrée et de sortie du service de réanimation et de l'hôpital, le motif de l'antibiothérapie et ses caractéristiques de cette dernière (posologie, durée, dosage plasmatique), la survenue ou non d'une modification de l'état neurologique ainsi que les examens paracliniques réalisés (imagerie cérébrale, électro-encéphalogramme)

5. Comment vont être traitées les données recueillies pour l'étude ?

Dans le cadre de cette recherche, un traitement informatique de vos données personnelles va être mis en œuvre afin de pouvoir répondre aux objectifs scientifiques de cette étude, à des fins de recherche scientifique. La base légale du traitement de données est une mission de service public. Dans ce but, les données médicales vous concernant seront transmises au responsable du traitement des données et/ou aux personnes agissant pour son compte, en France. Ces données seront identifiées par un numéro de code afin de ne pas laisser apparaître votre identité conformément à la réglementation et/ou bonnes pratiques en matière de recherche médicale. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé ainsi qu'à d'autres services du promoteur de l'étude. L'ensemble des destinataires des données est soumis au secret professionnel.

Conformément au Règlement Européen n°2016/679 sur la Protection des Données, vous disposez de droits à savoir :

- Un droit d'accès aux données personnelles vous concernant (Article 15 du RGPD),
- Un droit de rectification (Article 16 du RGPD),
- Un droit à la limitation du traitement dans les conditions prévues par la réglementation (Article 18 du RGPD),
- Un droit d'opposition à l'utilisation de vos données (Article 21 du RGPD),
- Un droit à l'effacement de vos données (Article 17 du RGPD). Il se peut néanmoins que certaines données ne puissent pas être effacées, si cette suppression est susceptible de rendre impossible ou de compromettre gravement la réalisation des objectifs de la présente recherche.

Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de l'étude et qui connaît votre identité. En cas de difficultés dans l'exercice de vos droits, vous pouvez saisir le Délégué à la Protection des Données du responsable de traitement, à l'adresse suivante : (*Anthony Bouzidi CHRU de Lille GHT LMFI dpo@ch-tourcoing.fr*). Vous disposez également du droit de faire une réclamation auprès de l'autorité de contrôle chargée de faire appliquer la loi, en France, la Commission Nationale Informatique et Libertés.

Aux fins de cette étude, vos données seront conservées pendant 2 ans après publication du rapport final pour répondre aux objectifs et publier des résultats. Elles seront ensuite archivées selon les dispositions réglementaires pendant 15 ans.

Par ailleurs, vous pouvez accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique.

6. Aspects réglementaires et législatifs

Cette recherche a obtenu l'approbation du Comité d'éthique en Infectiologie (CER-MIT) en date de XX/XX/XXXX. Cette étude se déroule sous méthodologie de référence MR-04 de la CNIL.

Personne à contacter pour de plus amples informations

Nom du médecin : Dr JEAN-MICHEL

Téléphone : +33 3 20 69 49 49

VII. REFERENCES

1. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013;39:165-228.
2. Ogura H, Gando S, Saitoh D, Takeyama N, Kushimoto S, Fujishima S, et al. Epidemiology of severe sepsis in Japanese intensive care units: a prospective multicenter study. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother.* 2014;20:157-62.
3. Kaukonen K-M, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA.* 2014;311:1308-16.
4. Legrand M, Max A, Peigne V, Mariotte E, Canet E, Debrumetz A, et al. Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care Med.* 2012;40:43-9.
5. Kruse JM, Jennings T, Rademacher S, Arnold R, Schmitt CA, Jörres A, et al. Neutropenic Sepsis in the ICU: Outcome Predictors in a Two-Phase Model and Microbiology Findings. *Crit Care Res Pract.* 2016;2016:8137850.
6. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B, EPISEPSIS Study Group. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med.* 2004;30:580-8.
7. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34:1589-96.
8. ATB-RAISIN. Surveillance of Antibiotic Consumption in Hospitals: Santé publique France; 2015. Available from: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2017/Surveillance-de-la-consommation-des-antibiotiques>. [cited 2018 Oct 2].
9. Roberts JA, Abdul-Aziz M-H, Davis JS, Dulhunty JM, Cotta MO, Myburgh J, et al. Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194:681-91.
10. Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, Dahyot-Fizelier C, Dailly E, Gandia P, et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients-guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation-SFAR). *Crit Care Lond Engl.* 2019;23:104.
11. Antibiotic resistance—What's dosing got to do with it? : Critical Care Medicine [Internet]. LWW. [cité 13 mai 2017]. Disponible sur: http://journals.lww.com/ccmjournals/Fulltext/2008/08000/Antibiotic_resistance_What_s_doing_got_to_do_with.32.aspx

12. Fugate JE, Kalimullah EA, Hocker SE, Clark SL, Wijdicks EF, Rabinstein AA. Cefepime neurotoxicity in the intensive care unit: a cause of severe, underappreciated encephalopathy. *Crit Care*. 2013;17:R264.
13. Payne LE, Gagnon DJ, Riker RR, Seder DB, Glisic EK, Morris JG, et al. Cefepime-induced neurotoxicity: a systematic review. *Crit Care Lond Engl*. 2017;21:276.
14. Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T, Yamazaki S, Hatano K, Ikeda F, et al. Evidence for the involvement of GABA(A) receptor blockade in convulsions induced by cephalosporins. *Neuropharmacology*. 2003;45:304-14.
15. Roger C, Louart B. Beta-Lactams Toxicity in the Intensive Care Unit: An Underestimated Collateral Damage? *Microorganisms*. 2021;9:1505.
16. Liu X, Wei Q, Yang X, Wang X, Zhang J, Xu R, et al. Lipidomics Reveals Dysregulated Glycerophospholipid Metabolism in the Corpus Striatum of Mice Treated with Cefepime. *ACS Chem Neurosci*. 2021;12:4449-64.
17. 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 Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;23:454-9.
18. Haddad NA, Schreier DJ, Fugate JE, Gajic O, Hocker SE, Ice CJ, et al. Incidence and Predictive Factors Associated with Beta-Lactam Neurotoxicity in the Critically Ill: A Retrospective Cohort Study. *Neurocrit Care*. 2022;37:73-80.
19. 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 Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;26:333-9.
20. Lau C, Marriott D, Gould M, Andresen D, Reuter SE, Penm J. A retrospective study to determine the cefepime-induced neurotoxicity threshold in hospitalized patients. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75:718-25.
21. Vercheval C, Sadzot B, Maes N, Denooz R, Damas P, Fripiat F. Continuous infusion of cefepime and neurotoxicity: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;S1198-743X(20)30386-4.
22. Yahav D, Paul M, Fraser A, Sarid N, Leibovici L. Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:338-48.
23. Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57:176-89.
24. Barbhaiya RH, Knupp CA, Fogue ST, Matzke GR, Guay DR, Pittman KA. Pharmacokinetics of cefepime in subjects with renal insufficiency. *Clin Pharmacol Ther*. 1990;48:268-76.
25. Grill MF, Maganti R. Cephalosporin-induced neurotoxicity: clinical manifestations, potential pathogenic mechanisms, and the role of electroencephalographic monitoring. *Ann Pharmacother*. 2008;42:1843-50.

26. Beumier M, Casu GS, Hites M, Wolff F, Cotton F, Vincent JL, et al. Elevated β -lactam concentrations associated with neurological deterioration in ICU septic patients. *Minerva Anesthesiol.* 2015;81:497-506.
27. Gall JRL, Neumann A, Hemery F, Bleriot JP, Fulgencio JP, Garrigues B, et al. Mortality prediction using SAPS II: an update for French intensive care units. *Crit Care.* 2005;9:R645.
28. Ferreira F, Bota D, Bross A, Mélot C, Vincent J. SERIAL evaluation of the sofa score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA.* 2001;286:1754-8.
29. Fried L, Bernardini J, Piraino B. Charlson Comorbidity Index as a Predictor of Outcomes in Incident Peritoneal Dialysis Patients. *Am J Kidney Dis.* 2001;37:337-42.
30. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD–MBD). *Kidney Int Suppl* 2009:S1-S130.
31. Kellum JA, Lameire N, for the KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care.* 2013;17:204.
32. Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, Dahyot-Fizelier C, Dailly E, Gandia P, et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients-guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation-SFAR). *Crit Care Lond Engl.* 2019;23:104.
33. Chapuis TM, Giannoni E, Majcherczyk PA, Chioléro R, Schaller M-D, Berger MM, et al. Prospective monitoring of cefepime in intensive care unit adult patients. *Crit Care.* 2010;14:R51.
34. Rein - adaptation posologique [Internet]. SiteGPR. [cité 3 mai 2017]. Disponible sur: <http://sitegpr.com/fr/rein/recherche-par-medicaments/>
35. ANSM - Céfépime (Axepim® et ses génériques) : rappel des risques d'effets indésirables neurologiques graves lors du non-respect des posologies recommandées notamment en cas d'insuffisance rénale [Internet]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/cefepime-axepim-r-et-ses-generiques-rappel-des-risques-deffets-indesirables-neurologiques-graves-lors-du-non-respect-des-posologies-recommandees-notamment-en-cas-dinsuffisance-renale>
36. Bjergum MW, Barreto EF, Scheetz MH, Rule AD, Jannetto PJ. Stability and Validation of a High-Throughput LC-MS/MS Method for the Quantification of Cefepime, Meropenem, and Piperacillin and Tazobactam in Serum. *J Appl Lab Med.* 2021;6:1202-12.
37. Matusik E, Lambiotte F, Tone A, Lemtir J. [Pharmacokinetic modifications and pharmacokinetic/pharmacodynamic optimization of beta-lactams in ICU]. *Ann Pharm Fr.* 2021;79:346-60.

38. 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.* 2010;54:4360-7.
39. Grill MF, Maganti RK. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: management considerations. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;72:381-93.
40. Andreatos N, Flokas ME, Apostolopoulou A, Alevizakos M, Mylonakis E. The Dose-Dependent Efficacy of Cefepime in the Empiric Management of Febrile Neutropenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4:ofx113.
41. Alves MD, Ribeiro VB, Tessari JP, Mattiello F, De Bacco G, Luz DI, et al. Effect of cefepime dose on mortality of patients with Gram-negative bacterial bloodstream infections: a prospective cohort study. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:1681-7.
42. Gijzen M, Bekkers B, Maertens J, Lagrou K, Desmet S, Dreesen E, et al. Prospective assessment of breakthrough infections and neurotoxicity and their association with cefepime trough concentrations in patients with febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents.* 2022;59:106472.
43. Lau C, Marriott D, Schultz HB, Gould M, Andresen D, Wicha SG, et al. Assessment of cefepime toxicodynamics: comprehensive examination of pharmacokinetic/pharmacodynamic targets for cefepime-induced neurotoxicity and evaluation of current dosing guidelines. *Int J Antimicrob Agents.* 2021;58:106443.
44. Winiszewski H, Despres C, Puyraveau M, Lagoutte-Renosi J, Montange D, Besch G, et al. β -lactam dosing at the early phase of sepsis: Performance of a pragmatic protocol for target concentration achievement in a prospective cohort study. *J Crit Care.* 2022;67:141-6.
45. Georges B, Conil JM, Cougot P, Decun JF, Archambaud M, Seguin T, et al. Cefepime in critically ill patients: continuous infusion vs. an intermittent dosing regimen. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2005;43:360-9.
46. Rhodes NJ, Grove ME, Kiel PJ, O'Donnell JN, Whited LK, Rose DT, et al. Population pharmacokinetics of cefepime in febrile neutropenia: implications for dose-dependent susceptibility and contemporary dosing regimens. *Int J Antimicrob Agents.* 2017;50:482-6.
47. JEAN-MICHEL Vanessa, HOMEY Corentin, CAULIER Thomas, DELANNOY Pierre-Yves, BOUSSEKEY Nicolas, GEORGES Hugues Proceedings of Reanimation 2022, the French Intensive Care Society International Congress. *Ann Intensive Care.* 2022;12:54.
48. Durand-Maugard C, Lemaire-Hurtel A-S, Gras-Champel V, Hary L, Maizel J, Prud'homme-Bernardy A, et al. Blood and CSF monitoring of cefepime-induced neurotoxicity: nine case reports. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67:1297-9.
49. Obermeier B, Daneman R, Ransohoff RM. Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier. *Nat Med.* 2013;19:1584-96.
50. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Clinical breakpoints - breakpoints and guidance [Internet]. Disponible sur: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/

AUTEUR : Nom : HOMEY Prénom : Corentin
Date de soutenance : 30 septembre 2022

Titre de la thèse : **La concentration plasmatique d'équilibre du CEFEPIME chez les patients en soins critiques dépasse-t-elle fréquemment la cible maximale présumée comme toxique ? : une étude observationnelle rétrospective**

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : *Réanimation*

DES : Anesthésie-Réanimation et médecine péri-opératoire

Mots-clés : Céfépime, neurotoxicité, concentration plasmatique, dosage

Résumé :

Contexte : Le céfépime est une céphalosporine de 4ème génération fréquemment utilisée en réanimation. Bien que sa neurotoxicité soit établie en cas de surdosage peu d'études se sont intéressées aux facteurs de risque de surdosage (concentration de Céfépime à l'état d'équilibre >35mg/L) ou de neurotoxicité en cas d'administration continue. Dans une population de patients hospitalisés en réanimation et traités par Céfépime en continu, nous avons étudié les facteurs de risque de surdosage et de neurotoxicité.

Méthode : Nous avons réalisé une étude rétrospective, incluant des patients hospitalisés dans le service de réanimation du CH de Tourcoing entre le 01/01/2019 et le 31/05/2022 et ayant bénéficié d'une antibiothérapie par Céfépime, en perfusion continue, pendant plus de 48 heures et d'un dosage plasmatique à l'état d'équilibre.

Résultats : La concentration à l'état d'équilibre de Céfépime > 35 mg/L concernait 81% des patients et les facteurs de risque étaient une cl de la créat < 60mL/min/1.73m² (OR IC 95% 8 [1.5-42.6]) et une posologie >5g/j (OR IC 95% 11.2 [2.4-51.2]) La neurotoxicité probable au Céfépime concernait 31 % des patients et les facteurs de risque étaient l'insuffisance rénale chronique (OR IC 95% 7[1.3 – 38.7]) et la concentration plasmatique de Céfépime à l'état d'équilibre supérieure à 60 mg/L (OR IC 95% 5.7 [1.2 – 26.1]). Tous les patients ayant présenté une neurotoxicité avaient une concentration plasmatique de Céfépime > 35 mg/L.

La réalisation d'une courbe ROC à partir des concentrations plasmatiques de Céfépime à l'état d'équilibre a permis d'établir une valeur seuil de 64 mg/L prédictive de la survenue d'une neurotoxicité avec une sensibilité de 81.3%, une spécificité de 61.1% et une aire sous la courbe à 0.759.

Conclusion :

La concentration plasmatique à l'équilibre du Céfépime chez les patients en soins critiques dépasse très fréquemment la cible thérapeutique recommandée. Il est donc primordial de prévoir un monitoring plasmatique afin de prévenir la survenue d'une neurotoxicité et principalement chez les patients ayant une insuffisance rénale. Le seuil de 60mg/L semble adéquate pour prédire l'apparition d'une neurotoxicité au CEF.

Composition du Jury :

Président : Pr Éric KIPNIS

Assesseurs : Dr Olivier ROBINEAU, Dr Agnès MEYBECK

Directeur de thèse : Dr Hugues GEORGES