

Diffusion des anti-infectieux dans le SNC

P Chavanet
Dijon, mars 2021

Infections bactériennes du système nerveux central

- Méningites communautaires

- pneumo, méningo, Strepto A, Haemophilus, Listeria

- Abscès (encéphalites)

- contiguïté= 50% otite/sinusite/dent
- hématogène= 30% multiple – EI/poumon /dent – SA/polymicrob.
- Trauma crane/neuroChir= 5-10% polymicrob.
- Cryptogénique = 10%

- Atteintes neuro-méningées « nosocomiales »

- Parfois associées à: cellulite, ostéite, endocardite, abcès péritonéal, pneumonie

Infections neuro-méningées

Diagnostic difficile

- Co-infection(s) déjà traitée(s)
 - Pneumonie
 - Urinaire
 - Septicémie
- Signes cliniques
- Prélèvements systématiques
- PL vs DVE
 - Hémorragie
 - « cell index »
 - Glucose, lactates
- Délai vs chirurgie/dispositif
- Environnement épidémiologique
 - Europe vs Asie
 - Pédiatrie vs adulte
 - Orientation(s) service(s)

Suspicion
Évocation

=> Tt présomptif

Documentation bactériologique 5-10%

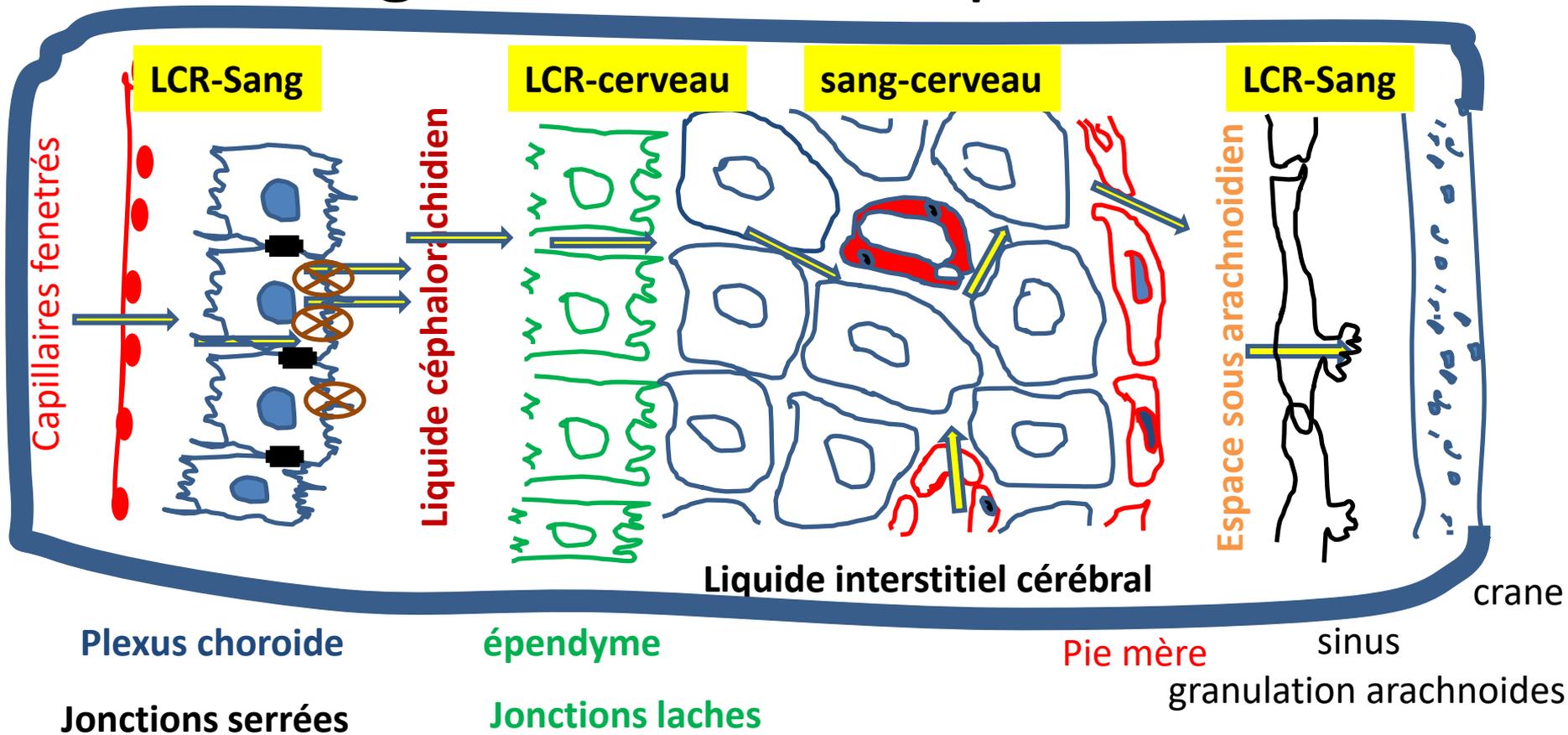
Gram +

- Staphylocoque coag- > coag+
méti-R > méti-S
- *Cutibacterium*
- *Corynebacterium*
- Strepto, Enterocoque....

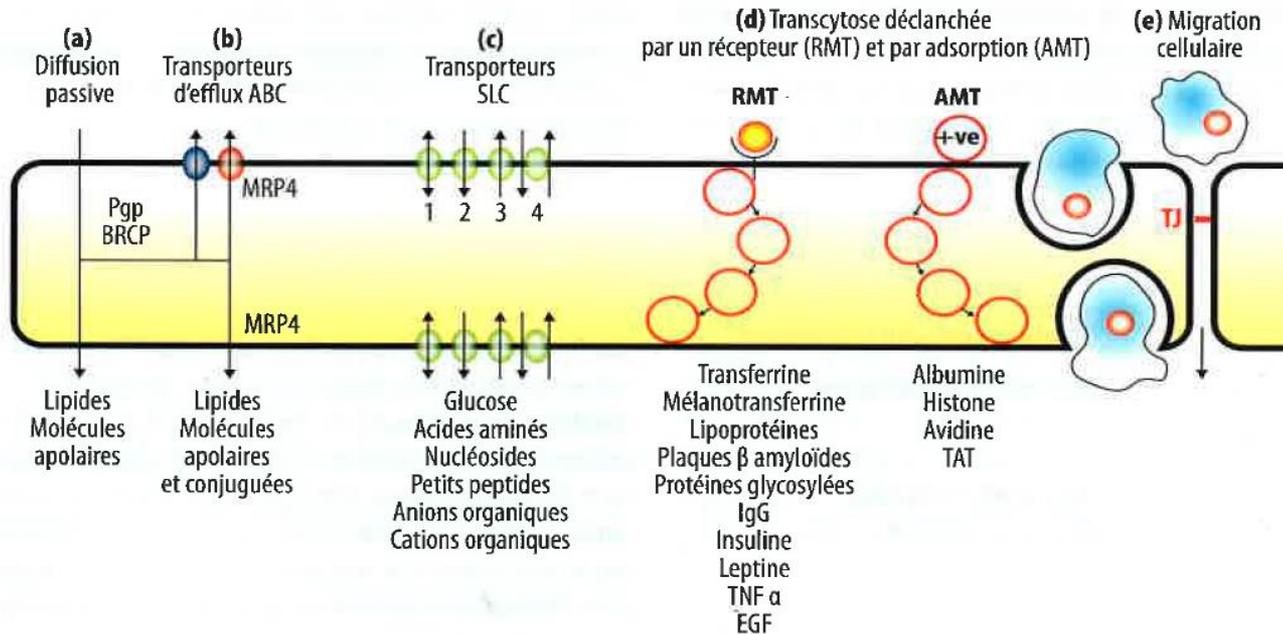
Gram -

- *Enterobacter cloacae* > *aerogenes*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *E coli*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Acinetobacter baumannii*

Vue globale des compartiments



Diffusion des antibiotiques dans le neuraxe



Efflux:

- Pgp: permeability glycoprotein
- BCRP: breast cancer resistance protein
- ABC: adenosine triphosphate-binding cassette

Influx:

- OATP: organic anion transporting polypeptides
- SLC: solute carriers

Transcytose via

- RMT receptor mediated transcytosis
- ou par adsorption AMT

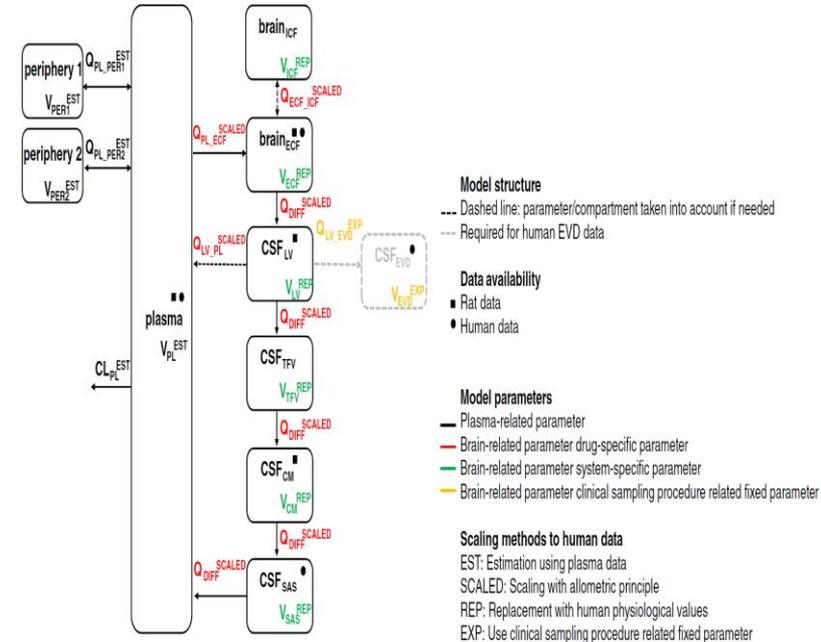
Bonsergent et al

Diffusion des anti-infectieux dans le système nerveux central
La Lettre de l'Infectiologue 2018, 33:188-93

Diffusion des antibiotiques dans le neuraxe

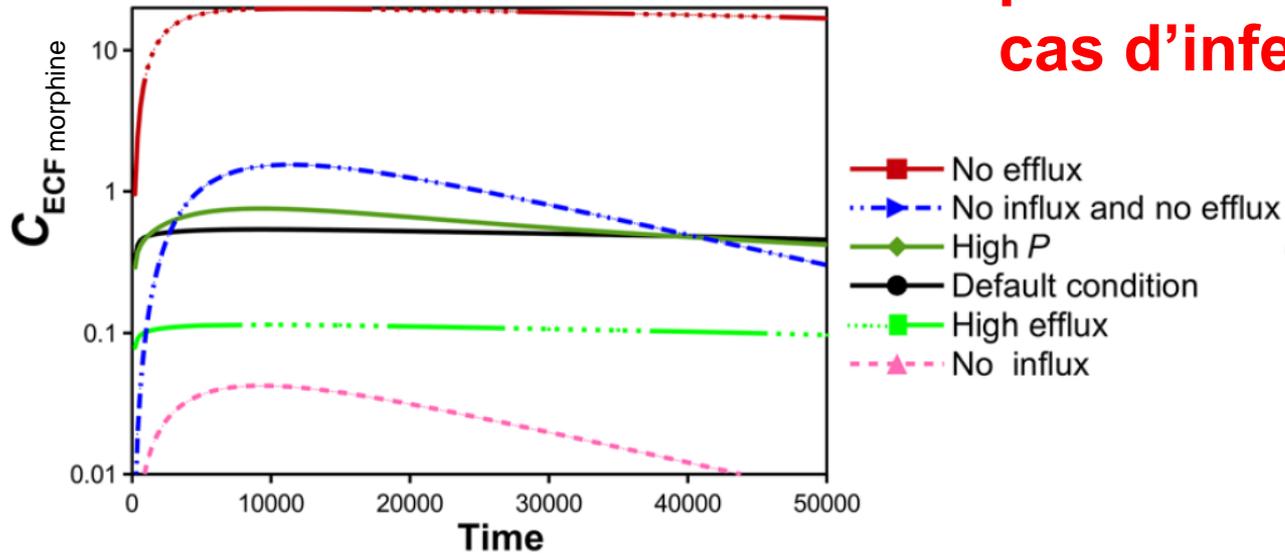
Facteurs favorisant la diffusion:

- État lésionnel
 - Inflammation, efrfraction
- Caractéristiques du médicament
 - Faible poids moléculaire
 - Pas d'ionisation
 - Faible fixation protéique
 - Substrat des transporteurs
 - Des « influx » (SLC)
 - Mais des « efflux » (PgP, BRCP, ABC)
 - Solubilité (hydro/lipophile)



Modèle PK dans l'unité névrauxique pathologique modélisée

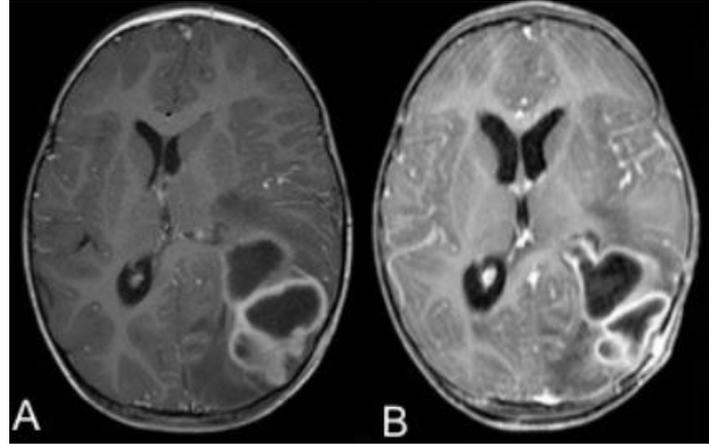
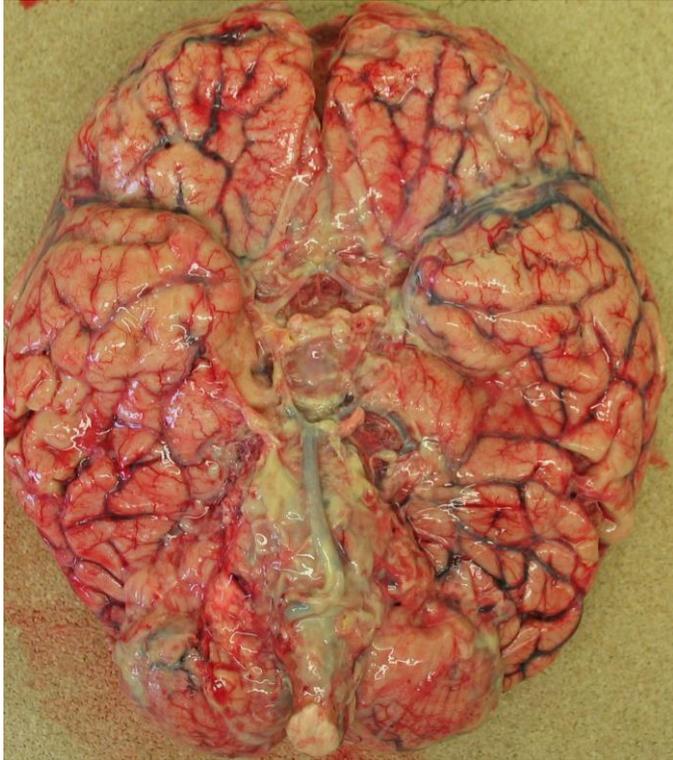
Médicaments « neurotropes »
Alzheimer
Sclérose en plaque
Sclérose latérale amyotrophique
Parkinson



**Ces modèles neuro-PK
peuvent-ils s'appliquer en
cas d'infection ?**

Neuro, anesthésie, douleur, toxico, cancéro...

Aspects macroscopiques



De l'eau et du cerveau



Le liquide
cérébro-spinal

Physiological parameter	Human value
Brain ECF volume	240 ml
Total CSF volume	140 ml
Brain ECF flow	0.2 ml/min \approx 300 ml/j
CSF flow	0.4 ml/min \approx 600 ml/j
Lateral ventricle volume	25 ml
Cisterna magna volume	7.5 ml
Subarachnoid space volume	90 ml

500 + 900

Poids cerveau 1400g

Débit sanguin cérébral (mL/100 g of brain/min) 50-60 (sans infection ni tr. hemodyn.)

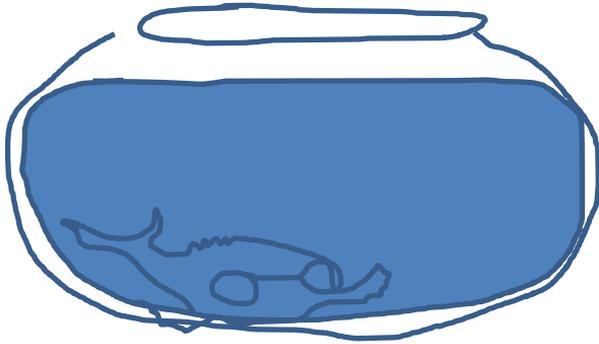
En temps de paix !

Surface des capillaires du cerveau
Pie mère 143 cm²/g (>200m²)

Diffusion passive des antibiotiques

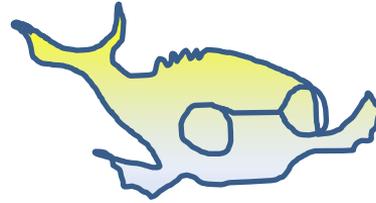
Dose – exposition

De l'eau



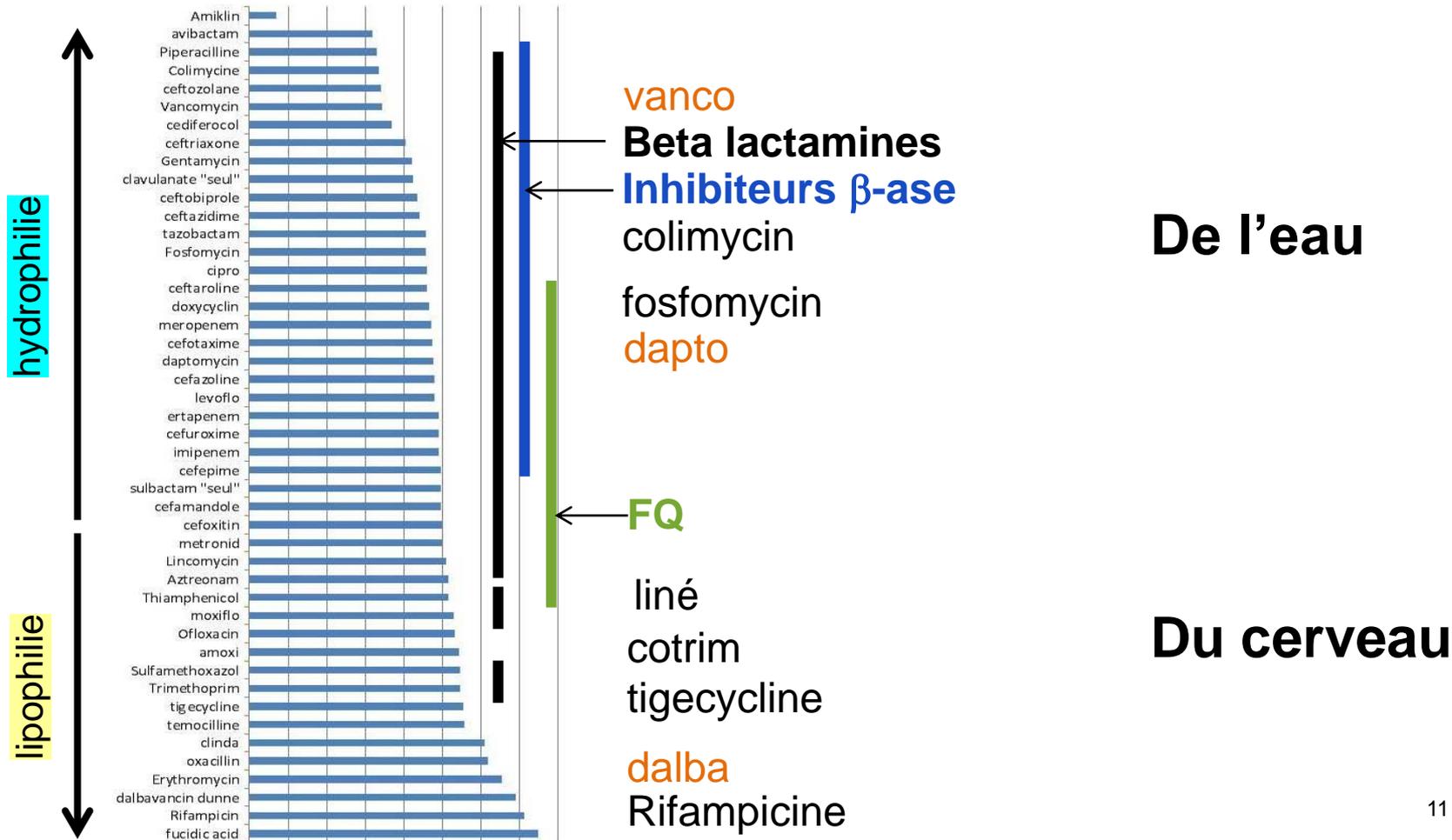
hydrophile

Du cerveau



lipophile

Simplification: diffusion passive - lipo/hydrophilie



possibilités vs concentrations des antibiotiques dans le LCR

concentration LCR (mg/l)

Amoxicilline	4-6
Pipé	0,5 - 8
Cefotaxime	0,8 - 18
Ceftriaxone	1 - 12
Ceftazidime	1 - 13
Cefépime	2 - 18
Ceftolozane	*
Tazo	0,1 - 1,4
Sulbactam	0,9 - 5,5
A clav.	0 – 0,25
Avibactam	*
Aztréonam	0,5-30
Imipenem	0,5 - 8
Meropenem	0,3 – 10

concentration LCR (mg/l)

Vancomycine	2-12
Dapto	0,4
Fosfomycine	15 – 30
Colimycine	< 0,000083
Doxy/mino/Tige	0,015 – 0,025
Rifampicine	0,2 – 2
Line	4-6

Concentrations « LCR » faibles

Concentrations cérébrales ?

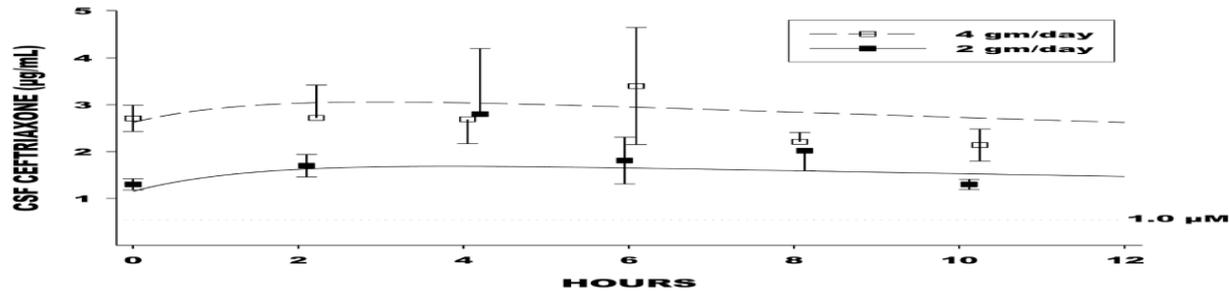
Phenicolés, sulfamides, metronidazole, clinda,??

Les concentrations des antibiotiques dans le LCR suivent celles du serum

$$C_{\text{lcr}} < C_{\text{serum}}$$

=> « fortes posologies systémiques »

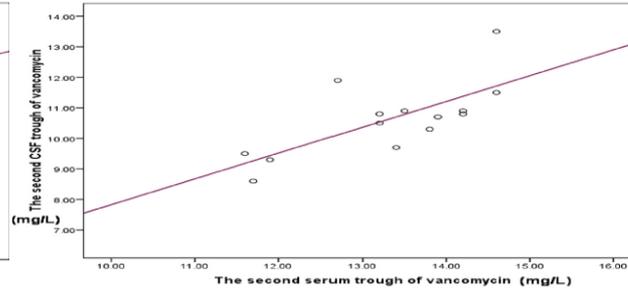
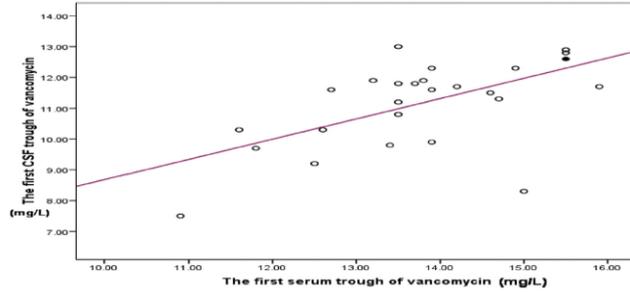
Toxicité neurologique: péni,
imipenem, cefepime, FQ,...



Ceftriaxone 2g vs 4g

Zhao et al *J Clin Pharmacol* 2015 October 01

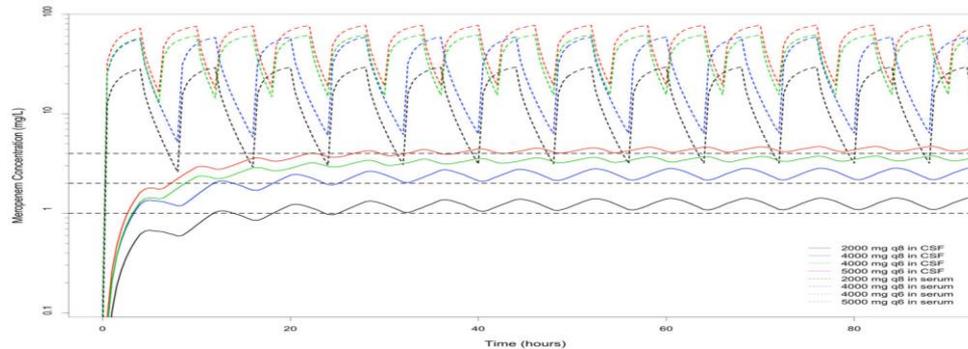
2g x 2
2g x 1



Vanco

15mg/kg puis 30mg/Kg/24h en 2 perfusions

Shervin Shokouhi
Determination of vancomycin trough level in serum and cerebrospinal fluid of patients with acute community-acquired meningitis: A prospective study
Journal of Infection (2014) 69, 424e429

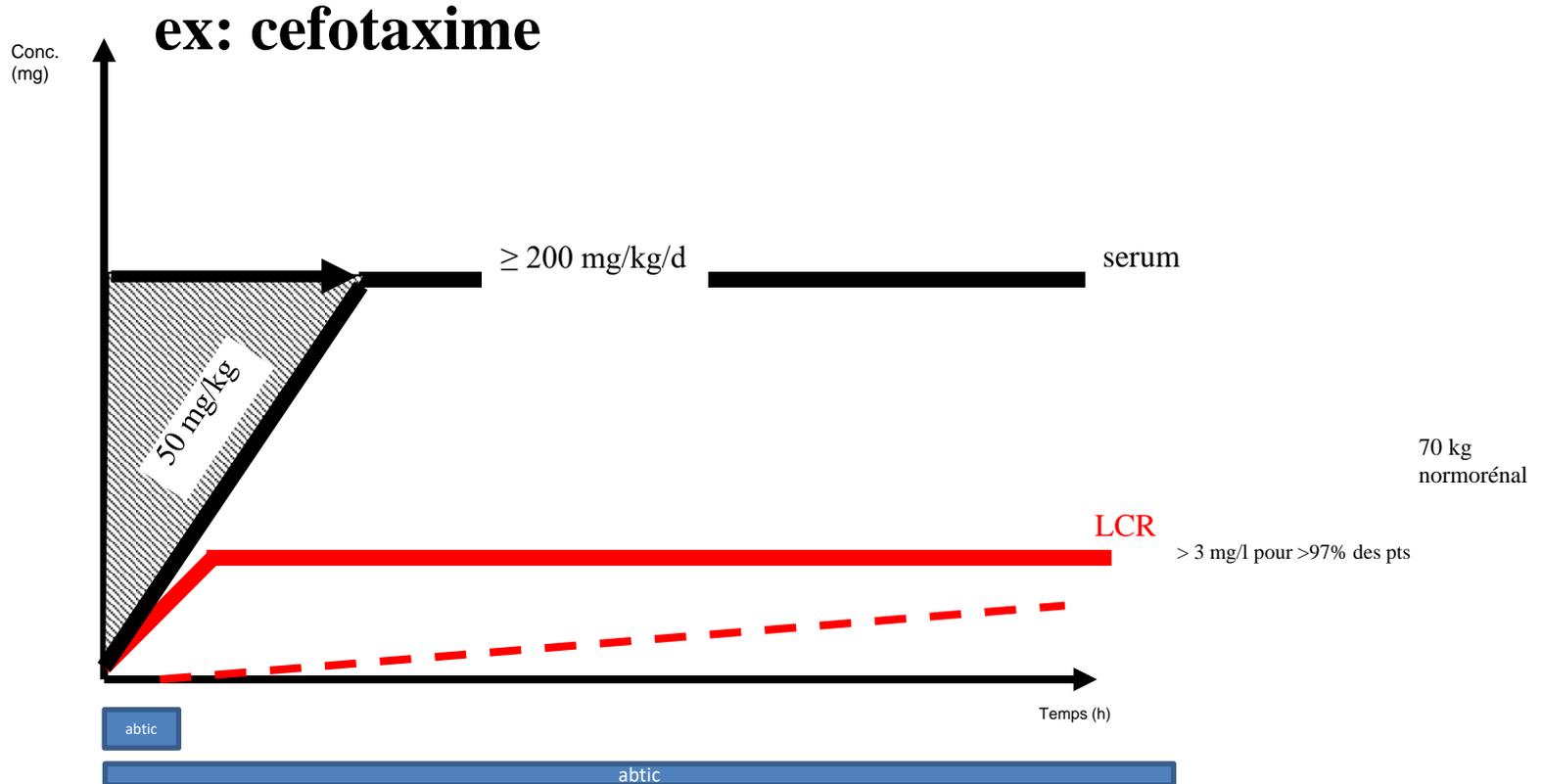


Mero: simulations

Blassmann et al. *Critical Care* (2016) 20:343

Fig. 2 Comparison of different dosing regimens as prolonged infusions over 4 h using the pharmacokinetics model. Median time course of meropenem concentrations simulated in serum and cerebrospinal fluid (CSF) over 4 days. Targeted meropenem trough concentrations in CSF were 1 mg/L, 2 mg/L and 4 mg/L

Pour les β -lactamines et la vanco, une dose de charge puis idéalement une perfusion continue sont nécessaires



Les reco. « méningites »

Céfotaxime : dose de charge 50 mg/kg puis 300 mg/kg/jour IV en 4 perf ou en continue

Ceftriaxone : dose de charge 50 mg/kg puis 100 mg/kg/jour IV en 1 ou 2 perfusions

Amoxicilline 200 mg/kg/jour IV en 4 à 6 perfusions

Vancomycine : charge de 30 mg/kg en 1h puis 40-60 mg/kg en continu

Rifampicine : adulte 600 mg/j en 2 perfusions

Méropénème : adulte 6 g en 3 perfusions

Triméthoprime-sulfaméthoxazole : TMP 10-20 mg/kg/j en 4 perfusions

« time is brain » impact « délai antibiothérapie – mortalité »

‘...increase in mortality of 12.6% per hour of delay...’

