



HAL
open science

Identification d'un marqueur neurophysiologique quantitatif de l'exposition aux bêtalactamines chez le patient de soins critiques par machine learning

Arnaud Zalta

► **To cite this version:**

Arnaud Zalta. Identification d'un marqueur neurophysiologique quantitatif de l'exposition aux bêta-lactamines chez le patient de soins critiques par machine learning. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03765730

HAL Id: dumas-03765730

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03765730>

Submitted on 31 Aug 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES D'INNOVATION
PHARMACEUTIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le 28 juin 2022

Par M. Arnaud Zalta
Né le 2 octobre 1992 à Toulouse

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988
tenant lieu de

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

----oOo----

**IDENTIFICATION D'UN MARQUEUR NEUROPHYSIOLOGIQUE QUANTITATIF DE
L'EXPOSITION AUX BETALACTAMINES CHEZ LE PATIENT DE SOINS CRITIQUES PAR
MACHINE LEARNING**

----oOo----

JURY :

Président : Professeur Pascal Rathelot

Membres : Professeur Olivier Blin

Professeur Benjamin Guillet, Directeur de thèse

Docteur Romain Guilhaumou

Professeur Lionel Velly

Professeur Pierre-Antoine Bonnet

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Chloé SIMON
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC
M. François DEVRED

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pierre REBOUILLON
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI
Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE

Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN
Mme Sandra GHAYAD

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD
M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU
Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Amandine BONIFAY

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE

Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC

CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL
M. Quentin ALBERT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine DEFOORT
M. Alain NICOLAY
Mme Estelle WOLFF
Mme Elise LOMBARD
Mme Camille DESGROUAS
M. Charles DESMARCHELIER
M. Mathieu CERINO

CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Duje BURIC
M. Pascal PRINDERRE

CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET
STRUCTURALE

Mme Sandrine ALIBERT
Mme Caroline DUCROS
M. Marc MONTANA
Mme Manon ROCHE
Mme Fanny MATHIAS

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE
HYDROLOGIE

M. Armand GELLIS
M. Christophe CURTI
Mme Julie BROGGI
M. Nicolas PRIMAS
M. Cédric SPITZ
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE

Mme Valérie MAHIOU-LEDDER
Mme Sok Siya BUN
Mme Béatrice BAGHDIKIAN
M. Elnur GARAYEV

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Cyril PUJOL

DROIT ET ETHIQUE

Mme Laurie PAHUS

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET
COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET
GESTION DE LA PHARMAFAC

Mme Félicia FERRERA

DISPOSITIFS MEDICAUX

Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON M. Vincent NAIL
-----------------------------	------------------------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 13 décembre 2021



**LE DOYEN
F. DIGNAT-GEORGE**

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur **Pascal Rathelot**. Votre présence ce soir m'honore et m'engage.

Monsieur le Professeur **Benjamin Guillet**, pour sa disponibilité et sa bienveillance à mon égard.

Monsieur le Professeur **Lionel Velly**, précieux expert des questions de réanimation.

Monsieur le Professeur **Pierre-Antoine Bonnet**, sans qui cette thèse ne se serait pas tenue.

Monsieur le Docteur **Romain Guilhaumou**, pour ses conseils et discussions avisés clés dans l'aboutissement de cette thèse.

Monsieur le Professeur **Olivier Blin**. Votre soutien au cours de ces cinq ans d'internat et la liberté laissée à la réalisation de mes projets et réflexions professionnelles aura permis de me réaliser pleinement.

Aux personnes de près ou de loin impliquées dans ce projet,

Le professeur **Agnès Trébuchon**, les Docteurs **Stanislas Lagarde** et **Géraldine Daquin** pour leur soutien et leur coopération fructueuse.

Le docteur **Clémence Lacroix** pour ses conseils et son aide avisés.

Madame **Catherine Cassé-Perrot** et les membres du service du Centre d'Investigation Clinique de l'hôpital de la Timone.

Le docteur **Daniele Schon** et toute l'équipe DCP qui rendent notre travail au laboratoire si agréable.

Le docteur **Benjamin Morillon** sans qui cette étude n'aurait pu voir le jour... ni la nuit d'ailleurs !

Aux amis,

Sacha, pas d'Impro sans snooker ni Perrier ! Quid du maître des clés de la salle [306] ... un pur !

D'ici, de là, d'ailleurs. Mon dieu ce que ça passe vite les études. On en aura bien profité. J'veais pas nommer tout le monde ce serait trop long. Chacun pourra se souvenir des coups (à boire et à l'Unic...) et des soirées au Ptit Nice, sur le port ou à la Friche. Des randos dans les calanques ou des escales à Rennes et à Paris. Et le ski à Grenoble. Et le ski à Gourette. Et le ciné à Martigues aussi ! Bref, on s'en sera mis plein la lampe... Bon, il reste bien 69 pages à se taper donc autant vous dire qu'il faut accélérer le mouvement... On se débine pas, c'est que le début, faut bosser avant la délivrance. Faudra pas me demander s'il dort à la fin. Mais qui ? Bref, du bicar et ça repart. On se revoit à la sortie.

A ma famille,

Qui m'a soutenue dans les bons comme dans les mauvais moments. Cette cohésion a fait qu'aujourd'hui je peux me réaliser pleinement dans mon activité professionnelle. Qu'ils soient morts ou vivants je leur suis reconnaissant.

Adèle,

*Mon amour infini ravive avec ardeur
La vitale fraîcheur d'une étoile qui luit.*

ABREVIATIONS

AAE : Encéphalopathie Associée aux Antibiotiques

ACNS : American Clinical Neurophysiology Society

ANSM : Agence Nationale de Santé des Médicaments et des produits de santé

AORC : Appel d'Offre de Recherche Clinique

AP-HM : Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BIPD : décharge périodique indépendante bilatérale

C3G : Céphalosporines de troisième Génération

C4G : Céphalosporines de quatrième Génération

CYP450: Cytochrome P450

EEG: Electroencéphalogramme

FDR: False Discovery Rate

GPD : décharge périodique généralisée

GRDA : activité delta rythmique généralisée

GSW : pointes et ondes généralisées

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

LPD : décharge périodique latéralisée

LRDA : activité delta rythmique latéralisée

LSW : pointes et ondes latéralisées

MfSW : pointes et ondes multifocales.

qEEG : Electroencéphalographie quantitative

SD : Déviation Standard

SNC : Système Nerveux Central

SOFA : Sequential Organ Failure Assessment

STP : Suivi Thérapeutique Pharmacologique

TW : onde triphasique

Table des matières

I.	Introduction.....	3
A.	Mécanisme d'action	3
B.	B-lactamines – Pharmacocinétique.....	5
C.	B-lactamines - effets indésirables	6
D.	Neurotoxicité.....	6
E.	Historique des propriétés pro-convulsivantes	9
F.	Physiopathologie	9
G.	Marqueurs d'intoxication à l'EEG.....	11
H.	Facteurs de risque	14
I.	Les patients de soins critiques : une population fragile.....	15
J.	Optimisation du traitement des β -lactamines en unité de soins critiques.....	17
1.	Objectifs PK/PD	17
2.	Intérêt de l'administration continue	18
3.	Intérêt du Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP).....	19
	Objectifs de l'étude	20
II.	Méthodes	21
A.	Présentation de l'étude.....	21
B.	Patients.....	21
1.	Critères d'inclusion.....	22
2.	Critères de non-inclusion	22
C.	Données cliniques	23
D.	Dosage des β -lactamines.....	24
E.	Données électrophysiologiques	25
F.	Traitement des données	26
1.	Sélection des canaux EEG d'intérêt.....	26
2.	Suppression des artefacts.	26
3.	Normalisation du signal.....	26
4.	Décomposition Temps-Fréquences.....	27
G.	Analyses multivariées des signaux EEG.....	27
1.	Normalisation des données.....	27
2.	Décodage des variables d'intérêt par le signal neural.	27
H.	Procédures statistiques.	28
III.	Résultats	29
A.	Caractéristiques de la population.	29

B.	Caractéristiques cliniques et biologiques.....	30
C.	Caractéristiques pharmacologiques.....	31
D.	Traitements associés.....	34
E.	Activité neurophysiologique.....	35
F.	Décodage des variables cliniques, biologiques et pharmacologiques.....	36
IV.	Discussion.....	42
A.	Topographie dans l'EEG.....	42
B.	Bande bêta : marqueur quantitatif des concentrations plasmatiques en β -lactamines.....	42
C.	Score SOFA : marqueur d'une souffrance neurale.....	44
D.	Benzodiazépines : marqueur d'une hypoexcitabilité neurale.....	46
E.	Autres variables, non décodées.....	47
V.	Conclusion.....	49
VI.	Bibliographie.....	50
VII.	Annexes.....	60

I. Introduction

La consommation d'antibiotiques en Europe en 2020 était de plus de 15 doses/jour/1000 habitants et la France en est le quatrième pays le plus consommateur (Annual Epidemiological Report (europa.eu), 2021). Les β -lactamines sont la famille d'antibiotiques la plus prescrite en Europe tant à l'hôpital qu'en ambulatoire (Deshayes et al., 2017). Cette classe d'antibiotiques est la plus prescrite et la plus consommée en France représentant plus de la moitié de la consommation totale des antibiotiques avec 62,9% en ville et 57,5% à l'hôpital en 2016 (ANSM, 2017).

Une étude multicentrique européenne a établi que près de 64% des patients hospitalisés en soins intensifs recevaient une antibiothérapie durant leur séjour (Vincent et al., 2006). Les services de médecine intensive en France sont les 2èmes consommateurs d'antibiotique après les services de maladie infectieuse, et 69% des antibiotiques prescrits en réanimation sont des β -lactamines (Santé publique France, 2019).

A. Mécanisme d'action

Les β -lactamines sont des antibiotiques bactéricides temps-dépendant via fixation des Protéines liant les Pénicillines (PLP) par analogie structurale du motif D-Ala D-Ala, inhibant les transpeptidases responsables de la synthèse du peptidoglycane de la paroi bactérienne (Walsh, 2003, voir figures 1 et 2). Elles couvrent un large spectre du fait de l'existence de nombreuses molécules disponibles (Bush & Bradford, 2016).

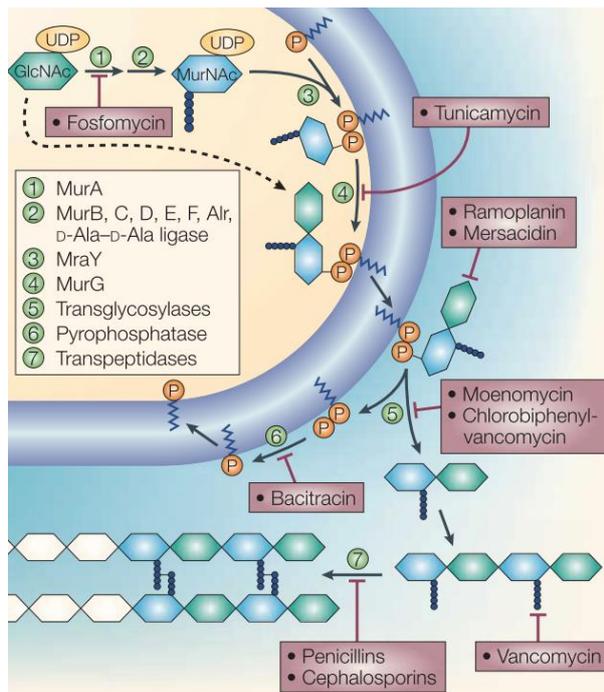


Figure 1. Biosynthèse de la paroi cellulaire bactérienne : les étapes intracellulaires de la biosynthèse de la muréine (peptidoglycane) sont catalysées par les enzymes MurA-F et MurG (étapes 1-4). Le peptidoglycane est un polymère de deux hexoses (hexagones verts et bleus) - N-acétylglucosamine (GlcNAc) et acide N-acétylmuramique (MurNAc). Les unités de peptidoglycane sont transférées à un lipide porteur - le bactoprénol-phosphate (cercles orange) - qui transporte les molécules précurseurs à travers la membrane cellulaire, générant les lipides I et II. Des sucres et des phosphates sont ajoutés par transglycosylation et pyrophosphorylation (étapes 5 et 6), et enfin, une liaison peptidique entre les chaînes peptidiques est formée (étape 7). Les antibiotiques qui inhibent la synthèse des parois sont indiqués. D'après *Walsh, C. Where will new antibiotics come from? Nat rev Microbiology 2003.*

Le cycle β -lactame, présent chez toutes les molécules de la famille des β -lactamines est le site actif qui permet d'agir comme inhibiteur orthostérique des PLP. Cela entraîne un arrêt de la croissance des bactéries avec un effet bactériostatique en premier lieu. Dans un deuxième temps, une rupture de l'équilibre entre les PLP et les autolysines qui dégradent le peptidoglycane des bactéries en phase de croissance va entraîner la mort de la bactérie (effet bactéricide temps dépendant) (Lima et al., 2020). Toute ouverture de ce cycle entraîne par conséquent une inactivation de la molécule.

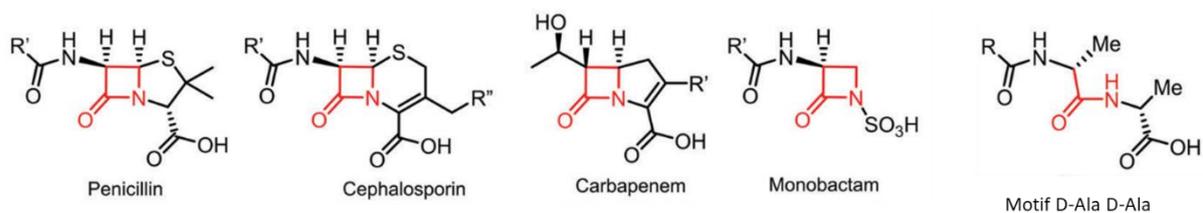


Figure 2. Représentation des quatre principales sous-classes structurales de β -lactamines ainsi que de la structure du motif acyl-D-Ala- D-Ala du peptidoglycane bactérien. Le cycle β -lactame à quatre chaînons est représenté en rouge, et constitue le noyau réactif dans le mimétisme structural de la liaison amide reliant les deux résidus D-Ala. D'après *Fisher, J. F. & Mobashery, S. Constructing and deconstructing the bacterial cell wall. Protein Science 2020.*

Les β -lactamines sont divisées en quatre sous-familles selon la nature de l'hétérocycle accolé au noyau β -lactame : les pénames ou pénicillines, les céphèmes ou céphalosporines, les monobactames et les carbapénèmes auxquels on peut ajouter les inhibiteurs de β -lactamases qui n'ont pas d'activité antibactérienne mais qui empêchent la dégradation de la β -lactamine

associée, luttant ainsi contre les mécanismes de résistances bactériennes. La structure de base commune régit donc un mécanisme d'action identique (figure 2), alors que les différences structurales agissent sur l'étendue du spectre d'activité de l'antibiotique, son affinité pour les PLP, sa stabilité métabolique et sa pharmacocinétique ainsi que sur la résistance à l'égard de certaines enzymes bactériennes (Lima et al., 2020).

B. B-lactamines – Pharmacocinétique

L'absorption digestive des β -lactamines est généralement faible ce qui fait qu'un grand nombre de molécules sont administrables uniquement par voie parentérale sauf quelques molécules comme l'amoxicilline, l'ampicilline, la cloxacilline ou le cefixime et le cefpodoxime pouvant être administrées par voie per os (Mizen & Burton, 1998).

Les β -lactamines ont une bonne diffusion tissulaire, à l'exception de l'œil, de la prostate et du liquide Céphalo-Rachidien (LCR). La diffusion dans le LCR est satisfaisante avec les céphalosporines de troisième génération (C3G) injectables à forte posologie et est améliorée en cas d'inflammation méningée, d'où le traitement par ceftriaxone ou cefotaxime recommandé en première intention dans les méningites bactériennes (Hoen et al., 2019).

La courte demi-vie d'élimination des β -lactamines (exceptée la ceftriaxone) impose 2 à 6 administrations par jour selon les molécules, la voie d'administration et les indications thérapeutiques. La voie rénale est la principale voie d'élimination de la plupart des β -lactamines, généralement sous forme peu ou pas métabolisée, la plupart des posologies sont donc à adapter à la fonction rénale du patient et notamment chez le prématuré et chez le sujet âgé (Huttner et al., 2015).

Bien que les β -lactamines ne présentent en général pas une grande affinité pour les protéines plasmatiques du fait de leur hydrophilie, le taux de liaison aux protéines plasmatiques reste très molécule dépendante pouvant être un paramètre important à prendre en compte dans les adaptations de posologies (Guilhaumou et al., 2019; Smith et al., 2018).

C. B-lactamines - effets indésirables

Les β -lactamines sont des médicaments généralement sûrs. Cependant, cette famille d'antibiotiques peut provoquer un certain nombre d'effets indésirables comme des nausées, des vomissements et des diarrhées de gravité modérée pouvant aller jusqu'à des colites pseudomembraneuses. Une surcroissance de levures au niveau intestinal peut entraîner diarrhée et malabsorption à la suite d'un traitement prolongé aux β -lactamines par voie orale (Kaltenbach & Heitz, 2004; Yun et al., 2021). Des réactions allergiques d'hypersensibilité immédiate pouvant mener à un choc anaphylactique sont également susceptibles de survenir (Shenoy et al., 2019). D'autres effets indésirables concentration dépendants affectant les systèmes hématologique, rénal et neurologique notamment chez les patients fragiles comme les patients de soins critiques peuvent également apparaître (Lagacé-Wiens & Rubinstein, 2012).

D. Neurotoxicité

Les effets indésirables graves des antibiotiques sur le Système Nerveux Central (SNC) sont généralement signalés à une fréquence inférieure à 1 %. Cependant, une étude rétrospective récente portant sur 100 patients en unité de soins critiques a signalé un taux d'encéphalopathies de 15 % associé à l'utilisation du céfépime, céphalosporine de quatrième génération (C4G), ce qui suggère que l'encéphalopathie associée aux antibiotiques (AAE) pourrait être sous-diagnostiquée, notamment devant l'aspect commun et fréquent de cette symptomatologie en réanimation (Bhattacharyya et al., 2016; Fugate et al., 2013).

Trois phénotypes cliniques de l'AAE semblent émerger en ce qui concerne les symptômes cliniques, l'évolution temporelle et les anomalies neurophysiologiques et biologiques (figure 3). Ces phénotypes cliniques sont non seulement utiles pour améliorer la reconnaissance diagnostique des AAE associées à des antibiotiques particuliers, mais ils fournissent également des bases cliniques pour comprendre la physiopathologie sous-jacente à l'encéphalopathie causée par différents antibiotiques. L'AAE de type 1 se caractérise par une apparition rapide dans les jours suivants le début de l'administration de l'antibiotique. On retrouve la présence

de myoclonies ou de crises convulsives, un tracé électroencéphalographique (EEG) anormal, une imagerie par résonance magnétique (IRM) normale et une résolution en quelques jours en particulier à l'arrêt du traitement. Il s'agit du phénotype clinique observé lors de l'administration de pénicillines ou de céphalosporines. L'encéphalopathie associée aux céphalosporines a par ailleurs été signalée le plus souvent dans le cadre d'insuffisance rénale associée (Lacroix et al., 2019).

L'AAE de type 2 se caractérise par une apparition fréquente de psychoses (délirium, anxiété, hallucinations...) dans les jours qui suivent la prise d'antibiotique. Les crises convulsives et un EEG pathologique (qui est plus souvent non spécifique plutôt qu'épileptique) sont plus rarement retrouvés. On observe généralement une IRM normale et une résolution des symptômes en quelques jours. Il s'agit du phénotype clinique observé en association avec la procaine, les sulfamides, les fluoroquinolones et les macrolides (Bhattacharyya et al., 2016).

L'AAE de type 3, observée uniquement avec le métronidazole, se caractérise par une apparition retardée quelques semaines après le début du traitement, avec la présence de troubles cérébelleux, de rares convulsions, des anomalies EEG rares et non spécifiques ainsi qu'une IRM anormale (Kim et al., 2007).

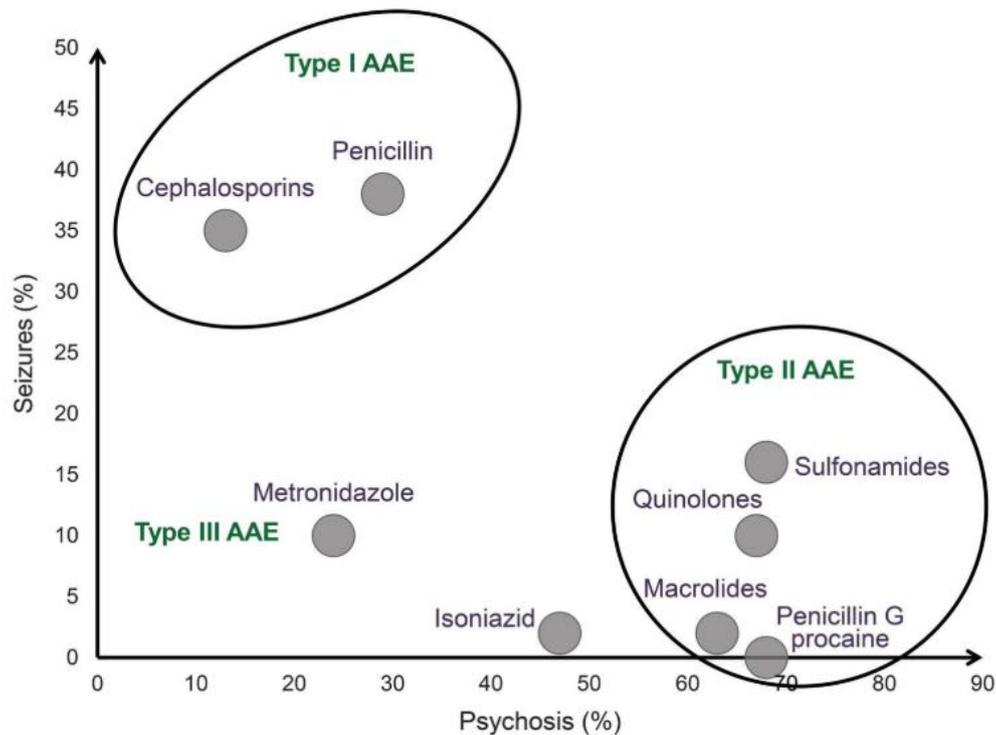


Figure 3. Classes d'antibiotiques et antibiotiques individuels (pénicilline, céphalosporine, Métronidazole et Isoniazide) représentés dans un graphique qui montre la relation entre la présence de crises épileptiques (axe vertical, pourcentage de cas) et la présence de psychose (axe horizontal, pourcentage de cas). Les types de toxicité sont encerclés sur le graphique, montrant les caractéristiques distinctes de l'encéphalopathie associée aux antibiotiques (AAE) de type I, II et III. D'après *Bhattacharyya, S et al Antibiotic-associated encephalopathy. Neurology 2016.*

Les crises convulsives symptomatiques liées aux antibiotiques sont principalement signalées en association avec les β -lactamines, notamment les pénicillines et les céphalosporines de quatrième génération (en particulier le Céfépime), ainsi qu'avec les carbapénèmes, tous administrés à fortes doses ou chez des patients souffrant de dysfonctionnement rénal, de lésions cérébrales ou d'épilepsie connue. Lors de l'administration de ces antibiotiques chez des patients fragiles ou présentant des prédispositions particulières, une surveillance étroite des concentrations plasmatiques est préconisée. De plus, l'enregistrement d'un EEG continu en particulier chez les patients présentant une altération de l'état de conscience est fortement recommandé. En effet, la plupart des crises symptomatiques survenant lors de l'administration de céphalosporines chez des patients présentant une modification de leur fonction rénale ne seraient pas convulsives, donc non détectables cliniquement (Sutter et al., 2015).

E. Historique des propriétés pro-convulsivantes

Les propriétés épiléptogènes de la pénicilline ont été décrites pour la première fois en 1945 par Johnson et Walker (Johnson & Walker, 1945; Walker et al., 1946). Dans leurs expériences animales fondamentales impliquant des singes macaques et des chats, les animaux étaient apathiques et ne s'intéressaient plus à leur environnement peu après l'administration de pénicilline au niveau du SNC.

Chez l'homme, la benzylpénicilline (pénicilline de type G) était utilisée pour le traitement de la méningite bactérienne par l'espace sous-arachnoïdien ou par voie intraventriculaire. Un cas de convulsions a été rapporté après l'instillation intrathécale par inadvertance de 500 000 U de pénicilline, objectivant ainsi la neurotoxicité des pénicillines (Walker & Johnson, 1945). L'augmentation progressive de la concentration du médicament dans le liquide céphalo-rachidien après administration parentérale des pénicillines a montré la neurotoxicité de ces molécules. Depuis, les effets indésirables de la pénicilline et des β -lactamines sur le système nerveux central ont été plus largement reconnus. Des avancées importantes ont depuis permis de mieux comprendre la physiopathologie de la neurotoxicité induite par les β -lactamines (Chow et al., 2005).

F. Physiopathologie

La théorie la plus largement acceptée sur la physiopathologie des convulsions induites par les β -lactamines est l'inhibition de la liaison de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) aux récepteurs GABA-A, un membre de la superfamille des canaux ioniques à libération par ligand (DeLorey & Olsen, 1992). Le récepteur GABA-A est composé de cinq sous-unités glycoprotéiques, comprenant chacune entre 450 et 550 acides aminés, qui s'organisent de façon pseudo-symétrique autour d'un canal de conduction des ions chlorures.

Après fixation coopérative de deux molécules de GABA, un changement de conformation du récepteur est transmis au canal qui le fait passer d'un état fermé vers un état ouvert, ce qui a pour conséquence de le rendre perméable aux ions chlorures induisant alors une hyperpolarisation. Cette hyperpolarisation rend le passage d'une vague de potentiel d'action

plus difficile, car le potentiel du neurone s'éloigne du seuil d'activation des canaux sodiques voltage dépendants. Pour cette raison le GABA est un neurotransmetteur dit inhibiteur. Une réduction de l'inhibition médiée par le GABA sur le courant chlorure entrant par antagonisme ortho ou allostérique sur les récepteurs au GABA-A induit une hypo polarisation. Ceci abaisse le seuil épileptogène avec un possible déclenchement de décharges épileptiformes (Wallace, 1997).

Les β -lactamines sont des antagonistes des récepteurs GABA-A (figure 4). Des études de liaison et des données électrophysiologiques suggèrent une action orthostérique des céphalosporines alors que les pénicillines se fixeraient de manière allostérique, pouvant expliquer les différences d'effet épileptogènes existants entre les différentes molécules (Chow et al., 2005).

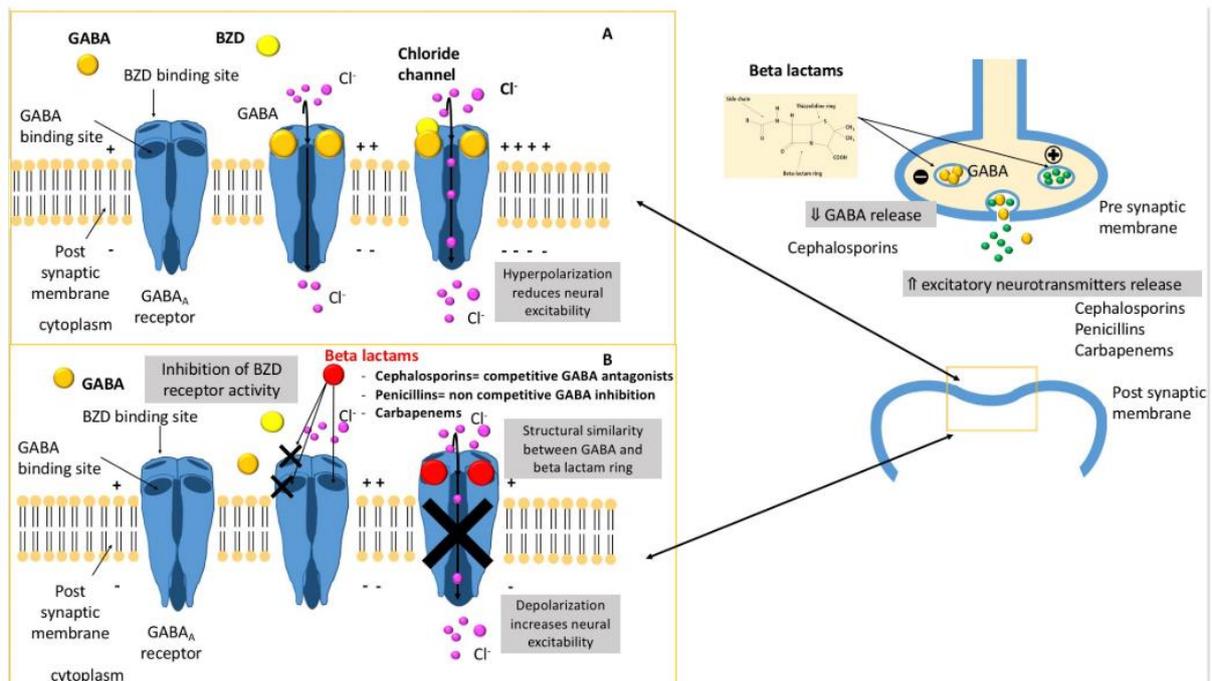


Figure 4. Représentation schématique des différents mécanismes impliqués dans la neurotoxicité induite par les β -lactamines. (A) Fonction des récepteurs GABA_A, (B) mécanismes de neurotoxicité des β -lactamines. D'après Roger C. & Louart B. *Beta-lactams toxicity in the intensive care unit: An underestimated collateral damage? Microorganisms* 2021 (Roger & Louart, 2021).

Il est intéressant de noter que le noyau β -lactame est mis en cause dans les propriétés épileptogènes des β -lactamines. En effet, un clivage enzymatique de cet anneau entraîne la perte de l'activité épileptogène des molécules testées (Grondahl & Langmoen, 1993; Gutnick & Prince, 1971).

En outre, l'hypothèse selon laquelle la structure des β -lactamines joue un rôle dans la neurotoxicité des médicaments est étayée par le fait que le cycle β -lactame de la pénicilline présente une similitude structurelle avec le GABA.

Des études sur modèles animaux (souris et rats) ont montré un lien entre les récepteurs GABA et la neurotoxicité de l'imipénème-cilastatine et de la céfazoline ou le céfoséls (C4G) notamment. Les effets pro convulsivants de ces molécules seraient inhibés par des agonistes des récepteurs GABA-A comme les benzodiazépines et seraient différentes de celles induites par le récepteur NMDA (Sugimoto et al., 2003; Williams et al., 1988; Yamazaki et al., 2002).

D'autres hypothèses ont néanmoins été soulevées pour expliquer les effets épileptogènes des β -lactamines :

- Un relargage d'endotoxines et de cytokines dans le tissu cérébral provoquant une toxicité cérébrale.
- Une augmentation de l'excitation des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-isoxazolepropionate.
- Une augmentation de l'excitation glutamatergique (Marie Francisca Grill & Maganti, 2008).

G. Marqueurs d'intoxication à l'EEG

En plus des symptômes cliniques, des marqueurs dans des tracés EEG (examen complémentaire contributif au diagnostic le plus fréquemment réalisé) de patients ayant été surdosés en β -lactamines ont également été mis en évidence. En effet, une activité delta rythmique, des décharges périodiques, des pointes-ondes aiguës peuvent être observées (Claassen, 2009). Néanmoins, ces résultats sont fréquemment rencontrés chez les patients en état critique ou après une lésion cérébrale aiguë et ont été associés à des crises d'épilepsie et à de mauvais enregistrements (Claassen, 2009; Witsch et al., 2017; Yoo et al., 2014). L'enregistrement continu de l'EEG est donc utilisé pour objectiver des motifs caractéristiques de ce qui est recherché, en l'occurrence un marqueur d'une neurotoxicité induite par β -lactamine dans laquelle les symptômes cliniques peuvent être absents. De nombreuses études

ont fait état de complexes d'ondes aiguës et lentes rythmiques généralisées continues, de décharges périodiques généralisées (GPD), d'activité delta rythmique généralisée (GRDA), d'ondes aiguës biphasiques, d'ondes triphasiques diffuses semi-périodiques et de décharges rythmiques, périodiques ou ictales induites par stimulation chez les patients atteints de neurotoxicité induite par β -lactamine et notamment le céfépime (Li et al., 2019). Les GPD, les GRDA ainsi que les ondes aiguës multifocales étaient également des motifs EEG retrouvés lors de l'administration de céfépime, alors que les patients ne présentaient pas de signes cliniques d'intoxication (figure 5).

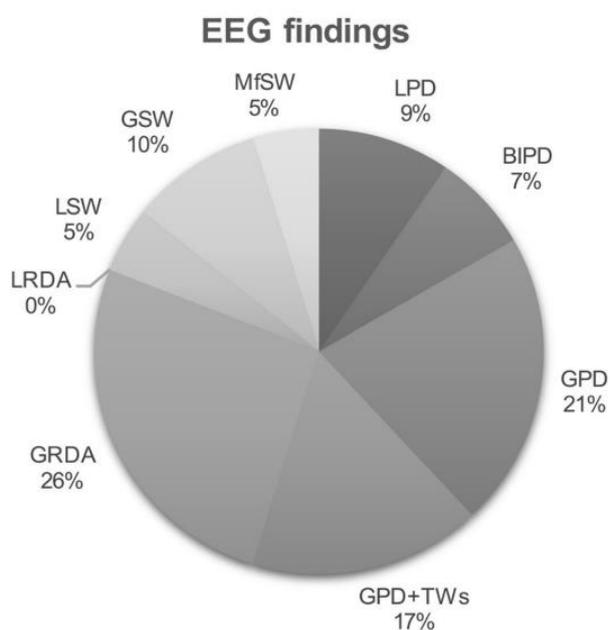


Figure 5. Caractéristiques EEG de patients avec encéphalopathie induite par céfépime selon la nomenclature ACNS (N = 42). EEG, électroencéphalographie ; ACNS, American Clinical Neurophysiology Society ; LPD, décharge périodique latéralisée ; BIPD, décharge périodique indépendante bilatérale ; GPD, décharge périodique généralisée ; TW, onde triphasique ; GRDA, activité delta rythmique généralisée ; LRDA, activité delta rythmique latéralisée ; LSW, pointes et ondes latéralisées ; GSW, pointes et ondes généralisées ; MfSW, pointes et ondes multifocales. D'après Li H. et al *Clinical, Electroencephalographic Features and Prognostic Factors of Cefepime-Induced Neurotoxicity: A Retrospective Study. Neurocritical Care* 2019.

La connaissance des effets neurotoxiques est essentielle pour les cliniciens afin d'éviter cette complication parfois sous-estimée et sous diagnostiquée (Marie F. Grill & Maganti, 2011).

En effet, les preuves d'une relation entre β -lactamines et crises d'épilepsie ou d'un état épileptique non convulsivant (NCSE) en tant qu'événements indésirables sont faibles. Ceci est potentiellement dû au contexte même de la prise en charge de ces patients généralement fragiles (insuffisance rénale, contexte infectieux, sujets de soins critiques...). Malgré cela, de nombreux rapports indiquent un risque accru de crises symptomatiques, en particulier pour les pénicillines, les céphalosporines et les carbapénèmes en association avec un dysfonctionnement rénal, des lésions cérébrales et une épilepsie. Comme la plupart des crises symptomatiques survenant lors de l'administration de céphalosporines à des patients

souffrant d'insuffisance rénale ou de défaillance rénale sont considérées comme non convulsives, un EEG continu est fortement recommandé, en particulier chez les patients présentant des troubles de la conscience (Sutter et al., 2015).

La Food & Drug Administration (FDA) a publié en 2012 une alerte concernant de nouvelles recommandations concernant l'ajustement des posologies de céfépime chez l'adulte souffrant d'insuffisance rénale. Cette alerte faisait suite à une étude sur la base FDA Adverse Event Reporting System réalisée entre 1996 et 2012 ayant mis en évidence une série de cas d'états de mal non-convulsivants lors d'une administration de céfépime. 56% des patients avaient plus de 65 ans et 69% étaient des femmes. La grande majorité des patients présentaient une dysfonction rénale et l'ajustement de posologie n'avait été réalisé que sur une minorité d'entre eux (3 sur 59). L'ajustement de la posologie de céfépime chez les patients présentant une clairance à la créatinine inférieure ou égale à 60 ml/min pour minimiser le risque de convulsions était la conclusion de cette étude (US Food & Drug Administration, 2013).

L'ANSM a publiée deux alertes sanitaires concernant les β -lactamines et ciblant plus particulièrement le céfépime au niveau Français, l'une en 2014, l'autre en 2018, sur les risques de réactions graves lors du non-respect des posologies recommandées de céfépime en cas d'insuffisance rénale. Ce point d'information a fait suite à la notification de décès notamment chez des sujets âgés ayant reçu des doses non adaptées à leur fonction rénale. En accord avec les recommandation de la FDA, ce communiqué insiste sur l'importance de l'adaptation posologique du céfépime à la fonction rénale en particulier chez le sujet âgé. Le risque de survenue de manifestations neurologiques graves telles que des encéphalopathies allant des troubles de la vigilance au coma, des hallucinations, des myoclonies et des crises convulsives existe. L'adaptation posologique doit être effectuée à partir d'une insuffisance rénale modérée (clairance à la créatinine inférieure à 60 ml/min selon la formule de Cockcroft-Gault). La surveillance de la fonction rénale des patients traités par céfépime est donc préconisée, et notamment en cas de prescription concomitante avec une ou des molécules susceptibles de modifier la fonction rénale du patient (néphrotoxiques, diurétiques puissants...). Enfin, un dosage des concentrations plasmatiques en antibiotique devant l'apparition de tout trouble neurologique ou devant l'aggravation de troubles neurologiques préexistants doit être réalisé (ANSM, 2018).

Le céfépime apparaît comme la céphalosporine la plus pourvoyeuse d'effets indésirables en relation avec le SNC et un nombre non négligeable de cas sont rapportés notamment dans des populations de patients fragiles comme en soins critiques. La neurotoxicité se traduit principalement par des encéphalopathies, des états de mal non-convulsivants, des myoclonies, des altérations mentales avec diminution de la conscience, confusion ou hallucinations. Cet effet indésirable peut aussi bien toucher les patients insuffisants rénaux que ceux ayant une fonction rénale normale. De plus, la plupart des cas rapportés traitent de patients de plus de 65 ans (Dakdouki & Al-War, 2004; Lacroix et al., 2019; Meillier & Rahimian, 2016). Il semblerait néanmoins que les patients avec une insuffisance rénale soient plus susceptibles de présenter une neurotoxicité induite par le céfépime en dépit d'une adaptation de posologie à la fonction rénale (Fugate et al., 2013; Li et al., 2019).

Lorsque des examens complémentaires tels que l'EEG sont réalisés, une activité épileptique, d'ondes bi ou triphasiques est mise en évidence (Passarelli et al., 2014).

La ceftazidime (C3G) présente une neurotoxicité se traduisant par des symptômes analogues : états de mal non-convulsivants, convulsions généralisées, myoclonies et altérations mentales avec confusion, agitation et hallucinations sont représentés. La plupart de ces cas concernent des patients de plus de 65 ans, insuffisants rénaux (JACKSON & BERKOVIC, 1992; Martínez-Rodríguez et al., 2001).

Le risque de crises épileptiques lors de l'administration de carbapénèmes a également été mis en exergue. Bien que les cliniciens s'accordent à dire que l'imipénème soit le carbapénème le plus épileptogène, des études montrent que le méropénème serait tout aussi neurotoxique (Cannon et al., 2014; Munoz-Gomez et al., 2015; Norrby, 1996).

H. Facteurs de risque

Les facteurs de risque d'apparition d'effets indésirables en lien avec le système nerveux central (SNC) lors d'un traitement par β -lactamine peuvent donc être sujets dépendants (âge, fonction rénale, antécédents) ou indépendants du patient comme la dose administrée.

Que ce soit une insuffisance rénale aiguë ou chronique, une altération de la fonction rénale est un des facteurs importants pouvant entraîner une neurotoxicité induite par les β -lactamines. Une diminution de la fonction rénale entraîne une accumulation de la molécule dans le sérum avec pour conséquence une exposition majorée. Pour toutes les β -lactamines dont l'élimination est principalement urinaire, il convient d'adapter la posologie selon la fonction rénale du patient (Marie F. Grill & Maganti, 2011; Martínez-Rodríguez et al., 2001; Smith et al., 2018).

Les patients de gériatrie présentent un risque accru de réactions indésirables aux médicaments en raison des altérations physiologiques qui affectent les processus pharmacocinétiques. De fait, les patients dont l'âge est supérieur à 65 ans sont également plus à risque de développer une neurotoxicité induite par les β -lactamines (Marie F. Grill & Maganti, 2011; Mattappalil & Mergenhausen, 2014).

Enfin, l'altération de la barrière hémato-encéphalique ou la présence concomitante d'épilepsie, traumatisme crânien ou infection neuro-méningée sont des éléments qui entraînent un plus fort risque de développement de neurotoxicité post-antibiotique (Cock, 2015; Marie F. Grill & Maganti, 2011; Misra et al., 2013; Payne et al., 2017).

De fortes doses de céphalosporines administrées semblent être impliquées dans l'apparition de troubles du SNC. Il semble également exister une relation entre la concentration plasmatique en antibiotique et l'apparition d'évènements indésirables en relation avec le SNC. Cependant, la nuance entre la relation dose/effet et concentration/effet est fine et la causalité n'a pas été pas totalement définie (Deshayes et al., 2017; Marie F. Grill & Maganti, 2011).

I. Les patients de soins critiques : une population fragile

La réanimation est un service spécialisé où sont hospitalisés les patients les plus graves présentant une défaillance d'une ou plusieurs fonctions vitales à la suite d'une infection grave (choc septique), d'une intoxication médicamenteuse, d'un polytraumatisme, d'un coma, d'une insuffisance rénale aiguë, d'une insuffisance respiratoire aiguë, après un arrêt cardiaque ou encore en post-opératoire d'une chirurgie majeure comme la chirurgie cardiaque ou digestive. Ils y bénéficient d'une surveillance constante des fonctions vitales comme la

ventilation, l'oxygénation, la pression artérielle, les fonctions cardiaque et rénale. Si besoin, une assistance de ces fonctions vitales peut être mise en place afin de permettre si possible la survie du patient (SFAR Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (sfar.org)).

Ces modifications physiopathologiques peuvent avoir un retentissement important sur la pharmacocinétique et pharmacodynamique des médicaments administrés (figure 6). De nombreux médicaments doivent être administrés par voie intraveineuse en raison d'une défaillance gastro-intestinale. En effet, l'hypomotilité, les changements du pH gastro-intestinal et l'alimentation entérale peuvent modifier la biodisponibilité des médicaments. De même, les dysfonctionnements hépatiques et rénaux sont les principaux déterminants de la clairance du médicament, et donc de sa concentration à l'état d'équilibre, ainsi que de l'efficacité et de la toxicité chez chaque patient (Power et al., 1998).

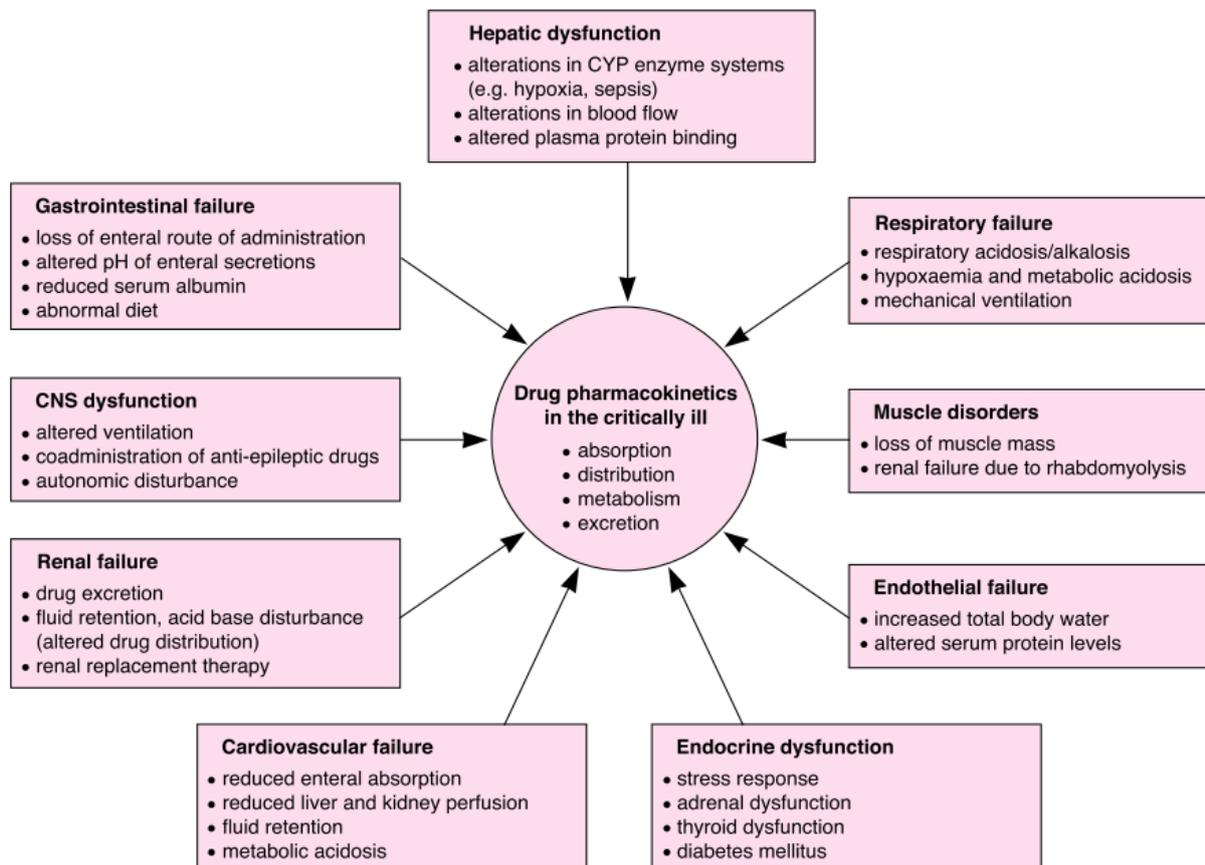


Figure 6. Schéma des altérations de la fonction de divers organes/systèmes corporels pouvant avoir un impact sur la pharmacocinétique des médicaments utilisés chez les patients d'unité de soins critiques. Abréviation : CYP = cytochrome P450. D'après (Power et al., 1998).

La pharmacocinétique inter- et intra-individuelle est très variable du fait même de l'état physiopathologique du patient de soins critiques. Un syndrome de réponse inflammatoire généralisée, des dysfonctions aiguës d'organes, un remplissage vasculaire itératif, une hypoalbuminémie, des techniques de suppléance d'organe de type épuration extra-rénale ou encore une assistance circulatoire sont autant de facteurs pouvant perturber l'absorption, le volume de distribution, la métabolisation et jusqu'à l'élimination du médicament. Ces modifications peuvent évoluer brutalement chez un individu du fait de son état clinique précaire (Blot et al., 2014; Bodenham et al., 1988; De Paepe et al., 2002; Mehrotra et al., 2004; Power et al., 1998; Roberts, Abdul-Aziz, et al., 2014; Tängdén et al., 2017). Ces variations peuvent entraîner un sous dosage avec une probabilité réduite de guérison clinique du patient ainsi que l'émergence de pathogènes résistants dans le cadre d'un traitement par antibiotique. Un surdosage peut aussi être observé induisant un risque accru de toxicité (Roberts, Paul, et al., 2014). De plus, les études cliniques fixant les doses thérapeutiques sont réalisées sur des cohortes de volontaires sains dont les caractéristiques pharmacocinétiques peuvent être très différentes des patients hospitalisés en unité de soins critiques. Il a été démontré que la concentration cible d'antibiotique en unité de soins critiques était difficile à atteindre avec les posologies usuelles, nécessitant parfois la prescription de posologies plus élevées (Aubert et al., 2010; Petersson et al., 2016; Seyler et al., 2011). Les antibiotiques et en particulier les β -lactamines font donc l'objet d'un suivi important chez les patients de de soins critiques (Guilhaumou et al., 2019).

J. Optimisation du traitement des β -lactamines en unité de soins critiques.

1. Objectifs PK/PD

Un des objectifs majeurs du suivi des β -lactamines chez le patient de de soins critiques est l'obtention d'une efficacité clinique sans apparition de résistances. Cet objectif est défini par les paramètres pharmacocinétiques/ pharmacodynamiques (PK/PD) de l'antibiotique prescrit. Le principal paramètre pharmacodynamique pris en compte est le temps pendant lequel les concentrations en antibiotique sont supérieures à la concentration minimale inhibitrice (CMI) vis à vis du germe incriminé ($T > CMI$). Il constitue un facteur prédictif de l'efficacité du

traitement, les β -lactamines étant des antibiotiques bactéricides temps dépendant (Guilhaumou et al., 2019).

Une activité bactéricide maximale est retrouvée pour les β -lactamines lorsque les concentrations libres plasmatiques (non liées aux protéines plasmatiques) restent supérieures à la CMI du germe le plus longtemps possible. La fraction libre de l'antibiotique diffuse au niveau tissulaire et permet l'expression de son activité antibiotique (Craig, 1998). En effet, le paramètre PK/PD le mieux corrélé à l'activité bactéricide de ces antibiotiques correspond au pourcentage de temps pendant lequel la concentration non liée de médicament est supérieure à un multiple de la CMI ($\%f T > CMI$) (Gerber et al., 1983). Il est admis que la concentration plasmatique non liée d'antibiotique observée doit être au moins 4 fois supérieure à la CMI du germe incriminé, 100% du temps pour atteindre les objectifs PK/PD (Guilhaumou et al., 2019). Lorsque la CMI précise du germe est disponible, le ratio entre la concentration plasmatique libre observée et la CMI doit être compris entre 4 et 8. Cette marge de sécurité est prévue pour obtenir une efficacité optimale et contrôler certains facteurs indépendants de l'état clinique du patient, tels que la variabilité de diffusion des antibiotiques dans les tissus cibles, l'imprécision de détermination de la CMI en laboratoire, la prévention de sélection de souches bactériennes résistantes et l'obtention rapide d'une vitesse de bactéricidie optimale (Mouton et al., 2018).

2. Intérêt de l'administration continue

Des études récentes ont montré que les objectifs PK/PD ne peuvent être obtenus que par perfusion continue (Dulhunty et al., 2012; Seguin et al., 2009). En effet, de nombreuses méta-analyses ont prouvé l'efficacité de cette modalité d'administration sur la guérison clinique du patient (Lal et al., 2016; Lee et al., 2018; Roberts et al., 2016).

S'il n'existe à l'heure actuelle aucun consensus quant à la dose d'antibiotique à utiliser pour la dose de charge, il semble raisonnable et pragmatique de proposer d'administrer une dose unitaire de β -lactamine identique à celle utilisée en cas d'administration discontinue, suivie du début immédiat de la perfusion continue. A noter toutefois que ce mode d'administration doit tenir compte de la stabilité de ces antibiotiques dans le temps notamment pour les

carbapénèmes présentant des durées de stabilité de quelques heures à température ambiante, imposant une administration fractionnée de ces antibiotiques en plusieurs seringues par jour (Guilhaumou et al., 2019).

3. Intérêt du Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP)

Malgré un schéma d'administration adapté, des études récentes ont montré une forte proportion de patients qui n'atteignaient pas la cible thérapeutique (Marie F. Grill & Maganti, 2011). Les variabilités pharmacocinétiques spécifiques du patient de soins critiques ont été identifiées comme responsable des concentrations plasmatiques faibles obtenues ou pouvant au contraire induire un surdosage. Le Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) et l'adaptation des posologies pour améliorer le pourcentage de patients dans la cible thérapeutique apparaissent comme cruciaux dans l'optimisation du traitement par β -lactamines des patients de soins critiques. Dans d'autres domaines, le STP a montré son intérêt, notamment chez les patients transplantés cardiaques ou lors de l'utilisation de molécules ayant une fenêtre thérapeutique étroite comme les immunosuppresseurs (Pea et al., 2008). Des études rapportent d'ailleurs une amélioration de la prise en charge de différents groupes de patients par β -lactamines que ce soit par pénicilline, carbapénèmes ou céphalosporines (Economou et al., 2017; Guilhaumou et al., 2019; Scharf et al., 2020).

Objectifs de l'étude

Des données complémentaires semblent nécessaires pour améliorer la prise en charge du patient de soins critiques lors d'un traitement par β -lactamines. Le surdosage en β -lactamines est susceptible d'entraîner une neurotoxicité pouvant engager le pronostic vital du patient, en plus de tous les autres effets indésirables potentiellement retrouvés. Devant l'aspect commun et fréquent de cette symptomatologie en soins critiques, l'imputabilité d'une neurotoxicité induite par les β -lactamines est difficile, et le retard de diagnostic fréquent (Fugate et al., 2013). La plupart des études actuelles sont rétrospectives et ont associé des signes cliniques ou neurophysiologiques à des cas d'intoxication aux β -lactamines (Lacroix et al., 2019).

De plus, l'emploi de l'EEG continu comme outil de mise en évidence de neurotoxicité induite par les β -lactamines est une procédure opérateur-dépendant et coûteuse en termes de temps pour le clinicien. La technique de l'EEG quantitatif s'appuyant sur l'analyse de l'amplitude des ondes au niveau fréquentiel permettrait une meilleure détection de neurotoxicité induite par les β -lactamines.

Enfin, l'apprentissage machine (*machine learning*) est une technique analytique ayant déjà montré des intérêts au niveau clinique (Admiraal et al., 2021; Frank et al., 2018). Elle est cependant encore peu utilisée pour l'analyse de données liant pharmacologie et neurophysiologie.

Nos objectifs sont donc de valider la **pertinence de l'EEG quantitatif ainsi que de l'apprentissage machine** comme outils dans l'optimisation du traitement par β -lactamines chez les patients de soins critiques puis de déterminer un **marqueur quantitatif** de l'impact des concentrations plasmatiques des β -lactamines sur l'activité neurophysiologique des patients.

II. Méthodes

A. Présentation de l'étude

Cette étude prospective, multicentrique évalue l'impact de la concentration des β -lactamines sur le Système Nerveux Central chez les patients de soins critiques. Elle fait l'objet d'une collaboration entre le service d'Epileptologie AP-HM Hôpital de la Timône (Pr. Bartholomei, Pr. Trébuchon, Dr. Lagarde et Dr. Dacquin), les services de Réanimation AP-HM de la Timone et de l'Hôpital Nord (Pr. Leone et Pr. Velly) et le Service de Pharmacologie Clinique et Pharmacovigilance (Pr. Blin et Dr. Guilhaumou). Cette étude est intégrée dans un projet de recherche plus global évaluant l'intérêt de l'optimisation du traitement par bêtalactamines dans cette population. Elle a été financée à la suite de l'appel d'offre AORC APHM 2016 et enregistrée au sein du registre clinicaltrials.gov sous le numéro : NCT03339869. Cette étude a reçu l'accord favorable du comité de protection des personnes du sud-est. Les données proviennent de deux services de réanimation (Réanimation polyvalente, hôpital de La Timone – Pr. Nicolas BRUDER ; Réanimation polyvalente et traumatologique, hôpital Nord – Pr. Marc LEONE) parmi lesquelles deux cohortes ont été constituées sans randomisation, incluant un total de 120 patients. Les deux cohortes (60 patients chacune) se répartissent en parallèle comme suit :

- Cohorte 1 : Suivi avec le STP en place dans le service (Pr. VELLY) avec une mise à disposition des résultats et un conseil téléphonique d'adaptation de la posologie de l'antibiotique.
- Cohorte 2 : Suivi sans STP, dosages tels que réalisés au sein de la cohorte 1, résultats non communiqués aux cliniciens (Pr. LEONE).

Les antibiotiques étudiés sont 5 β -lactamines couramment utilisées en soins intensifs : méropénème, pipéracilline, céfépime, céfotaxime, ceftazidime.

B. Patients.

Les patients de cette étude ont été inclus dans deux services de réanimation de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (Réanimation polyvalente, hôpital de La Timone – Pr.

Lionel VELLY ; Réanimation polyvalente et traumatologique, hôpital Nord – Pr. Marc LEONE). Une information claire, loyale et appropriée a été donnée et le consentement éclairé du patient, ou de la personne de confiance si l'état de conscience ne le permettait pas, a été obtenu après un délai de réflexion de 48H. Cette étude observationnelle est non-randomisée et implique des dosages plasmatiques avec au décours, une adaptation ou non, des posologies d'antibiotique. Pour être inclus les patients devaient respecter des critères stricts d'inclusion, et de non-inclusion.

1. Critères d'inclusion

- Age \geq 18 ans
- Durée prévisionnelle d'hospitalisation en réanimation > 7 jours.
- Traité par méropénème, pipéracilline, céfépime, céfotaxime, ceftazidime par perfusion continue.

2. Critères de non-inclusion

- Patient mineur
- Consentement non obtenu
- Non affilié au régime de sécurité sociale
- Femme enceinte
- Allergie à l'une des β -lactamines

C. Données cliniques

Les données cliniques et démographiques ont été enregistrées au début de l'antibiothérapie, lors de l'inclusion des patients dans le protocole. Au premier jour du protocole, un dosage plasmatique des concentrations en β -lactamines a été réalisé. Au quatrième jour du protocole un dosage plasmatique des concentrations en β -lactamines ainsi qu'un enregistrement électroencéphalographique (EEG) ont été réalisés.

Un dosage plasmatique des concentrations en β -lactamines a également été réalisé au septième jour du protocole chez certains patients. Cette variable n'est pas analysée dans cette étude, celle-ci faisant suite à l'enregistrement EEG d'intérêt.

Les informations cliniques ont été obtenue à partir du dossier patient informatisé de l'AP-HM.

Nous avons extrait les critères suivants :

- Caractéristiques du patient : sexe, âge, poids, taille ainsi que la clairance de la créatinine mesurée indexée ($\text{Créatinine urinaire (mg/dl)} * \text{volume urinaire (ml)} * 1.73 / \text{Créatinines sanguines (mg/dl)} * \text{minutes} * \text{Surface corporelle}$), albuminémie et score Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) au quatrième jour de l'inclusion du patient dans le protocole.
- La présence ou non d'un motif d'entrée neurologique dans le service de réanimation.
- La présence à l'entrée dans le service ou au quatrième jour de l'inclusion dans le protocole de l'un ou plusieurs des motifs suivants : pathologie neurodégénérative, Accident Vasculaire Cérébral (AVC), hémorragie cérébrale, tumeur cérébrale, épilepsie, traumatisme crânien, méningite, alcoolisme chronique, épisode de délirium le quatrième jour à partir de l'inclusion du patient dans le protocole. A noter que le délirium en réanimation se caractérise par une dysfonction organique cérébrale résultant en un déclin cognitif, à la suite d'une hospitalisation à l'unité des soins intensifs. Cliniquement, il se manifeste par une fluctuation du niveau de conscience, une orientation diminuée, des illusions et des hallucinations, et des anomalies du comportement (Stollings et al., 2021).
- Les traitements associés à l'antibiothérapie pouvant avoir un impact sur l'activité du SNC au quatrième jour de l'inclusion dans le protocole, c'est à dire au moment de

l'enregistrement EEG : Sédation caractérisée par la prescription de l'association Sufentanil/Midazolam ou Sufentanil/Propofol, opiacés, anticonvulsivants, Kétamine, psychotropes, benzodiazépines, anticancéreux.

Les variables continues ont été exprimées en tant que moyenne +/- écart-type. Les variables catégorielles ont été exprimées en fréquence et en pourcentage.

D. Dosage des β -lactamines

Les déterminations des concentrations plasmatiques en β -lactamine ont été effectués à J1, J4 et J7 dans les 2 cohortes de patient. Les prélèvements sont réalisés au lit du patient sur un point de ponction différent du site d'injection de l'antibiothérapie. Ils sont ensuite analysés au laboratoire de pharmacologie clinique du Pr. BLIN. Les résultats sont rendus dans les 24H suivant le dosage. La concentration déterminée par le laboratoire de pharmacologie est communiquée aux cliniciens par téléphone et est consultable sur le logiciel « Visual Patient ». Une adaptation des posologies est ensuite réalisée en fonction de la concentration. De manière générale lorsqu'une concentration est infrathérapeutique, la posologie est augmentée de 30%. Lorsqu'une concentration est toxique, la posologie est diminuée de 30%. Des adaptations plus précises sont également réalisées en fonction de l'appréciation du clinicien et du pharmacien. Les dosages de la cohorte 2 (Pr. LEONE) ont été analysés à posteriori et aucune adaptation pharmacologique n'y a été réalisée. Les tubes héparinés ont été transportés dans les 5 heures suivant le prélèvement du patient au laboratoire d'analyse, centrifugés pendant 10min à 3,000 g et 4°C, une solution d'acide 4-morpholinoéthanosulfonique (MES) était ajoutée en cas de dosage de méropénème. Une précipitation des protéines a été réalisée sur les prélèvements à l'aide d'acétonitrile puis s'en est suivie une extraction liquide-liquide par dichlorométhane. L'étalon choisi en interne comme standard pour les différentes β -lactamines était le MIAA (5-Acide méthoxyindole-3-acétique). Les concentrations en antibiotiques étaient évaluées par la chromatographie liquide haute performance (CLHP) couplée à la détection ultraviolet (CLHP Dionex Ultimate 3000) (Legrand et al., 2016). Pour tous les antibiotiques, la limite de quantification était de 0,5 $\mu\text{g/mL}$. La limite supérieure de linéarité validée était : 50 $\mu\text{g/mL}$ pour le méropénème et 100 $\mu\text{g/mL}$ pour les autres β -lactamines. Si les concentrations observées étaient supérieures,

l'échantillon était dilué avant d'être de nouveau analysé. Le protocole est adapté de la méthode de Verdier et al, (Verdier et al., 2011) et en accord avec les recommandations de l'EMA (European Medicines Agency, 2019).

E. Données électrophysiologiques

L'activité cérébrale a été enregistrée avec du matériel d'EEG clinique Deltamed selon un schéma clinique classique 10-20 avec 11 canaux d'EEG avec une fréquence d'échantillonnage de 256 Hz. Six canaux ont été utilisés pour l'enregistrement de l'électrocardiogramme (1 canal), de l'électro-oculogramme (1 canal) et de l'électromyogramme (4 canaux), ce qui donne 19 canaux au total. Nous avons analysé de manière sélective les 11 canaux d'EEG.

Pour chaque patient, nous avons normalisé par Z-score les données d'EEG sur la dimension temporelle afin d'éviter une hétérogénéité potentielle du rapport signal sur bruit entre les capteurs. Dans un deuxième temps, les données ont été normalisées avec une analyse Z-score sur la dimension fréquence et capteur de manière conjointe au niveau du groupe pour avoir un signal comparable entre les participants.

Les enregistrements EEG ont été extraits d'une base de données hospitalière sécurisée par le personnel clinique via les logiciels Deltamed-Coherence et Natus et ont été réalisés pendant l'hospitalisation des patients dans les unités de réanimation. Ils ont ensuite été convertis avec Anywave (Colombet et al., 2015) en fichier Matlab (version 2018b, The MathWorks). L'analyse des données a ensuite été réalisée grâce à des fichiers script Matlab maison. Chaque enregistrement EEG a duré environ 20 minutes. Il s'agissait d'un EEG clinique au format 10-20 (Acharya & Acharya, 2019). Les 11 électrodes correspondant au signal EEG (Fp1, Fp2, Fz, T3, C3, Cz, C4, T4, Pz, O1 et O2) ont été analysées.

F. Traitement des données

1. Sélection des canaux EEG d'intérêt.

Nous avons investigué de manière sélective les capteurs EEG des données électrophysiologiques. En effet, d'autres capteurs peuvent être posés comme un électrocardiogramme ou electro-oculogramme. Ces signaux n'ont donc pas été traités mais évincés de l'analyse pour se concentrer sur le signal neurophysiologique.

2. Suppression des artefacts.

Le signal EEG pouvant être sensible à d'autres sources comme le clignement des yeux par exemple ou une activité musculaire engendrant de fortes perturbations du signal, nous avons supprimé les portions du signal dont l'amplitude était supérieure à deux fois la déviation standard (SD) par rapport à la moyenne du signal dans chaque canal et pour chaque patient indépendamment. Ces portions ont ensuite été remplacées par la moyenne du signal afin d'éviter de trop grandes fluctuations ou absence de données pouvant perturber fortement le traitement par décomposition Temps-Fréquences du signal EEG.

3. Normalisation du signal.

Du fait d'un pose parfois hétérogène du casque EEG, de la diversité des manipulateurs en réanimation, nous avons réalisé une normalisation du signal EEG au travers de la dimension temps. Ceci permet d'éviter un potentiel biais dû à un rapport signal sur bruit fluctuant d'un capteur à un autre chez un même patient ou d'un patient à un autre. En d'autres termes, cette normalisation permet de limiter la variabilité intra et inter individuelle provenant de la pose du bonnet EEG.

4. Décomposition Temps-Fréquences.

Une décomposition temps-fréquence du signal neuronal a été effectuée entre 2,5 et 38 Hz selon une échelle logarithmique, en appliquant une transformée en ondelettes temps-fréquence, utilisant une famille d'ondelettes complexes de Morlet [fréquence centrale de 1 Hz, résolution temporelle (FWMH) de 3 s ; donc, trois cycles]. Nous avons ensuite estimé la puissance de chaque fréquence en unités logarithmiques décimales (en dB), et appliqué un grand moyennage, à travers le temps, pour obtenir une estimation globale de l'activité de chaque fréquence pour les enregistrements EEG. Nous avons ensuite calculé la moyenne de la puissance de chaque fréquence pour obtenir une estimation globale de l'activité delta (2,5-4 Hz), thêta (4-8 Hz), alpha (8-12 Hz), bêta 1 (12-18), bêta 2 (18-25 Hz) et gamma (25-38 Hz).

G. Analyses multivariées des signaux EEG.

1. Normalisation des données.

Afin de pouvoir réaliser une comparaison au niveau du groupe de patient nous avons normalisé l'activité moyenne enregistrée chez chaque patient, en appliquant un Z-score sur les données EEG, à la fois au travers des canaux et des fréquences.

2. Décodage des variables d'intérêt par le signal neural.

Nous avons estimé, pour chaque bande de fréquence, la présence de topographies spatiales EEG prédictives des caractéristiques biologiques, cliniques et pharmacologiques de la population. Pour cela, nous avons utilisé un modèle de décodage linéaire simple multivarié à validation croisée.

Pour ce faire, nous avons divisé le jeu de données disponible en deux parties : une partie dite d'entraînement représentant 90 % du jeu de données. Une partie dite de test représentant 10 % du jeu de données. Cette division du jeu de données a été réalisée selon une méthode dite entrelacé. Nous avons donc construit un modèle de régression linéaire (régression ridge ;

paramètre de régression ridge $\alpha = 10^{-3}$) permettant de lier la caractéristique étudiée (biologique, clinique ou pharmacologique) aux motifs spatiaux de la topographie EEG. Ce modèle de régression linéaire permet de pondérer les données électrophysiologiques afin de générer une valeur composite, prédictive de la caractéristique étudiée. Le modèle définit donc un poids w pour chaque capteur ($n = 11$) présent dans les données neurales. Nous appliquons ensuite ces poids w aux 10 % de données de test. Ceci permet de calculer des caractéristiques prédites. Nous réalisons ces opérations successives 10 fois afin de valider notre méthode par validation croisée. Chaque patient est donc à la fois utilisé pour entraîner et tester le modèle, évitant ainsi un possible biais de sélection.

Pour finir nous réalisons une corrélation de Spearman (r) entre les caractéristiques prédites par l'EEG et les données réelles. Un score de précision de décodage (z) est ensuite calculé en fonction du taux de corrélation selon la formule ci-dessous :

$$z = \frac{1}{2} * \log \left(\frac{1+r}{1-r} \right)$$

H. Procédures statistiques.

Toutes les analyses ont été effectuées au niveau du groupe grâce à des corrélations de Spearman transformées en z . Les valeurs de p (p -value) sont donc extraites de l'analyse par corrélation de Spearman. Afin de contrôler le taux d'erreur de type I se rapportant à l'hypothèse nulle lors de la réalisation de comparaisons multiples (dans notre cas au travers des bandes de fréquence) nous avons pondéré nos analyses finales par le taux de fausses découvertes (FDR).

III. Résultats

A. Caractéristiques de la population.

Sur la période de décembre 2018 à décembre 2020, 120 patients ont été inclus. Un enregistrement EEG au quatrième jour de l'inclusion dans le protocole a été réalisé chez 72 patients. Trois tracés n'ont pas pu être retrouvés. Huit autres n'ont pas pu être converti au format Matlab (The MathWorks) permettant une analyse quantitative selon la méthode définie. Finalement 61 EEG (85 %) ont été analysés (figure 1).

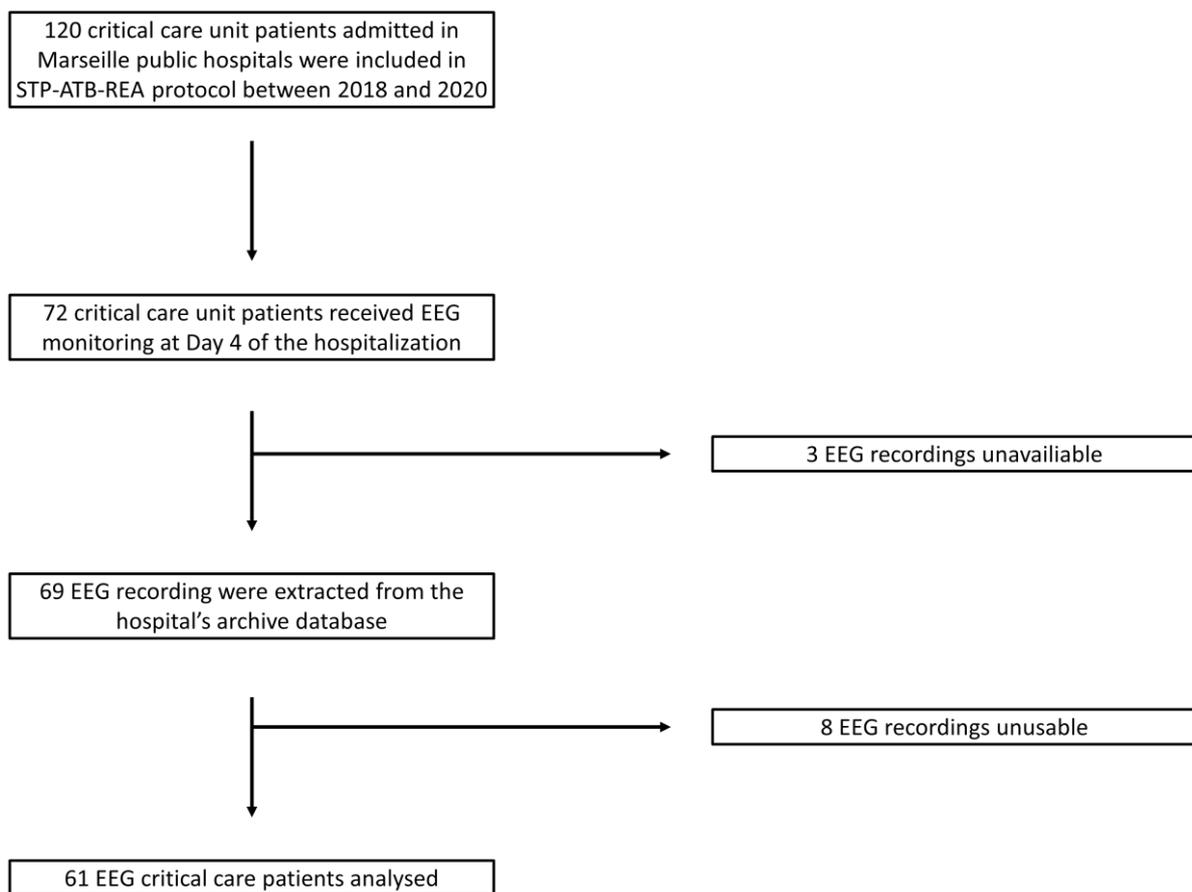


Figure 7. Diagramme de flux des inclusions.

B. Caractéristiques cliniques et biologiques.

La population étudiée (n = 61) (Tableau 1) était composée à 65,6 % d'hommes (n = 40). L'âge moyen des patients était d'environ 59 ans (moyenne = 58,87 ans, déviation standard (SD) = 15, 53 ans). Les patients pesaient en moyenne 74,3 Kg (SD = 15,6 Kg) et mesuraient 1m70 (SD = 9,41 cm).

D'un point de vue biologique, les patients présentaient une clairance de la créatinine moyenne au 4^{ème} jour de l'inclusion dans le protocole de 124,7 mL/min (SD = 80,8 mL/min) ainsi qu'une albuminémie à 26,5 g/L (SD = 4,73 g/L) (tableau 1).

Caractéristiques cliniques (n = 61)	
Sexe Homme (%)	40 (65.6)
Age (moyenne (SD))	58.87 (15.53)
POIDS (moyenne (SD))	74.32 (15.55)
Taille (moyenne (SD))	170.73 (9.41)
Clairance à la créatinine J4 (ml/min) (moyenne (SD))	124.69 (80.81)
Albuminémie J4 (g/L) (moyenne (SD))	26.54 (4.73)
Motif d'entrée Neurologique (%)	36 (59.0)
Score SOFA J4 (moyenne (SD))	4.90 (3.20)

Tableau 1. Caractéristiques cliniques et biologiques de la population.

59 % d'entre eux ont été admis en réanimation avec un motif d'entrée neurologique (n = 36). Aucun ne présentaient de pathologie neurodégénérative. On retrouve 7 patients présentant un Accident Vasculaire Cérébral (AVC) à l'entrée en service de réanimation. 28 ont subi une hémorragie cérébrale. 2 patients présentaient une tumeur cérébrale, 2 souffraient d'épilepsie et 16 avaient subis un traumatisme crânien. Par ailleurs 4 cas de méningites étaient reportés et 5 cas d'alcoolisme chronique à l'entrée étaient présents dans la cohorte étudiée (voir

tableau 2). Nous avons également relevé le nombre de délirium lors du 4^{ème} jour de l'inclusion dans le protocole, 17 patients en souffraient. De même le score SOFA, qui permet de quantifier le niveau de défaillance multiviscérale chez un patient de réanimation afin d'établir un pronostic clinique de guérison, étaient en moyenne de 4,9 (SD = 3,2) chez notre population de patients.

Présence à l'entrée et/ou à J4 (n = 61)	n (%)
Pathologie neurodégénérative	0 (0)
AVC	7 (11.5)
Hémorragie SNC	28 (45.9)
Tumeur SNC	2 (3.3)
Epilepsie	2 (3.3)
Trauma crânien	16 (26.2)
Méningite	4 (6.6)
Alcoolisme	5 (8.2)
Délirium à J4	17 (27.9)

Tableau 2. Caractéristiques pathologiques impactant le fonctionnement cérébral des patients à l'entrée dans le protocole.

C. Caractéristiques pharmacologiques.

Initialement à l'entrée dans le protocole, 4 patients ont reçu du céfépime, 18 de la cefotaxime, 4 étaient traités par ceftazidime, 6 par méropénème et 29 par tazocilline. Au 4^{ème} jour de l'inclusion au protocole, 2 patients traités initialement par méropénème ont eu leur traitement modifié par cefotaxime (tableau 3).

Afin de pouvoir établir une relation de classe (des β -lactamines) avec une modification quantitative au niveau de l'EEG, nous avons normalisé les concentrations plasmatiques de

chaque antibiotique par leur CMI respective (annexe tableau 2). La concentration moyenne normalisée du groupe au premier jour de l'inclusion était de 6,94 (SD = 9,45 ; Unité arbitraire). Au 4^{ème} jour de l'inclusion elle était de 6,06 (SD = 5,2) (tableau 3).

Nous avons également déterminé l'atteinte des concentrations cibles pour chaque patient au premier jour de l'inclusion dans le protocole (au début de l'initiation de l'antibiothérapie) et au 4^{ème} jour au moment de l'enregistrement EEG.

Caractéristiques pharmacologiques (n = 61)	
Antibiotique à J0 (%)	
CEFEPIME	4 (6.6)
CEFOTAXIME	18 (29.5)
CEFTAZIDIME	4 (6.6)
MEROPENEM	6 (9.8)
TAZOCILLINE	29 (47.5)
Antibiotique à J4 (%)	
CEFEPIME	4 (6.6)
CEFOTAXIME	20 (32.7)
CEFTAZIDIME	4 (6.6)
MEROPENEM	4 (6.6)
TAZOCILLINE	29 (47.5)
Concentration/CMI J1 (moyenne (SD)) n = 56	6.94 (9.45)
Concentration/CMI J4 (moyenne (SD)) n = 45	6.06 (5.20)

Tableau 3. Caractéristiques pharmacologiques des β -lactamines utilisées dans le traitement des patients au jour ou au 4^{ème} jour de l'inclusion dans le protocole.

Au premier jour, seul 56 patients ont eu un dosage de la concentration plasmatique des β -lactamines. Seul 21 d'entre eux (37,5%) avaient des concentrations plasmatiques dans la cible admise (annexe tableau 2), 32 (57,1%) étaient sous dosés et 3 (5,4%) présentaient un surdosage (tableau 4).

Au 4^{ème} jour, seul 45 patients ont eu un dosage de la concentration plasmatique des β -lactamines. Seul 15 d'entre eux (33,3%) avaient des concentrations plasmatiques dans la cible admise (annexe tableau 2), 27 (60%) étaient sous dosés et 3 (6,7%) présentaient un surdosage (tableau 4).

Caractéristiques pharmacologiques (n = 61)	
Concentration cible J1 (%) (n = 56)	
Cible	21 (37.5)
Sous dosage	32 (57.1)
Surdosage	3 (5.4)
Concentration cible J4 (%) (n = 45)	
Cible	15 (33.3)
Sous dosage	27 (60.0)
Surdosage	3 (6.7)

Tableau 4. Atteinte des concentrations plasmatiques des β -lactamines utilisées dans le traitement des patients au jour ou au 4^{ème} jour de l'inclusion dans le protocole.

D. Traitements associés.

Nous avons répertorié les traitements associés des patients pouvant avoir un effet sur l'activité cérébrale et pouvant impacter l'enregistrement EEG au 4^{ème} jour du protocole. 20 (32,8 %) patients étaient sédatisés avec une association sufentanil / midazolam ou sufentanil/propofol. 29 (47,5 %) patients recevaient des opiacés, 9 (14,8 %) des anticonvulsivants, 3 (4,9 %) de la kétamine, 6 (9,8 %) des psychotropes. 22 (36,1 %) d'entre eux ont reçu des benzodiazépines et 2 (3,3 %) étaient sous anticancéreux (Tableau 5).

Traitements associés à J4 (n = 61)	n (%)
Sédation J4	20 (32.8)
Opiacés	29 (47.5)
Anticonvulsivants	9 (14.8)
Kétamine	3 (4.9)
Psychotropes	6 (9.8)
Benzodiazépines	22 (36.1)
Anticancéreux	2 (3.3)

Tableau 5. Résumé des traitements associés ayant un possible impact sur le signal EEG au 4^{ème} jour de l'inclusion du protocole.

E. Activité neurophysiologique.

La topographie moyenne générale de la puissance de la bande delta au cours de l'enregistrement EEG montre une spatialisation relativement diffuse avec néanmoins une puissance plus élevée au niveau pariéto-occipital. Le signal se rapportant à la bande thêta est retrouvé principalement au niveau temporo-occipital. La puissance de la bande alpha est quant à elle maximale dans la région occipitale de manière bilatérale.

Bien que les bandes bêta présentent une spatialisation relativement diffuse, on retrouve une puissance élevée de ces bandes de fréquences dans les électrodes situées au niveau des régions motrices de manière bilatérale. Enfin, la topographie moyenne générale de la puissance de la bande gamma au cours de l'enregistrement EEG montre une spatialisation frontale.

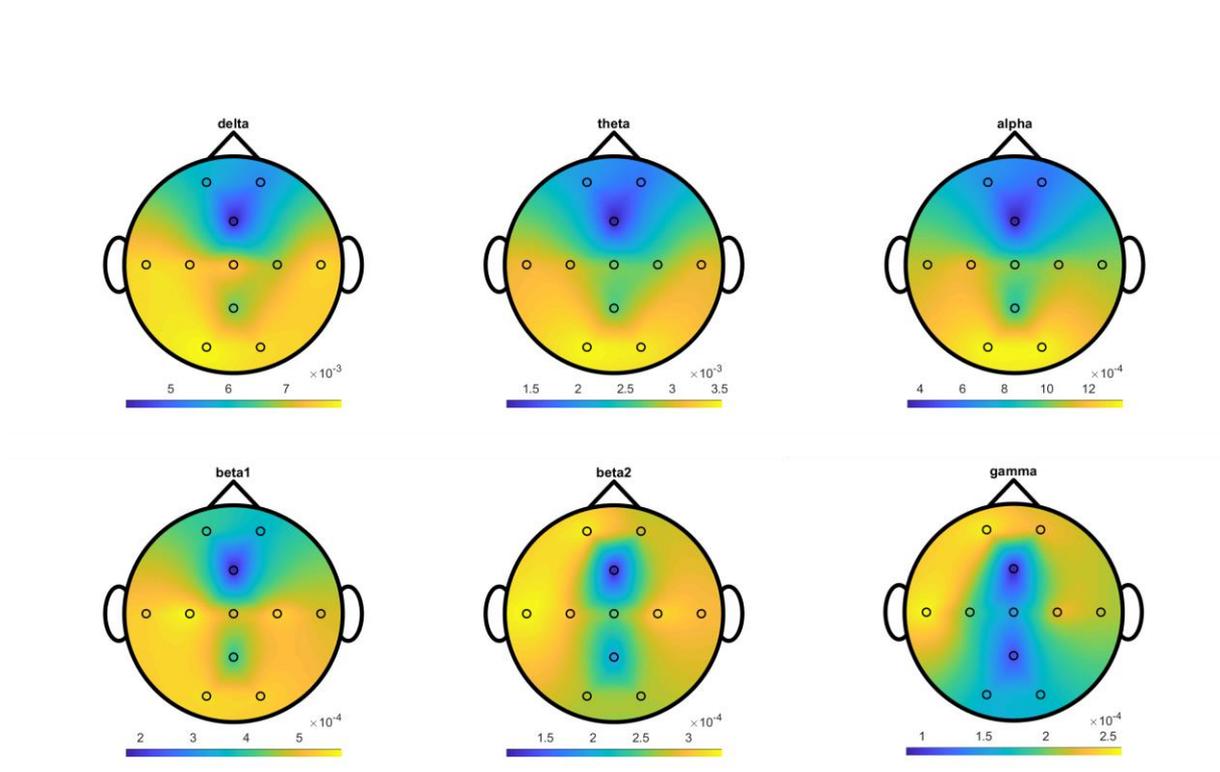


Figure 8. Topographie moyenne de la population étudiée par bande de fréquence. La bande delta représente des fréquences de 2.5 à 4 Hz, thêta de 4 à 8 Hz, alpha de 8 à 12 Hz, bêta 1 de 12 à 18 Hz, bêta 2 de 18 à 25 Hz et la bande gamma des fréquences comprises entre 25 et 38 Hz.

F. Décodage des variables cliniques, biologiques et pharmacologiques.

Afin de mettre en évidence un effet quantitatif de la concentration plasmatique des β -lactamines sur le SNC, nous avons utilisé une méthode d'apprentissage machine permettant de prédire lesdites concentrations par le biais du signal neurophysiologique (EEG) des patients. Afin d'obtenir une variable continue et de caractériser un effet sur le SNC des β -lactamines nous avons normalisé la concentration dosée par la CMI de la molécule employée (annexe tableau 2). Cette analyse a été réalisée sur les six bandes de fréquences dans l'EEG étudié. La concentration des β -lactamines au quatrième jour de l'inclusion dans le protocole (J4) est décodé spécifiquement dans la bande bêta 2 (précision de décodage (z) = 0,19 ; p < 0,05 corrigé FDR) (figure 9). En effet, aucune des autres bandes de fréquences présentes dans l'EEG des patients ne permet de prédire les concentrations plasmatiques à J4 (figure 9 ; pour le détail des résultats voir tableau 6). Le signal électrophysiologique (EEG) enregistré à J4 ne permet par ailleurs pas de prédire les concentrations plasmatiques des β -lactamines normalisées prélevées au premier jour de l'inclusion dans le protocole et ce pour aucune bande de fréquences étudiée (tableau 6).

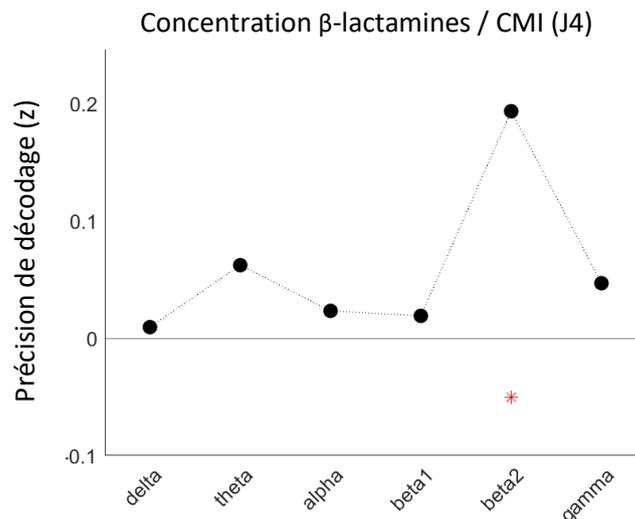


Figure 9. Scores de décodage de la concentration plasmatique des β -lactamines normalisée par leur CMI respective à J4 de l'inclusion des patients dans le protocole par le signal EEG (enregistré le quatrième jour). L'étoile rouge indique le résultat statistiquement significatif corrigé FDR au travers des bandes de fréquences.

Les résultats précédents concordent avec l'évaluation de la concentration plasmatique des β -lactamines selon les concentrations de référence (annexe tableau 2) qui indiquent si le patient présentait des concentrations plasmatiques à J4 dans la cible thérapeutique (figure 10 a). En effet, on constate que les patients en surdosage présentent une amplitude bêta 2 (pondérée par le modèle de décodage) globale plus élevée que les patients dont les concentrations plasmatiques étaient dans la cible. A l'inverse les patients sous dosés présentent une amplitude EEG dans la bande bêta 2 plus faible que les patients dont la cible thérapeutique a été atteinte (figure 10 a).

A l'inverse, nous n'avons pas retrouvé de relation statistiquement significative entre la puissance des propriétés pro-convulsivantes selon la molécule (annexe tableau 1) et le signal neurophysiologique des patients, cela quelque soit les bandes de fréquences investiguées dans l'EEG (figure 10 b ; pour résultats complets voir les scores de neurotoxicité J0 et J4 tableau 6). A noter que la puissance des propriétés pro convulsivantes est molécule dépendante et que deux patients ont reçu un traitement antibiotique différent entre le moment d'inclusion et au quatrième jour du protocole (d'où une analyse en fonction des caractéristiques à J0).

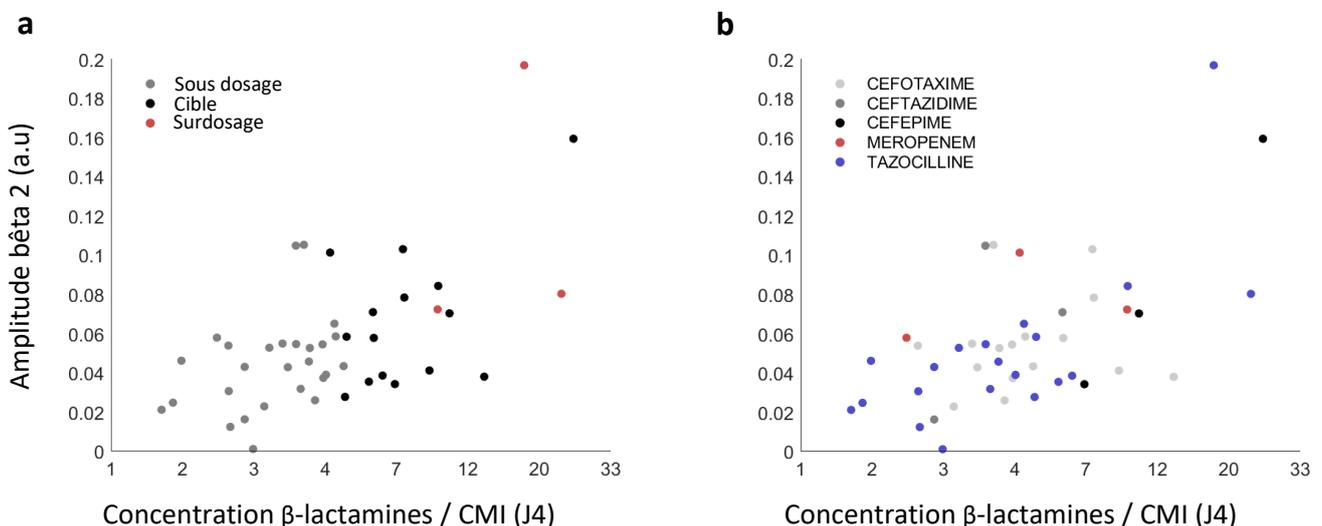


Figure 10. Concentrations plasmatiques des β -lactamines normalisées par la CMI en fonction de l'amplitude moyenne des capteurs de la bande bêta 2 observée au sein de l'EEG des patients. Cette amplitude a été pondérée en fonction du poids attribué à chaque capteur dans le modèle de décodage de la bande bêta 2. Chaque point représente le résultat d'un patient. **a.** Représentation des patients considérés comme sous-dosés (gris), dans la cible des concentrations thérapeutiques (noir) ou en surdosage (rouge). **b.** Représentation des patients traités par cefotaxime (gris clair), ceftazidime (gris foncé), céfépime (noir), méropénème (rouge) et tazocilline (bleu).

Afin de préciser l'impact d'une autre variable sur le SNC des patients et de déterminer la spécificité de la bande bêta 2 comme marqueur prédictif quantitatif de la concentration plasmatique des β -lactamines nous avons réalisé une procédure de décodage par l'EEG pour chaque bande de fréquence sur l'ensemble des variables cliniques, biologiques et pharmacologiques recueillies.

Aucune des caractéristiques anthropométriques (poids, taille), biologiques (albuminémie à J4 et clairance à la créatinine à J4) ni même l'âge des patients n'ont pu être décodés par le signal EEG et ce dans aucune des bandes de fréquences testées (pour résultats complets voir tableau 6).

La prise de benzodiazépine dans notre population de patient est prédite grâce au signal émanant de la bande alpha des oscillations neuronales (précision de décodage (z) = 0,14 ; p < 0,05 corrigé FDR ; figure 11). Aucune des autres bandes de fréquences présentes dans l'EEG des patients ne permet de prédire la prise de benzodiazépine à J4 (figure 11 ; pour le détail des résultats voir tableau 6).

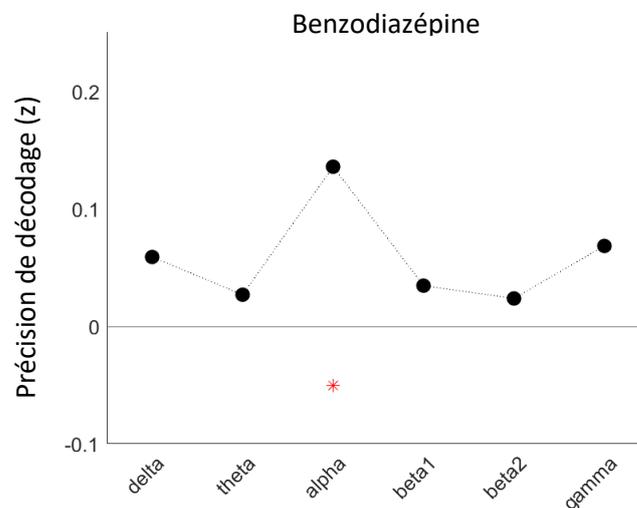


Figure 11. Scores de décodage de la prise de Benzodiazépine lors du quatrième jour de l'inclusion des patients dans le protocole par le signal EEG (enregistré le quatrième jour). L'étoile rouge indique le résultat statistiquement significatif corrigé FDR au travers des bandes de fréquences.

Nous avons réalisé cette analyse en fonction des autres caractéristiques pharmacologiques au sein de la population. Aucune de ces variables, c'est-à-dire la prise d'opiacé, d'anticonvulsivant, de kétamine, de psychotrope, d'anticancéreux ou la présence d'une sédation au quatrième jour de l'inclusion dans le protocole correspondant jour de l'enregistrement EEG n'a été décodée par le signal EEG (pour le détail des résultats voir tableau 6).

Enfin, aucune caractéristique clinique des patients pouvant impacter le signal électrophysiologique (présence d'un motif d'entrée neurologique dans le service de réanimation, délirium au quatrième jour de l'inclusion dans le protocole, présence d'AVC, hémorragie du SNC, tumeur cérébrale, épilepsie, traumatisme crânien, méningite ou antécédent d'alcoolisme chronique) n'a pu être décodée par l'EEG et ce dans aucune des bandes de fréquences étudiées (pour le détail des résultats voir tableau 6).

Seul le score SOFA, indicateur de gravité de défaillance multiviscérale chez les patients de réanimation, est décodé dans les bandes thêta et alpha spécifiquement (précision de décodage thêta (z) = 0,23 ; alpha (z) = 0,14 ; $p < 0,05$ corrigé FDR) (figure 12 ; tableau 6).

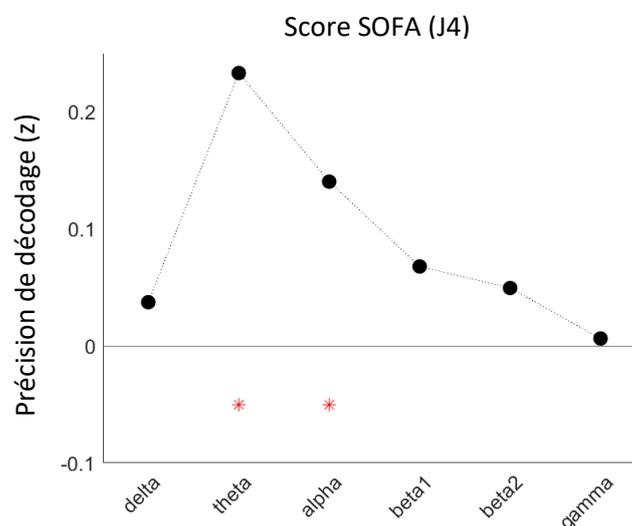


Figure 12. Scores de décodage du score SOFA lors du quatrième jour de l'inclusion des patients dans le protocole par le signal EEG (enregistré le quatrième jour). Les étoiles rouges indiquent les résultats statistiquement significatifs corrigés FDR au travers des bandes de fréquences.

Variables	Delta			Thêta			Alpha		
	r	z	p_value	r	z	p_value	r	z	p_value
Age	0,03	0	0,9	0,12	0,01	0,71	0,34	0,11	0,06
Poids	0,09	0,01	0,72	0,29	0,09	0,16	0,07	0	0,72
Taille	0,24	0,06	0,41	0,02	0	0,87	0,16	0,03	0,69
Albuminémie (J4)	0,09	0,01	0,59	0,05	0	0,73	0,12	0,01	0,59
Clairance créatinine (J4)	0,05	0	0,89	0,02	0	0,89	0,17	0,03	0,55
Concentration/CMI (J4)	-0,1	0,01	0,53	0,25	0,06	0,32	-0,15	0,02	0,44
Concentration/CMI (J1)	0,25	0,06	0,42	0,03	0	0,82	-0,05	0	0,82
Score de neurotoxicité (J0)	0,01	0	0,93	0,17	0,03	0,93	-0,02	0	0,93
Score de neurotoxicité (J4)	-0,27	0,07	0,26	-0,04	0	0,9	-0,18	0,03	0,48
Score SOFA (J4)	0,19	0,04	0,17	0,48	0,23	<0,01	0,37	0,14	0,02
Motif d'entrée neurologique	0,14	0,02	0,36	0,23	0,05	0,3	0,19	0,04	0,3
Présence de délirium (J4)	-0,21	0,04	0,23	-0,22	0,05	0,23	-0,22	0,05	0,23
AVC	0,07	0	0,91	0,16	0,03	0,91	0,02	0	0,91
Hémorragie	0,14	0,02	0,54	-0,03	0	0,97	0	0	0,99
Tumeur	-0,2	0,04	0,75	0,03	0	0,94	-0,07	0,01	0,94
Epilepsie	0,21	0,04	0,51	0,18	0,03	0,51	0,05	0	0,97
Trauma crânien	0,11	0,01	0,72	-0,05	0	0,72	-0,06	0	0,72
Méningite	0,18	0,03	0,6	-0,14	0,02	0,6	-0,07	0	0,6
Alcoolisme chronique	0,19	0,04	0,47	0,19	0,03	0,47	0,09	0,01	0,77
Opiacé	0,1	0,01	0,63	-0,14	0,02	0,63	-0,01	0	0,95
Anticonvulsivant	0,24	0,06	0,14	-0,08	0,01	0,62	-0,07	0	0,62
Kétamine	0,33	0,11	0,08	0,01	0	0,95	0,15	0,02	0,3
Psychotropes	0,06	0	0,92	0,09	0,01	0,92	0,04	0	0,92
Benzodiazépine	0,24	0,06	0,13	0,16	0,03	0,24	0,37	0,14	0,03
Anticancéreux	-0,18	0,03	0,26	0,03	0	0,97	-0,22	0,05	0,26
Sédation (J4)	-0,14	0,02	0,44	-0,02	0	0,9	-0,19	0,04	0,44

Tableau 6. Synthèse du codage neural au travers des canaux EEG des différentes variables testées. Le r représente le taux de corrélation entre variable prédite par le modèle et variable réelle. Le z représente la précision du codage neural de chaque variable testée. Le taux de significativité (p-value) a été corrigé en FDR au travers des bandes de fréquences. Les chiffres notés en gras correspondent aux résultats statistiquement significatifs corrigés FDR.

Variables	Beta1			Beta2			Gamma		
	r	z	p_value	r	z	p_value	r	z	p_value
Age	0,09	0,01	0,71	0,15	0,02	0,71	-0,02	0	0,9
Poids	-0,02	0	0,87	-0,2	0,04	0,26	-0,22	0,05	0,26
Taille	0,1	0,01	0,87	0,06	0	0,87	-0,04	0	0,87
Albuminémie (J4)	0,1	0,01	0,59	-0,19	0,04	0,5	-0,19	0,04	0,5
Clairance créatinine (J4)	0,2	0,04	0,55	0,21	0,05	0,55	0,15	0,02	0,55
Concentration/CMI (J4)	0,14	0,02	0,44	0,44	0,19	0,03	0,22	0,05	0,32
Concentration/CMI (J1)	0,06	0	0,82	0,12	0,02	0,82	0,09	0,01	0,82
Score de neurotoxicité (J0)	-0,08	0,01	0,93	-0,06	0	0,93	-0,06	0	0,93
Score de neurotoxicité (J4)	-0,15	0,02	0,48	0,11	0,01	0,62	0,02	0	0,9
Score SOFA (J4)	0,26	0,07	0,1	0,22	0,05	0,14	0,08	0,01	0,55
Motif d'entrée neurologique	-0,01	0	0,97	-0,19	0,04	0,3	-0,15	0,02	0,36
Présence de délirium (J4)	-0,11	0,01	0,62	-0,06	0	0,79	0,01	0	0,92
AVC	-0,06	0	0,91	-0,05	0	0,91	-0,01	0	0,91
Hémorragie	-0,21	0,05	0,33	-0,21	0,04	0,33	0,03	0	0,97
Tumeur	0,13	0,02	0,94	-0,02	0	0,94	-0,01	0	0,94
Epilepsie	0,15	0,02	0,52	0,03	0	0,97	-0,01	0	0,97
Trauma crânien	-0,27	0,07	0,24	-0,15	0,02	0,72	-0,06	0	0,72
Méningite	-0,08	0,01	0,6	-0,09	0,01	0,6	-0,16	0,03	0,6
Alcoolisme chronique	0,02	0	0,88	-0,04	0	0,88	-0,09	0,01	0,77
Opiacé	-0,05	0	0,85	0,12	0,01	0,63	0,11	0,01	0,63
Anticonvulsivant	-0,2	0,04	0,18	-0,31	0,1	0,06	-0,31	0,09	0,06
Kétamine	0,16	0,02	0,3	-0,16	0,03	0,3	-0,29	0,09	0,08
Psychotropes	0,08	0,01	0,92	0,01	0	0,92	0,07	0	0,92
Benzodiazépine	0,19	0,03	0,23	0,15	0,02	0,24	0,26	0,07	0,13
Anticancéreux	-0,19	0,04	0,26	0,01	0	0,97	-0,22	0,05	0,26
Sédation (J4)	0,08	0,01	0,63	0,16	0,03	0,44	0,25	0,06	0,34

Tableau 6 (suite). Synthèse du codage neural au travers des canaux EEG des différentes variables testées. Le r représente le taux de corrélation entre variable prédite par le modèle et variable réelle. Le z représente la précision du codage neural de chaque variable testée. Le taux de significativité (p-value) a été corrigé en FDR au travers des bandes de fréquences. Les chiffres notés en gras correspondent aux résultats statistiquement significatifs corrigés FDR.

IV. Discussion

A. Topographie dans l'EEG.

En premier lieu, l'activité moyenne globale neurophysiologique des patients inclus dans notre étude, bien que pathologiques avec une grande hétérogénéité permet de constater une topographie moyenne concordante avec des études précédentes et notamment reliant les rythmes alpha aux régions visuelles occipitales et une activité bêta plutôt représentée dans les régions sensorimotrices pariétales (Baillet, 2017; Khanna & Carmena, 2015; Lew et al., 2021; Lozano-Soldevilla, 2018). Ces résultats permettent d'être confiant quant à l'analyse ultérieure de ces données EEG.

B. Bande bêta : marqueur quantitatif des concentrations plasmatiques en β -lactamines.

Notre étude visait à identifier un marqueur quantitatif de la concentration des β -lactamines chez les patients de réanimation par le biais de leur activité cérébrale. L'utilisation de l'électroencéphalographie quantitative (qEEG) a permis de démontrer que l'amplitude de la bande bêta 2 des oscillations neurales permettait de prédire la concentration plasmatique en β -lactamines des patients. En d'autres termes, le taux plasmatique de β -lactamines impacte de manière proportionnelle l'amplitude des ondes bêta 2 présentes dans le signal EEG du patient et ce de manière spécifique. De précédentes études ont en effet montré que les oscillations bêta pouvaient être associées à une hyperexcitabilité neuronale (Porjesz et al., 2002; Whittington et al., 1997). Le mécanisme d'action à l'origine d'une neurotoxicité induite par les β -lactamines suggère l'apparition d'une hyperexcitabilité neuronale par blocage des récepteurs GABA-A (DeLorey & Olsen, 1992; Wallace, 1997).

En effet, par le biais d'un mécanisme d'action analogue (illustrant les potentiels effets des β -lactamines sur le SNC), des études montrent qu'un alcoolisme chronique est associé à un risque élevé de crise d'épilepsie notamment en cas de sevrage et que ce phénomène serait dû à une modulation de la balance excitatrice/inhibitrice dont les récepteurs GABA-A sont fortement impliqués (Coutin-Churchman et al., 2006). L'ingestion aigue d'alcool a un effet

inhibiteur au niveau central principalement par stimulation du récepteur GABA-A. Ceci induit une hyperpolarisation de la membrane neuronale et entraîne augmentation globale de la neurotransmission inhibitrice, se manifestant par une anxiolyse, une sédation et une activité anticonvulsive. Un alcoolisme chronique conduit à une adaptation fonctionnelle aboutissant à une régulation compensatoire à la baisse des récepteurs GABA-A. Cette adaptation donne lieu à une tolérance et à un besoin de taux sanguins d'alcool plus élevés pour produire une balance excitatrice-inhibitrice physiologique. En cas de sevrage alcoolique, la dérégulation de cette balance en faveur d'une augmentation de l'excitabilité est susceptible d'induire des manifestations cliniques comme delirium tremens ou crises d'épilepsie (Schmidt et al., 2016). L'activité antagoniste des β -lactamines sur les récepteurs au GABA-A serait donc responsable de phénomènes analogues (DeLorey & Olsen, 1992).

A noter que nous n'avons pas mis en évidence de relation entre alcoolisme chronique et amplitude des ondes bêta 2 dans notre étude. Ce résultat est possiblement dû au faible nombre de patients présentant cet antécédent.

En outre, peu d'études relient activité bêta dans l'EEG et intoxication induite par β -lactamines. Des cas d'intoxication à l'amoxicilline avec la présence de crises cloniques multifocales rapides, synchronisées avec de multiples décharges en forme de pointe de fréquence bêta généralisées sur l'EEG ont été rapportés (Raposo et al., 2016; Vilorio-Alebesque et al., 2020). Par ailleurs, on retrouve la présence de myoclonies ou de crises convulsives dans la symptomatologie associée aux Encéphalopathies Associées aux Antibiotiques de type I, caractéristiques des pénicillines et céphalosporines (Bhattacharyya et al., 2016). Or, les oscillations bêta corticales d'un point de vue neurophysiologique sont reliées aux activités motrices de l'individu. En effet, Les pics spectraux de la bande bêta sont le plus souvent visibles au niveau des aires motrices corticales, qu'ils soient analysés lors de tâches cognitives ou lorsque le sujet est au repos (Morillon et al., 2019). Une augmentation de l'excitabilité corticale par les β -lactamines modulerait l'activité bêta retrouvée dans l'EEG, modulation corrélée aux concentrations plasmatiques en β -lactamines comme le montre nos résultats.

Enfin, une analyse continue de l'EEG (observation de caractéristiques typiques d'une activité électrique corticale anormale) permet de mettre en évidence des schémas pathologiques comme des complexes d'ondes aiguës et lentes rythmiques généralisées continues, de décharges périodiques généralisées (GPD), d'ondes aiguës biphasiques, d'ondes triphasiques

diffuses semi-périodiques et de décharges rythmiques, périodiques ou ictales induites par stimulation chez les patients atteints de neurotoxicité induite par bêtalactamine et notamment céfépime (Li et al., 2019).

Nous avons réalisé notre étude à partir de l'analyse de l'EEG des patients d'un point de vue fréquentiel grâce à une analyse quantitative de l'amplitude des bandes de fréquences. De plus, la méthodologie d'apprentissage machine utilisée utilise l'information de l'ensemble des capteurs afin de prédire la concentration des β -lactamines grâce à l'amplitude de la bande bêta présente dans le signal EEG. Il est fort possible que l'énergie des activités des différents schémas pathologiques (non investigués dans cette étude) et en particulier les ondes triphasiques soient captées par notre modèle permettant la prédiction de la concentration des β -lactamines grâce à la bande bêta 2 dans l'EEG.

Ces résultats doivent être néanmoins validés sur d'autres cohortes de patients dans la perspective d'une utilisation clinique. Il serait également intéressant de comparer la relation entre concentration plasmatique des β -lactamines et les rythmes bêta 2 dans l'EEG avec les schémas neurophysiologiques connus pouvant apparaître au cours d'une neurotoxicité induite par les β -lactamines (Bhattacharyya et al., 2016; Marie F. Grill & Maganti, 2011; Lacroix et al., 2019; Li et al., 2019). Une étude de ces schémas connus dans les EEG des patients de cette cohorte est actuellement en cours par le service d'Epileptologie du Professeur Bartholomei. Ceci permettra à terme de définir un seuil de neurotoxicité afin d'améliorer le suivi du traitement par β -lactamines chez les patients en unités de soins critiques.

C. Score SOFA : marqueur d'une souffrance neurale.

Nous avons également mis en évidence une relation entre les bandes thêta et alpha avec le score SOFA, marqueur d'une défaillance multiviscérale très utilisé dans les services de réanimation pour évaluer le pronostic du patient et adapter sa prise en charge. Les bandes thêta et alpha peuvent être des marqueurs d'une souffrance cérébrale, inclus dans le score SOFA. Une étude a montré que les ondes thêta et alpha étaient associées à un stress cérébral chez des patients admis en service de réanimation à la suite chirurgie cardiaque à cœur ouvert (Plaschke et al., 2010). D'autres ont montré que les oscillations thêta pouvaient être un

indicateur de lésions cérébrales traumatiques légères (Kaltainen et al., 2018). Une modification de l'amplitude de la bande Thêta était également présente chez des patients victimes d'Accident Vasculaires Cérébraux impliquant une souffrance cérébrale (Vivaldi et al., 2021). Nous n'avons cependant pas montré de relation directe entre les patients souffrants de traumatismes crâniens ou d'AVC au sein de notre étude. Cela étant possiblement dû à l'hétérogénéité de notre population avec la présence d'un faible nombre de patients dans l'un ou l'autre de ces catégories.

Par ailleurs, l'absence de variabilité ou une diminution de l'amplitude des oscillations alpha ainsi qu'une diminution ou l'absence de changement de l'amplitude alpha et thêta ont été reportés comme des signes de mauvais pronostic chez des patients souffrant de lésion cérébrale traumatique grave (Tolonen et al., 2018; VESPA et al., 2002). De même, des patients ayant subi un arrêt cardiaque et dont l'EEG montre une activité alpha importante, souvent à prédominance frontale, non réactive implique un mauvais pronostic de récupération neurologique (Fernández-Torre et al., 2018).

Plus spécifiquement, les rythmes thêta et alpha sont souvent retrouvés dans des cas de coma. De graves lésions du tronc cérébral ainsi qu'une importante lésion anoxique cérébrale diffuse à la suite d'un arrêt cardiaque sont d'ailleurs des circonstances cliniques les plus courantes lors d'un diagnostic de coma dit « alpha » (Grindal et al., 1977; Trinkka & Leitinger, 2015; Westmoreland et al., 1975). Contrairement au rythme alpha pendant l'éveil, celui présent dans le coma est diffus, parfois avec une prépondérance antérieure et, en règle générale, non réactif aux stimuli externes. Comme les autres schémas de coma, le coma alpha et le coma thêta sont transitoires et peuvent évoluer vers un EEG à faible débit ou isoélectrique, signe imminent de mort cérébrale (Trinka & Leitinger, 2015).

Récemment, des comas alpha chez certains patients ayant présenté une encéphalopathie au cours d'une infection à COVID-19 ont été répertoriés (Koutroumanidis et al., 2021; Nuwer, 2021).

La cotation neurologique du score SOFA dépendant spécifiquement du niveau de coma du sujet, nos résultats sont donc concordants avec la littérature (Lambden et al., 2019).

D. Benzodiazépines : marqueur d'une hypoexcitabilité neurale.

L'amplitude du rythme alpha permet également de prédire la prise de benzodiazépine dans notre groupe de patient. Ces résultats confirment que le rythme alpha fluctue avec la prise de benzodiazépines (Koopmans et al., 1988; Van Steveninck et al., 1993). De plus il a été démontré que cette classe de médicament réduisait également le temps total pendant lequel le cerveau génère cette activité. Les rythmes alpha répondent facilement aux changements de l'état fonctionnel du cerveau, diminuant avec un état de repos notamment (Fingelkurts et al., 2004). Nos résultats vont dans le sens d'un effet myorelaxant et anxiolytique des benzodiazépines. De plus, une diminution du métabolisme cérébral global du glucose par le lorazépam (détectée par tomographie par émission de positrons) a déjà été rapportée (Volkow et al., 1995). Et, une diminution de la puissance alpha de l'EEG par les benzodiazépines a été significativement corrélée à une diminution du métabolisme du glucose dans le thalamus (Fingelkurts et al., 2004).

Des études montrent en outre que les benzodiazépines peuvent provoquer une augmentation de la puissance dans la bande bêta et une diminution de l'activité dans la bande alpha (Greenblatt et al., 1989). Nous ne retrouvons cependant pas de corrélation entre les rythmes bêta et la prise de benzodiazépine. Au cours d'une étude benzodiazépine (Lorazépam) versus placebo chez des volontaires sains, il a été suggéré que les changements dans la bande bêta chez l'homme sous Benzodiazépine pouvaient résulter d'une activité polyrythmique moyenne. Ainsi l'activité du rythme bêta ne serait pas corrélée à un effet provenant des benzodiazépines (Fingelkurts et al., 2004).

D'autre part, nous n'avons pas retrouvé d'effet de la sédation des patients de notre étude sur l'activité neurophysiologique. En effet, le protocole de sédation dans notre étude est une association opioïde (sufentanyl) plus midazolam ou propofol. Le propofol, agent anesthésique d'action rapide, tout comme les benzodiazépines, tire son action de son affinité pour les récepteurs GABA-A. Cependant, contrairement au midazolam, le propofol agit comme un agoniste orthostérique des récepteurs GABA-A (Windmann et al., 2019). La diminution de l'état de conscience induite par le propofol a été caractérisée par une augmentation du rythme alpha frontal et serait médiée par des mécanismes de rétroaction thalamo-corticale induits par le GABA (Ching et al., 2010). Des études ont démontré que le propofol et le

midazolam avaient un effet synergique sur le spectre EEG sous anesthésie générale et notamment au niveau du rythme alpha. Le midazolam étant un agoniste allostérique du récepteur GABA-A, l'interaction observée entre le midazolam et le propofol peut également être due à une potentialisation de l'affinité du récepteur (Windmann et al., 2019). L'hétérogénéité de la population testée, une sédation différente selon les individus et la présence d'individu non sédaté sous benzodiazépine sont des facteurs pouvant expliquer nos résultats en faveur d'une corrélation entre la bande alpha et la prise de benzodiazépine spécifiquement.

E. Autres variables, non décodées.

Aucune des autres variables testées n'a été décodé par le signal neurophysiologique des patients.

En effet, les variables biologiques telles que l'albuminémie ou la clairance de la créatinine, bien que pouvant avoir un impact sur les concentrations plasmatiques en β -lactamines, sont le reflet du fonctionnement rénal et systémique du patient. Elles n'ont pas de lien direct avec le SNC.

Certains ont étudié l'effet de l'âge sur le fonctionnement cérébral. Elles montrent une augmentation de l'amplitude des rythmes bas delta, thêta et alpha ainsi qu'une diminution de l'amplitude des rythmes de plus haute fréquence comme les rythmes bêta et gamma chez les sujets âgés. Les pathologies neurodégénératives induisent également une augmentation du rythme alpha par rapport au sujet sain de même âge. Ces résultats suggèrent un ralentissement de l'activité cérébrale et la perte de connectivité fonctionnelle, en d'autres termes l'idée que le vieillissement cérébral est - au moins en partie - un processus de déconnexion progressive (Brenner, 1991; Miraglia et al., 2017). Ces études ont été réalisées sur des échantillons d'âge bien contrôlés et très différents ce qui n'est pas le cas au sein de la population que nous avons étudié. De plus, les patients de réanimations sont une population très particulière dont la présence de nombreuses pathologies ne favorise pas l'émergence de tels résultats.

Le signal neurophysiologique des patients ne permet pas non plus de détecter la présence d'un délirium au moment de l'enregistrement EEG. Bien que le degré de ralentissement de l'EEG corrèle avec des perturbations de la conscience et que celui-ci soit relié à la gravité de l'encéphalopathie du patient, le terme de délirium semble regrouper en son sein une trop grande variété d'agents étiologiques différents pouvant produire des schémas similaires dans l'EEG (Brenner, 1991; Dunne et al., 2021). Le score SOFA apparaît comme plus spécifique et donc plus à même de correspondre à des fluctuations du signal neurophysiologique.

Nous avons également testé d'autres variables mais qui apparaissent trop peu spécifiques (entrée en réanimation pour cause neurologique) ou présentant un nombre de patients trop faible (AVC, présence d'hémorragie, tumeur, épilepsie, méningite, alcoolisme chronique, prise de psychotropes, anticancéreux, anticonvulsivants ou kétamine) pour pouvoir les corrélérer au signal électrophysiologique. Ces variables permettent cependant de décrire plus spécifiquement une population de réanimation très hétérogène. Une analyse plus approfondie de ces variables sur une cohorte plus ciblée et plus importante apporterait une connaissance plus précise de l'impact des médicaments et pathologies ci-dessus sur le signal neurophysiologique du patient. En effet, nous avons démontré l'efficacité de notre méthode d'analyse grâce aux résultats retrouvés concernant le score SOFA, la prise de benzodiazépines et même sur la relation entre la concentration plasmatique des β -lactamines et le signal neurophysiologique des patients.

V. Conclusion

Grâce à l'utilisation de l'apprentissage machine nous avons pu établir une relation claire entre la concentration plasmatique des β -lactamines chez les patients de soins critiques avec la partie haute du spectre bêta (bande bêta 2) des ondes cérébrales. Cette technique permet de tenir compte de l'information présente au sein de tous les capteurs électroencéphalographiques tant en termes d'amplitude du signal que du point de vue de la spatialisation de l'information au niveau du scalp. De plus, cette méthode est rapide et objective, ne dépendant pas de l'œil du clinicien, et ce malgré une cohorte peu étendue. Nos résultats sont également corroborés par une littérature témoignant des effets pro-convulsivants et excitotoxiques des β -lactamines.

De même, le score SOFA encodé au niveau neural au sein des bandes thêta et alpha dans cette population valide l'association entre niveau de coma et oscillations thêta et alpha. Le coma alpha résultant d'une anoxie cérébrale diffuse est d'ailleurs une forme de mauvais pronostic retrouvé notamment dans les services de réanimation. La relation entre oscillations alpha et la prise de benzodiazépine valide également notre méthode d'analyse à la vue de la littérature.

Cependant, une corrélation entre concentration plasmatique des β -lactamines et l'activité neurophysiologique dans la bande bêta des patients ne démontre pas la valeur diagnostic de ces ondes dans l'EEG. Une prochaine étape est de corréler l'amplitude du signal électrophysiologique des patients de réanimation avec des marqueurs connus d'une neurotoxicité induite par les β -lactamines. Ceci permettrait de définir un seuil d'activité au-delà duquel l'on pourrait considérer les concentrations plasmatiques retrouvées comme neurotoxiques. Ceci afin de diminuer la survenue d'effets indésirables parfois non décelables cliniquement (pouvant être retrouvés à l'heure actuelle lorsque les concentrations se situent dans la fenêtre thérapeutique établie) lors de la prise en charge des patients de réanimation par les β -lactamines.

L'analyse quantitative de l'EEG pourrait donc à terme faire partie des outils d'optimisation du suivi du traitement par β -lactamines chez les patients de soins critiques en plus des recommandations déjà édictées.

VI. Bibliographie

- Acharya, J. N., & Acharya, V. J. (2019). Overview of EEG Montages and Principles of Localization. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 36(5), 325–329. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000538>
- Admiraal, M. M., Ramos, L. A., Delgado Olabarriaga, S., Marquering, H. A., Horn, J., & van Rootselaar, A. F. (2021). Quantitative analysis of EEG reactivity for neurological prognostication after cardiac arrest. *Clinical Neurophysiology*, 132(9), 2240–2247. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.07.004>
- Annual Epidemiological Report (europa.eu). (2021). *Antimicrobial consumption in the EU / EEA (ESAC-Net). November.*
- ANSM. (2017). *La consommation d'antibiotiques en France en 2016.* 18.
- ANSM. (2018). 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. *Ansm.Sante.Fr*, 66(3), 79–80. <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/04/23/dhpc-180412-cefepime.pdf>
- Aubert, G., Carricajo, A., Coudrot, M., Guyomarch, S., Auboyer, C., & Zeni, F. (2010). Prospective determination of serum ceftazidime concentrations in intensive care units. *Therapeutic Drug Monitoring*, 32(4), 517–519. <https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e3181e60ca6>
- Baillet, S. (2017). Magnetoencephalography for brain electrophysiology and imaging. *Nature Neuroscience*, 20(3), 327–339. <https://doi.org/10.1038/nn.4504>
- Bhattacharyya, S., Darby, R. R., Raibagkar, P., Castro, L. N. G., & Berkowitz, A. L. (2016). Antibiotic-associated encephalopathy. *Neurology*, 86(10), 963–971. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002455>
- Blot, S. I., Pea, F., & Lipman, J. (2014). The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient - Concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 77, 3–11. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.07.006>
- Bodenham, A., Shelly, M. P., & Park, G. R. (1988). The Altered Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Drugs Commonly Used in Critically Ill Patients. *Clinical Pharmacokinetics*, 14(6), 347–373. <https://doi.org/10.2165/00003088-198814060-00003>
- Brenner, R. P. (1991). Utility of EEG in Delirium: Past Views and Current Practice. *International Psychogeriatrics*, 3(2), 211–229. <https://doi.org/10.1017/S1041610291000686>
- Bush, K., & Bradford, P. A. (2016). β -Lactams and β -Lactamase Inhibitors: An Overview. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, Table 1.
- Cannon, J. P., Lee, T. A., Clark, N. M., Setlak, P., & Grim, S. A. (2014). The risk of seizures among the carbapenems: A meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 69(8), 2043–2055. <https://doi.org/10.1093/jac/dku111>

- Ching, S., Cimenser, A., Purdon, P. L., Brown, E. N., & Kopell, N. J. (2010). Thalamocortical model for a propofol-induced α -rhythm associated with loss of consciousness. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *107*(52), 22665–22670. <https://doi.org/10.1073/pnas.1017069108>
- Chow, K. M., Hui, A. C., & Szeto, C. C. (2005). Neurotoxicity induced by beta-lactam antibiotics: From bench to bedside. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, *24*(10), 649–653. <https://doi.org/10.1007/s10096-005-0021-y>
- Claassen, J. (2009). How i treat patients with EEG patterns on the ictal-interictal continuum in the neuro ICU. *Neurocritical Care*, *11*(3), 437–444. <https://doi.org/10.1007/s12028-009-9295-8>
- Cock, H. R. (2015). Drug-induced status epilepticus. *Epilepsy and Behavior*, *49*, 76–82. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.034>
- Colombet, B., Woodman, M., Badier, J. M., & Bénar, C. G. (2015). AnyWave: A cross-platform and modular software for visualizing and processing electrophysiological signals. *Journal of Neuroscience Methods*, *242*, 118–126. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2015.01.017>
- Coutin-Churchman, P., Moreno, R., Añez, Y., & Vergara, F. (2006). Clinical correlates of quantitative EEG alterations in alcoholic patients. *Clinical Neurophysiology*, *117*(4), 740–751. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.12.021>
- Craig, W. A. (1998). Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: Rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clinical Infectious Diseases*, *26*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1086/516284>
- Dakdouki, G. K., & Al-War, G. N. (2004). Cefepime-induced encephalopathy. *International Journal of Infectious Diseases*, *8*(1), 59–61. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2003.09.003>
- De Paepe, P., Belpaire, F. M., & Buylaert, W. A. (2002). Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations when treating patients with sepsis and septic shock. *Clinical Pharmacokinetics*, *41*(14), 1135–1151. <https://doi.org/10.2165/00003088-200241140-00002>
- DeLorey, T. M., & Olsen, R. W. (1992). γ -Aminobutyric acid(A) receptor structure and function. *Journal of Biological Chemistry*, *267*(24), 16747–16750. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(18\)41841-8](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(18)41841-8)
- Deshayes, S., Coquerel, A., & Verdon, R. (2017). Neurological Adverse Effects Attributable to β -Lactam Antibiotics: A Literature Review. *Drug Safety*, *40*(12), 1171–1198. <https://doi.org/10.1007/s40264-017-0578-2>
- Dulhunty, J. M., Roberts, J. A., Davis, J. S., Webb, S. A., Bellomo, R., Shirwadkar, C., Charudatt, G., Eastwood, G. M., Myburgh, J., Paterson, D. L., & Lipman, J. (2012). Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clinical Infectious Diseases*, 1–32. [papers3://publication/uuid/2738D24A-F614-40CC-9BFF-23982D4E734A](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2738D24A-F614-40CC-9BFF-23982D4E734A)
- Dunne, S. S., Coffey, J. C., Konje, S., Gasiar, S., Clancy, C. C., Gulati, G., Meagher, D., & Dunne, C. P. (2021). Biomarkers in delirium: A systematic review. *Journal of Psychosomatic*

Research, 147(May), 110530. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2021.110530>

- Economou, C. J. P., Wong, G., McWhinney, B., Ungerer, J. P. J., Lipman, J., & Roberts, J. A. (2017). Impact of β -lactam antibiotic therapeutic drug monitoring on dose adjustments in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 49(5), 589–594. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.01.009>
- European Medicines Agency. (2019). *ICH Guideline M10 on Bioanalytical Method Validation*. 44(March), 57.
- Fernández-Torre, J. L., López-Delgado, A., Hernández-Hernández, M. A., Paramio-Paz, A., Pía-Martínez, C., Orizaola, P., & Martín-García, M. (2018). Postanoxic alpha, theta or alpha-theta coma: Clinical setting and neurological outcome. *Resuscitation*, 124(25), 118–125. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.12.022>
- Fingelkurts, A. A., Fingelkurts, A. A., Kivisaari, R., Pekkonen, E., Ilmoniemi, R. J., & Kähkönen, S. (2004). The interplay of lorazepam-induced brain oscillations: Microstructural electromagnetic study. *Clinical Neurophysiology*, 115(3), 674–690. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2003.10.025>
- Frank, B., Hurley, L., Scott, T. M., Olsen, P., Dugan, P., & Barr, W. B. (2018). Machine learning as a new paradigm for characterizing localization and lateralization of neuropsychological test data in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, 86, 58–65. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.07.006>
- Fugate, J. E., Kalimullah, E. A., Hocker, S. E., Clark, S. L., Wijdicks, E. F. M., & Rabinstein, A. A. (2013). Cefepime neurotoxicity in the intensive care unit: A cause of severe, underappreciated encephalopathy. *Critical Care*, 17(6). <https://doi.org/10.1186/cc13094>
- Gerber, A. U., Craig, W. A., Brugger, H. P., Feller, C., Vastola, A. P., & Brandel, J. (1983). Impact of dosing intervals on activity of gentamicin and ticarcillin against *Pseudomonas aeruginosa* in granulocytopenic mice. *Journal of Infectious Diseases*, 147(5), 910–917. <https://doi.org/10.1093/infdis/147.5.910>
- Greenblatt, D. J., Ehrenberg, B. L., Gunderman, J., Locniskar, A., Scavone, J. M., Harmatz, J. S., & Shader, R. I. (1989). Pharmacokinetic and electroencephalographic study of intravenous diazepam, midazolam, and placebo. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 45(4), 356–365. <https://doi.org/10.1038/clpt.1989.41>
- Grill, Marie F., & Maganti, R. K. (2011). Neurotoxic effects associated with antibiotic use: Management considerations. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 72(3), 381–393. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.03991.x>
- Grill, Marie Francisca, & Maganti, R. (2008). Cephalosporin-induced neurotoxicity: Clinical manifestations, potential pathogenic mechanisms, and the role of electroencephalographs monitoring. *Annals of Pharmacotherapy*, 42(12), 1843–1850. <https://doi.org/10.1345/aph.1L307>
- Grindal, A. B., Suter, C., & Martinez, A. J. (1977). Alpha-pattern coma: 24 cases with 9 survivors. *Annals of Neurology*, 1(4), 371–377. <https://doi.org/10.1002/ana.410010408>

- Grondahl, T. O., & Langmoen, I. A. (1993). Epileptogenic effect of antibiotic drugs. *Journal of Neurosurgery*, 78(6), 938–943. <https://doi.org/10.3171/jns.1993.78.6.0938>
- Guilhaumou, R., Benaboud, S., Bennis, Y., Dahyot-Fizelier, C., Dailly, E., Gandia, P., Goutelle, S., Lefeuvre, S., Mongardon, N., Roger, C., Scala-Bertola, J., Lemaitre, F., & Garnier, M. (2019). Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients. *Critical Care*, 23(1), 104. <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-019-2378-9>
- Gutnick, M. J., & Prince, D. A. (1971). Penicillinase and the convulsant action of penicillin. *Neurology*, 21(7), 759–764. <https://doi.org/10.1212/wnl.21.7.759>
- Hoën, B., Varon, E., de Debroucker, T., Fantin, B., Grimprel, E., Wolff, M., & Duval, X. (2019). Management of acute community-acquired bacterial meningitis (excluding newborns). Long version with arguments. *Medecine et Maladies Infectieuses*. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.03.009>
- Huttner, A., Harbarth, S., Hope, W. W., Lipman, J., & Roberts, J. A. (2015). Therapeutic drug monitoring of the β -lactam antibiotics: what is the evidence and which patients should we be using it for? *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 70(12), 3178–3183. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv201>
- JACKSON, G. D., & BERKOVIC, S. F. (1992). CEFTAZIDIME ENCEPHALOPATHY. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 55, 333–334. <https://doi.org/doi:10.1136/jnnp.55.4.333>
- Johnson, H. C., & Walker, A. E. (1945). Intraventricular penicillin: A note of warning. *Journal of the American Medical Association*, 127(4), 217–219. <https://doi.org/10.1001/jama.1945.92860040001007>
- Kaltenbach, G., & Heitz, D. (2004). Antibiotic-associated diarrhea in the elderly. *Revue de Medecine Interne*, 25(1), 46–53. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2003.10.002>
- Kaltiainen, H., Helle, L., Liljeström, M., Renvall, H., & Forss, N. (2018). Theta-Band Oscillations as an Indicator of Mild Traumatic Brain Injury. *Brain Topography*, 31(6), 1037–1046. <https://doi.org/10.1007/s10548-018-0667-2>
- Khanna, P., & Carmena, J. M. (2015). Neural oscillations: Beta band activity across motor networks. *Current Opinion in Neurobiology*, 32, 60–67. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2014.11.010>
- Kim, E., Na, D. G., Kim, E. Y., Kim, J. H., Son, K. R., & Chang, K. H. (2007). MR imaging of metronidazole-induced encephalopathy: Lesion distribution and diffusion-weighted imaging findings. *American Journal of Neuroradiology*, 28(9), 1652–1658. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A0655>
- Koopmans, R., Dingemanse, J., Danhof, M., Horsten, G. P. M., & van Boxtel, C. J. (1988). Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of midazolam effects on the human central nervous system. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 44(1), 14–22. <https://doi.org/10.1038/clpt.1988.106>
- Koutroumanidis, M., Gratwicke, J., Sharma, S., Whelan, A., Tan, S. V., & Glover, G. (2021). Alpha coma EEG pattern in patients with severe COVID-19 related encephalopathy. *Clinical Neurophysiology*, 132(1), 218–225.

<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.09.008>

- Lacroix, C., Kheloufi, F., Montastruc, F., Bennis, Y., Pizzoglio, V., & Micallef, J. (2019). Serious central nervous system side effects of cephalosporins: A national analysis of serious reports registered in the French Pharmacovigilance Database. *Journal of the Neurological Sciences*, *398*(December 2018), 196–201. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.01.018>
- Lagacé-Wiens, P., & Rubinstein, E. (2012). Adverse reactions to β -lactam antimicrobials. *Expert Opinion on Drug Safety*, 381–399.
- Lal, A., Jaoude, P., & El-Solh, A. A. (2016). Prolonged versus intermittent infusion of β -lactams for the treatment of nosocomial pneumonia: A meta-analysis. *Infection and Chemotherapy*, *48*(2), 81–90. <https://doi.org/10.3947/ic.2016.48.2.81>
- Lambden, S., Laterre, P. F., Levy, M. M., & Francois, B. (2019). The SOFA score - Development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Critical Care*, *23*(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2663-7>
- Lee, Y. R., Miller, P. D., Alzghari, S. K., Blanco, D. D., Hager, J. D., & Kuntz, K. S. (2018). Continuous Infusion Versus Intermittent Bolus of Beta-Lactams in Critically Ill Patients with Respiratory Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, *43*(2), 155–170. <https://doi.org/10.1007/s13318-017-0439-5>
- Legrand, T., Vodovar, D., Tournier, N., Khoudour, N., & Hulin, A. (2016). Simultaneous determination of eight β -lactam antibiotics, amoxicillin, cefazolin, cefepime, cefotaxime, ceftazidime, cloxacillin, oxacillin, and piperacillin, in human plasma by using ultra-high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *60*(8), 4734–4742. <https://doi.org/10.1128/AAC.00176-16>
- Lew, B. J., Fitzgerald, E. E., Ott, L. R., Penhale, S. H., & Wilson, T. W. (2021). Three-year reliability of MEG resting-state oscillatory power. *NeuroImage*, *243*(July), 118516. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118516>
- Li, H. T., Lee, C. H., Wu, T., Cheng, M. Y., Tseng, W. E. J., Chang, C. W., Hsieh, H. Y., Chiang, H. I., Lin, C. Y., Chang, B. L., Lin, W. R., & Lim, S. N. (2019). Clinical, Electroencephalographic Features and Prognostic Factors of Cefepime-Induced Neurotoxicity: A Retrospective Study. *Neurocritical Care*, *31*(2), 329–337. <https://doi.org/10.1007/s12028-019-00682-y>
- Lima, L. M., Silva, B. N. M. da, Barbosa, G., & Barreiro, E. J. (2020). β -lactam antibiotics: An overview from a medicinal chemistry perspective. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *208*, 112829. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112829>
- Lozano-Soldevilla, D. (2018). On the physiological modulation and potential mechanisms underlying parieto-occipital alpha oscillations. *Frontiers in Computational Neuroscience*, *12*(April), 1–19. <https://doi.org/10.3389/fncom.2018.00023>
- Martínez-Rodríguez, J. E., Barriga, F. J., Santamaria, J., Iranzo, A., Pareja, J. A., Revilla, M., & Dela Rosa, C. R. (2001). Nonconvulsive status epilepticus associated with cephalosporins in patients with renal failure. *American Journal of Medicine*, *111*(2), 115–119. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(01\)00767-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(01)00767-7)

- Mattappalil, A., & Mergenhagen, K. A. (2014). Neurotoxicity with antimicrobials in the elderly: A review. *Clinical Therapeutics*, *36*(11), 1489-1511.e4. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.09.020>
- Mehrotra, R., De Gaudio, R., & Palazzo, M. (2004). Antibiotic pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in critical illness. *Intensive Care Medicine*, *30*(12), 2145–2156. <https://doi.org/10.1007/s00134-004-2428-9>
- Meillier, A., & Rahimian, D. (2016). Cefepime-induced encephalopathy with normal renal function. *Oxford Medical Case Reports*, *2016*(6), 118–120. <https://doi.org/10.1093/omcr/omw042>
- Miraglia, F., Vecchio, F., & Rossini, P. M. (2017). Searching for signs of aging and dementia in EEG through network analysis. *Behavioural Brain Research*, *317*, 292–300. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.09.057>
- Misra, U. K., Kalita, J., Chandra, S., & Nair, P. P. (2013). Association of antibiotics with status epilepticus. *Neurological Sciences*, *34*(3), 327–331. <https://doi.org/10.1007/s10072-012-1001-5>
- Mizen, L., & Burton, G. (1998). The use of esters as prodrugs for oral delivery of beta-lactam antibiotics. *Pharmaceutical Biotechnology*, *11*, 345–365. https://doi.org/10.1007/0-306-47384-4_15
- Morillon, B., Arnal, L. H., Schroeder, C. E., & Keitel, A. (2019). Prominence of delta oscillatory rhythms in the motor cortex and their relevance for auditory and speech perception. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*.
- Mouton, J. W., Muller, A. E., Canton, R., Giske, C. G., Kahlmeter, G., & Turnidge, J. (2018). MIC-based dose adjustment: Facts and fables. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *73*(3), 564–568. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx427>
- Munoz-Gomez, S., Gran, A., & Cunha, B. A. (2015). Meropenem delirium: A previously unrecognized neurologic side effect. *Journal of Chemotherapy*, *27*(2), 120–121. <https://doi.org/10.1179/1973947814Y.0000000179>
- Norrby, S. R. (1996). Neurotoxicity of carbapenem antibacterials. *Drug Safety*, *15*(2), 87–90. <https://doi.org/10.2165/00002018-199615020-00001>
- Nuwer, M. R. (2021). Alpha coma in COVID encephalopathy. *Clinical Neurophysiology*, *132*(1), 202–203. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.10.005>
- Passarelli, V., da Conceição, M. P. O. M., Trés, E. S., Alves-Junior, J. F., & Baldocchi, M. A. (2014). Stimulus-induced Rhythmic, Periodic, or Ictal Discharges (SIRPDs) associated with seizures in cefepime neurotoxicity. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, *72*(8), 643–644. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20140094>
- Payne, L. E., Gagnon, D. J., Riker, R. R., Seder, D. B., Glisic, E. K., Morris, J. G., & Fraser, G. L. (2017). Cefepime-induced neurotoxicity: A systematic review. *Critical Care*, *21*(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1856-1>
- Pea, F., Pavan, F., & Furlanut, M. (2008). Clinical relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics in cardiac critical care patients. *Clinical Pharmacokinetics*, *47*(7),

449–462. <https://doi.org/10.2165/00003088-200847070-00002>

- Petersson, J., Giske, C. G., & Eliasson, E. (2016). Standard dosing of piperacillin and meropenem fail to achieve adequate plasma concentrations in ICU patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, *60*(10), 1425–1436. <https://doi.org/10.1111/aas.12808>
- Plaschke, K., Fichtenkamm, P., Schramm, C., Hauth, S., Martin, E., Verch, M., Karck, M., & Kopitz, J. (2010). Early postoperative delirium after open-heart cardiac surgery is associated with decreased bispectral EEG and increased cortisol and interleukin-6. *Intensive Care Medicine*, *36*(12), 2081–2089. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-2004-4>
- Porjesz, B., Almasy, L., Edenberg, H. J., Wang, K., Chorlian, D. B., Foroud, T., Goate, A., Rice, J. P., O'Connor, S. J., Rohrbaugh, J., Kuperman, S., Bauer, L. O., Crowe, R. R., Schuckit, M. A., Hesselbrock, V., Conneally, P. M., Tischfield, J. A., Li, T. K., Reich, T., & Begleiter, H. (2002). Linkage disequilibrium between the beta frequency of the human EEG and a GABAA receptor gene locus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *99*(6), 3729–3733. <https://doi.org/10.1073/pnas.052716399>
- Power, B. M., Forbes, A. M., Van Heerden, P. V., & Ilett, K. F. (1998). Pharmacokinetics of Drugs Used in Critically Ill Adults. *Clinical Pharmacokinetics*, *34*(1), 25–56.
- Raposo, J., Teotónio, R., Bento, C., & Sales, F. (2016). Amoxicillin, a potential epileptogenic drug. *Epileptic Disorders*, *18*(4), 454–457. <https://doi.org/10.1684/epd.2016.0875>
- Roberts, J. A., Abdul-Aziz, M.-H., Davis, J. S., Dulhunty, J. M., Cotta, M. O., Myburgh, J., Bellomo, R., & Lipman, J. (2016). Continuous versus intermittent beta-lactam infusion in severe sepsis: A meta-analysis of individual patient data from randomized trials. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *5*(September), 1–44.
- Roberts, J. A., Abdul-Aziz, M. H., Lipman, J., Mouton, J. W., Vinks, A. A., Felton, T. W., Hope, W. W., Farkas, A., Neely, M. N., Schentag, J. J., Drusano, G., Frey, O. R., Theuretzbacher, U., & Kutti, J. L. (2014). Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: Challenges and potential solutions. *The Lancet Infectious Diseases*, *14*(6), 498–509. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70036-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70036-2)
- Roberts, J. A., Paul, S. K., Akova, M., Bassetti, M., De Waele, J. J., Dimopoulos, G., Kaukonen, K. M., Koulenti, D., Martin, C., Montravers, P., Rello, J., Rhodes, A., Starr, T., Wallis, S. C., Lipman, J., Margarit Ribas, A., De Crop, L., Spapen, H., Wauters, J., ... Özveren, A. (2014). DALI: Defining antibiotic levels in intensive care unit patients: Are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clinical Infectious Diseases*, *58*(8), 1072–1083. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu027>
- Roger, C., & Louart, B. (2021). Beta-lactams toxicity in the intensive care unit: An underestimated collateral damage? *Microorganisms*, *9*(7). <https://doi.org/10.3390/microorganisms9071505>
- Santé publique France. (2019). *Surveillance de l'antibiorésistance en établissements de santé, résultats 2018. Partie 1 - Consommation d'antibiotiques*. <https://www.santepubliquefrance.fr/>
- Scharf, C., Paal, M., Schroeder, I., Vogeser, M., Draenert, R., Irlbeck, M., Zoller, M., &

- Liebchen, U. (2020). Therapeutic drug monitoring of meropenem and piperacillin in critical illness—experience and recommendations from one year in routine clinical practice. *Antibiotics*, *9*(3). <https://doi.org/10.3390/antibiotics9030131>
- Schmidt, K. J., Doshi, M. R., Holzhausen, J. M., Natavio, A., Cadiz, M., & Winegardner, J. E. (2016). Treatment of Severe Alcohol Withdrawal. *Annals of Pharmacotherapy*, *50*(5), 389–401. <https://doi.org/10.1177/1060028016629161>
- Seguin, P., Verdier, M. C., Chanavaz, C., Engrand, C., Laviolle, B., Donnio, P. Y., & Mallédant, Y. (2009). Plasma and peritoneal concentration following continuous infusion of cefotaxime in patients with secondary peritonitis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *63*(3), 564–567. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn522>
- Seyler, L., Cotton, F., Taccone, F. S., De Backer, D., Macours, P., Vincent, J. L., & Jacobs, F. (2011). Recommended β -lactam regimens are inadequate in septic patients treated with continuous renal replacement therapy. *Critical Care*, *15*(3). <https://doi.org/10.1186/cc10257>
- Shenoy, E. S., Macy, E., Rowe, T., & Blumenthal, K. G. (2019). Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, *321*(2), 188–199. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.19283>
- Smith, P. W., Zuccotto, F., Bates, R. H., Martinez-Martinez, M. S., Read, K. D., Peet, C., & Epemolu, O. (2018). Pharmacokinetics of β -Lactam Antibiotics: Clues from the Past to Help Discover Long-Acting Oral Drugs in the Future. *ACS Infectious Diseases*, *4*(10), 1439–1447. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.8b00160>
- Stollings, J. L., Kotfis, K., Chanques, G., Pun, B. T., Pandharipande, P. P., & Ely, E. W. (2021). Delirium in critical illness: clinical manifestations, outcomes, and management. *Intensive Care Medicine*, *47*(10), 1089–1103. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06503-1>
- Sugimoto, M., Uchida, I., Mashimo, T., Yamazaki, S., Hatano, K., Ikeda, F., Mochizuki, Y., Terai, T., & Matsuoka, N. (2003). Evidence for the involvement of GABAA receptor blockade in convulsions induced by cephalosporins. *Neuropharmacology*, *45*(3), 304–314. [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(03\)00188-6](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(03)00188-6)
- Sutter, R., Rüegg, S., & Tschudin-Sutter, S. (2015). Seizures as adverse events of antibiotic drugs : A systematic review. *Neurology*, *85*(15), 1332–1341. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002023>
- Tängdén, T., Ramos Martín, V., Felton, T. W., Nielsen, E. I., Marchand, S., Brüggemann, R. J., Bulitta, J. B., Bassetti, M., Theuretzbacher, U., Tsuji, B. T., Wareham, D. W., Friberg, L. E., De Waele, J. J., Tam, V. H., & Roberts, J. A. (2017). The role of infection models and PK/PD modelling for optimising care of critically ill patients with severe infections. *Intensive Care Medicine*, *43*(7), 1021–1032. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4780-6>
- Tolonen, A., Särkelä, M. O. K., Takala, R. S. K., Katila, A., Frantzén, J., Posti, J. P., Müller, M., Van Gils, M., & Tenovuo, O. (2018). Quantitative EEG parameters for prediction of outcome in severe traumatic brain injury: Development study. *Clinical EEG and Neuroscience*, *49*(4), 248–257. <https://doi.org/10.1177/1550059417742232>

- Trinka, E., & Leitinger, M. (2015). Which EEG patterns in coma are nonconvulsive status epilepticus? *Epilepsy and Behavior*, *49*, 203–222.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.05.005>
- US Food & Drug Administration. (2013). *FDA Drug Safety Communication: Cefepime and risk of seizure in patients not receiving dosage adjustments for kidney impairment Communication : New risk factor for ... Page 2 of 3*. 2–4.
<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-cefepime-and-risk-seizure-patients-not-receiving-dosage-adjustments>
- Van Steveninck, A., Mandema, J., Tuk, B., Van Dijk, J., Schoemaker, H., Danhof, M., & Cohen, A. (1993). A comparison of the concentration-effect relationships of midazolam for EEG-derived parameters and saccadic peak velocity. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *36*(2), 109–115. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1993.tb04205.x>
- Verdier, M. C., Tribut, O., Tattevin, P., Tulzo, Y. Le, Michelet, C., & Bentué-Ferrer, D. (2011). Simultaneous determination of 12 β -lactam antibiotics in human plasma by high-performance liquid chromatography with UV detection: Application to therapeutic drug monitoring. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *55*(10), 4873–4879.
<https://doi.org/10.1128/AAC.00533-11>
- VESPA, P. M., BOSCARDIN, W. J., HOVDA, D. A., MCARTHUR, D. L., NUWER, M. R., MARTIN, N. A., NENOV, V., GLENN, T. C., BERGSNEIDER, M., KELLY, D. F., & BECKER, D. P. (2002). Early and persistent impaired percent alpha variability on continuous electroencephalography monitoring as predictive of poor outcome after traumatic brain injury. *Journal of Neurosurgery*, *97*, 84–92.
- Viloria-Alebesque, A., Povar-Echeverría, M., Bruscas-Alijarde, M. J., Gracia-Gutiérrez, A., Royo-Trallero, L., & Al-Cheikh-Felices, P. (2020). Myoclonus induced by amoxicillin-clavulanic acid. *Epilepsy and Behavior Reports*, *14*, 100367.
<https://doi.org/10.1016/j.ebr.2020.100367>
- Vincent, J. L., Sakr, Y., Sprung, C. L., Ranieri, V. M., Reinhart, K., Gerlach, H., Moreno, R., Carlet, J., Le Gall, J. R., & Payen, D. (2006). Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. *Critical Care Medicine*, *34*(2), 344–353.
<https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000194725.48928.3A>
- Vivaldi, N., Caiola, M., Solarana, K., & Ye, M. (2021). Evaluating Performance of EEG Data-Driven Machine Learning for Traumatic Brain Injury Classification. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, *68*(11), 3205–3216.
<https://doi.org/10.1109/TBME.2021.3062502>
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Hitzemann, R., Fowler, J. S., Pappas, N., Lowrimore, P., Burr, G., Pascani, K., Overall, J., & Wolf, A. P. (1995). Depression of thalamic metabolism by lorazepam is associated with sleepiness. *Neuropsychopharmacology*, *12*(2), 123–132.
[https://doi.org/10.1016/0893-133X\(94\)00068-B](https://doi.org/10.1016/0893-133X(94)00068-B)
- Walker, A. E., & Johnson, H. C. (1945). CONVULSIVE FACTOR IN COMMERCIAL PENICILLIN. *Archives of Surgery*, 69–73.
- Walker, A. E., Johnson, H. C., Case, T. J., & Kollros, J. J. (1946). Convulsive Effects of Antibiotic Agents on the Cerebral Cortex. *Science*, *103*, 116.

<https://doi.org/10.54302/mausam.v22i4.5030>

Wallace, K. L. (1997). Antibiotic-induced convulsions. *Critical Care Clinics*, *13*(4), 741–762. [https://doi.org/10.1016/S0749-0704\(05\)70367-5](https://doi.org/10.1016/S0749-0704(05)70367-5)

Walsh, C. (2003). Where will new antibiotics come from? *Nature Reviews Microbiology*, *37*(1), 72.

Westmoreland, B. F., Klass, D. W., Sharbrough, F. W., & Reagan, T. J. (1975). Alpha-Coma: Electroencephalographic, Clinical, Pathologic, and Etiologic Correlations. *Archives of Neurology*, *32*(11), 713–718. <https://doi.org/10.1001/archneur.1975.00490530035001>

Whittington, M. A., Traub, R. D., Faulkner, H. J., Stanford, I. M., & Jeffers, J. G. R. (1997). Recurrent excitatory postsynaptic potentials induced by synchronized fast cortical oscillations. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *94*(22), 12198–12203. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.22.12198>

Williams, P. D., Bennett, D. B., & Comereski, C. R. (1988). Animal model for evaluating the convulsive liability of β -lactam antibiotics. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *32*(5), 758–760. <https://doi.org/10.1128/AAC.32.5.758>

Windmann, V., Spies, C., Brown, E. N., Kishnan, D., Lichtner, G., & Koch, S. (2019). Influence of midazolam premedication on intraoperative EEG signatures in elderly patients. *Clinical Neurophysiology*, *130*(9), 1673–1681. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.05.035>

Witsch, J., Frey, H. P., Schmidt, J. M., Velazquez, A., Falo, C. M., Reznik, M., Roh, D., Agarwal, S., Park, S., Connolly, E. S., & Claassen, J. (2017). Electroencephalographic periodic discharges and frequency-dependent brain tissue hypoxia in acute brain injury. *JAMA Neurology*, *74*(3), 301–309. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.5325>

Yamazaki, S., Mochizuki, Y., Terai, T., Sugimoto, M., Uchida, I., Matsuoka, N., & Mutoh, S. (2002). Intracerebroventricular injection of the antibiotic cefoselis produces convulsion in mice via inhibition of GABA receptors. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *74*(1), 53–59. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(02\)00947-4](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(02)00947-4)

Yoo, J. Y., Rampal, N., Petroff, O. A., Hirsch, L. J., & Gaspard, N. (2014). Brief potentially ictal rhythmic discharges in critically ill adults. *JAMA Neurology*, *71*(4), 454–462. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.6238>

Yun, J. H., Park, G. E., & Ki, H. K. (2021). Correlation between antibiotic consumption and the incidence of healthcare facility-onset *Clostridioides difficile* infection: a retrospective chart review and analysis. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, *10*(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s13756-021-00986-9>

VII. Annexes

bêta-lactamine	Puissance relative (référence: pénicilline G=100)
Céfazoline	294
Céfépime	160
Pénicilline G	100
Imipénème	71
Aztreonam	42
Ampiciline	21
Ceftazidime	17
Méropénem	16
Ceftriaxone	12
Pipéracilline	11
Cefotaxime	8,8
Cefoxitine	1,8

Tableau 1. Propriétés pro-convulsivantes de différentes β -lactamines comparées à la pénicilline G. *D'après Guilhaumou R. et al Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients. Critical Care 2019.*

β-lactamine	Concentration cible	CMI
Céfépime	5-35 µg/mL	1 µg/mL (ECOFF Entérobactérie)
Céfotaxime	25-60 µg/mL	4 µg/mL (ECOFF S. aureus)
Céftazidime	40-80 µg/mL	8 µg/mL (ECOFF P. aeruginosa)
Tazocilline	80-160 µg/mL	16 µg/mL (ECOFF P. aeruginosa)
Méropénème	8-16 µg/mL	2 µg/mL (ECOFF P. aeruginosa)

Tableau 2. Concentration cible en IVSE et CMI retenue probabiliste selon la β-lactamine. D'après Guilhaumou R. et al Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients. Critical Care 2019.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- **D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**
- **D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**
- **De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.**
- **En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Résumé

Les β -lactamines sont les antibiotiques les plus utilisés en soins intensifs. Pour garantir leur efficacité tout en évitant les effets indésirables graves, un suivi précis et précoce est nécessaire. Le suivi des β -lactamines est basé sur l'efficacité du traitement, son administration continue, l'apparition de signes cliniques de toxicité ainsi que sur la variabilité pharmacocinétique et la concentration sanguine du médicament. Des signes de neurotoxicité induite par les β -lactamines sont visibles au niveau du signal cérébral électroencéphalographique (EEG). Mais un lien entre concentrations d'antibiotique et modification quantitative de l'EEG pour un meilleur suivi reste cependant à investiguer.

Dans une étude prospective, multicentrique, comparative et non interventionnelle, après approbation du comité d'éthique local, nous avons étudié la relation entre le signal EEG de 61 patients en soins intensifs traités par perfusion continue de cinq β -lactamines (méro-pénème, pipéracilline, céfépime, céfotaxime, ceftazidime) avec les paramètres cliniques, biologiques et pharmacologiques des patients par méthode d'apprentissage machine. Les bandes thêta (4-8 Hz) et alpha (8-12 Hz) corrélaient avec le score SOFA (évaluation du degré de défaillance multiviscérale) des patients ainsi que la prise de benzodiazépines. La bande bêta 2 (18-25 Hz) permet de prédire la concentration sanguine des β -lactamines. Ceci constitue un marqueur neurophysiologique quantitatif jusqu'ici non investigué lors d'analyses classiques en EEG continu. Ce marqueur pourrait à terme permettre une optimisation du suivi du traitement par β -lactamines chez le patient de soins critiques.