



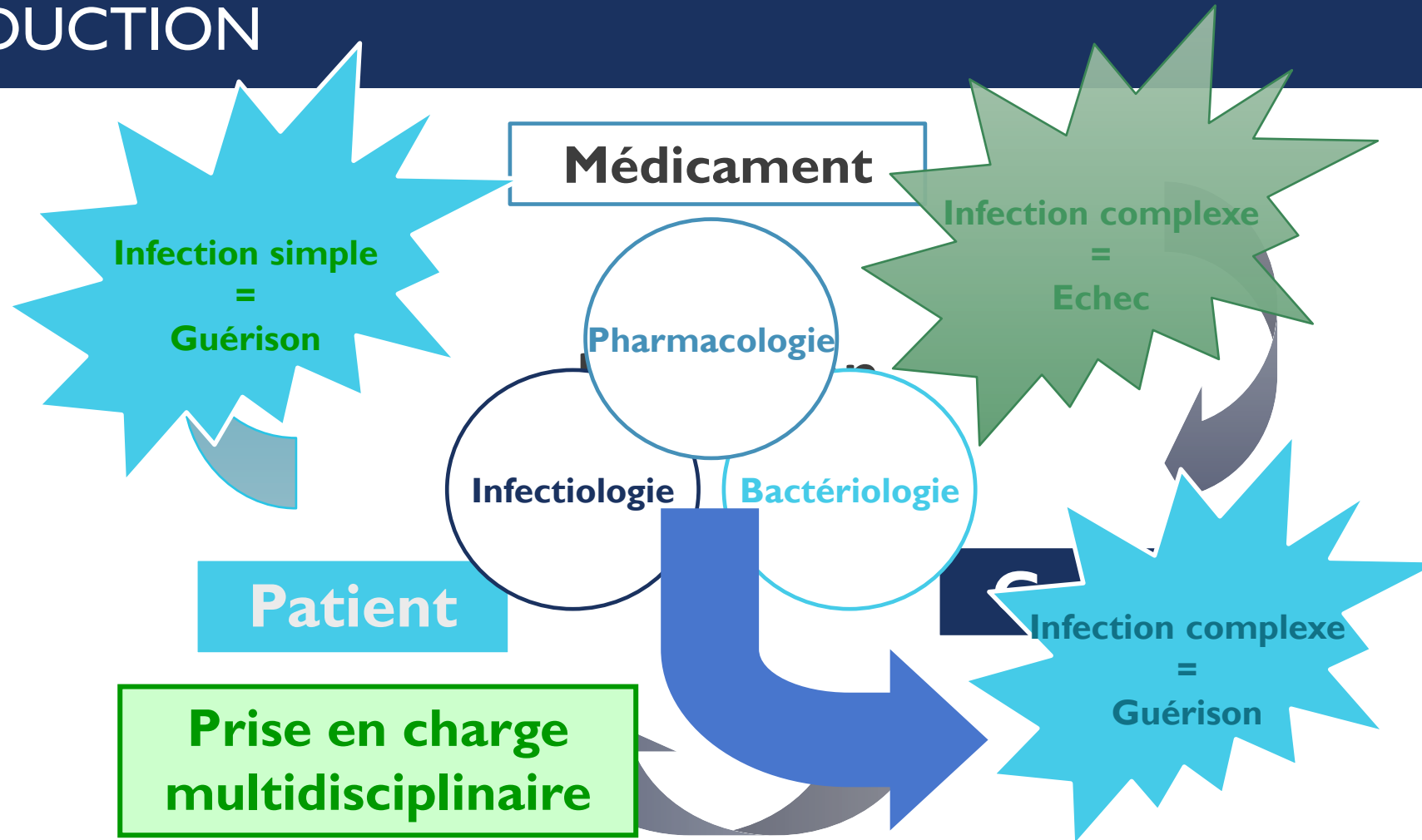
PHARMACOLOGIE DES ANTI-INFECTIEUX ET SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

FLORIAN LEMAITRE

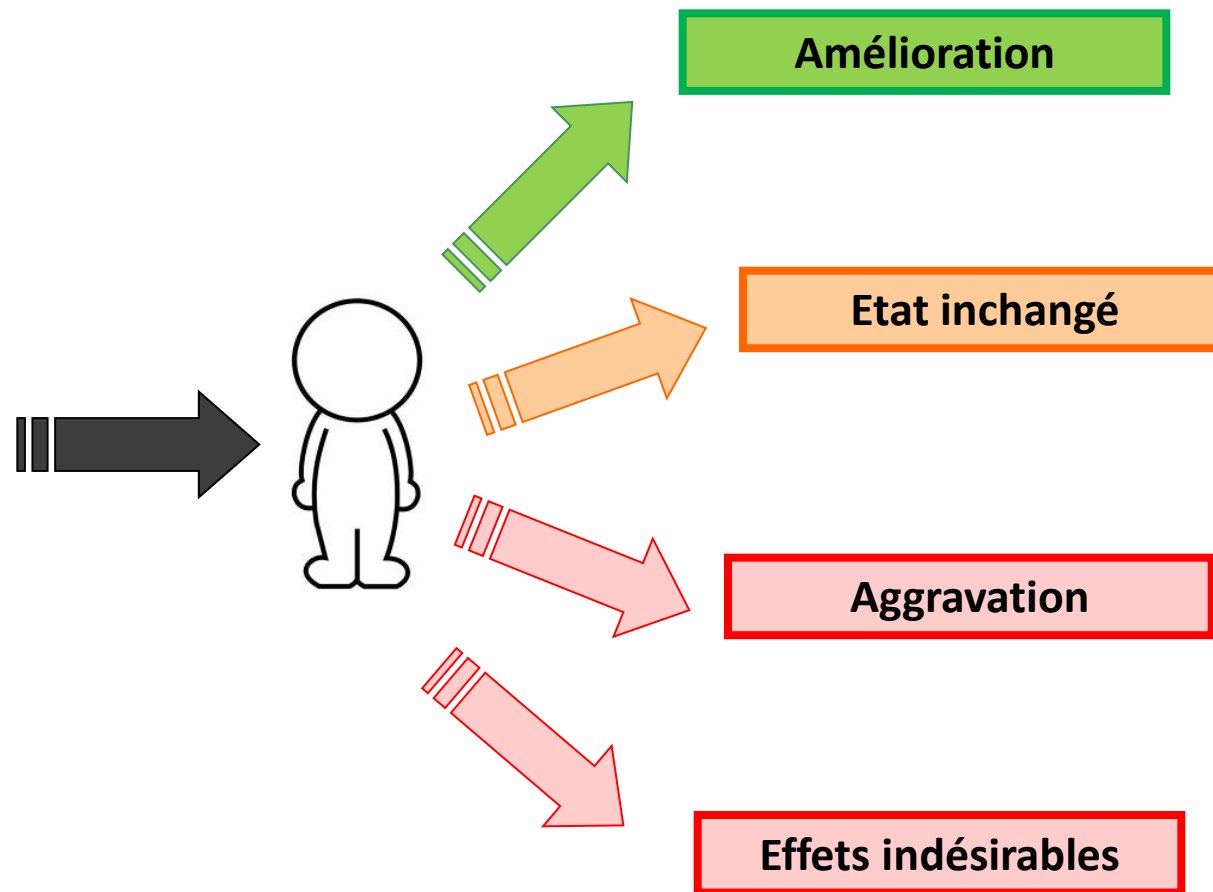
MCU-PH PHARMACOLOGIE CHU DE RENNES / UNIVERSITÉ RENNES / IRSET UMR_S 1085



INTRODUCTION



INTRODUCTION



AMM ?

ansm

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Trouble
absorption

Interaction
Médic.

Diffusion
molécule

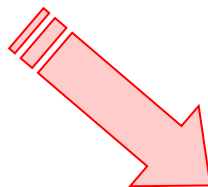
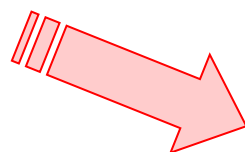
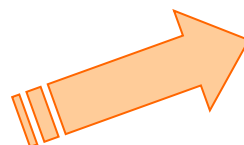
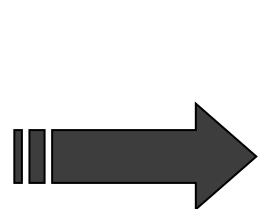
Altération
Volume
Distribution

Altération
Clairance

Etat inchangé

Aggravation

Effets indésirables

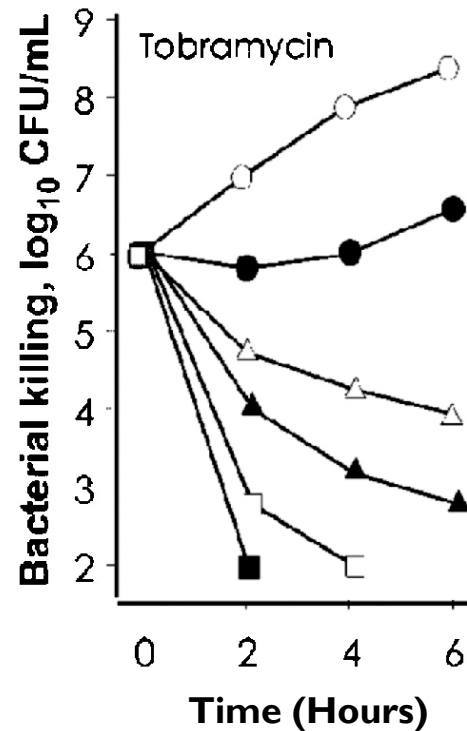


INTRODUCTION

- Le monde se divise en deux catégories....
- Les anti-infectieux temps- et concentrations-dépendants

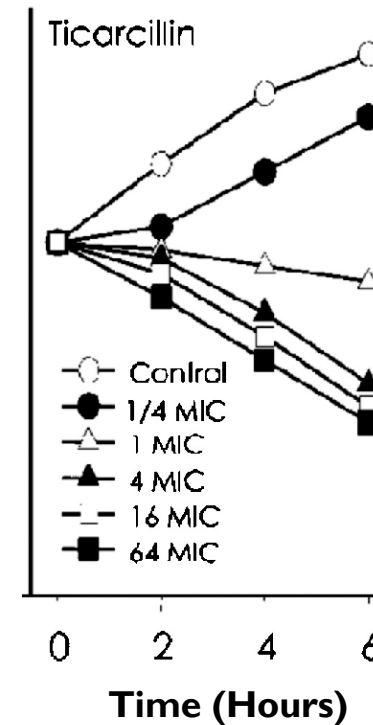


INTRODUCTION



+ Concentration $\uparrow$, plus
l'éradication micro-organisme $\uparrow$

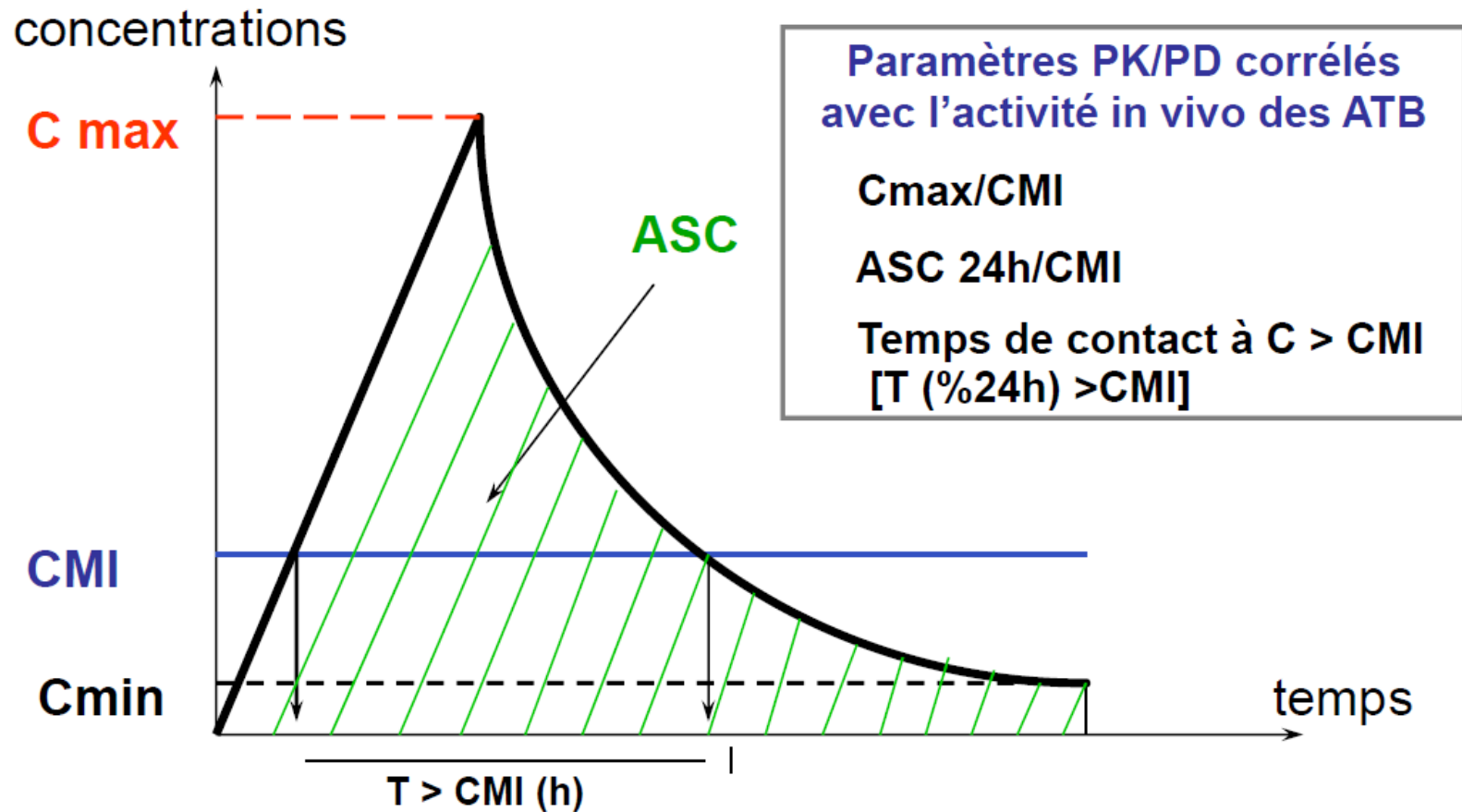
Anti-infectieux Concentration-Dépendants



Pas $\uparrow$ éradication micro-organisme
avec l' $\uparrow$ de la concentration

Anti-infectieux Temps-Dépendants

INTRODUCTION



INTRODUCTION

Anti-infectieux Concentration-Dépendants



Aminosides

Fluoroquinolones

Amphotericine B



C_{max}/C_{MI}

Anti-infectieux Temps-Dépendants



Bétalactamines

Glycopeptides

Flucytosine

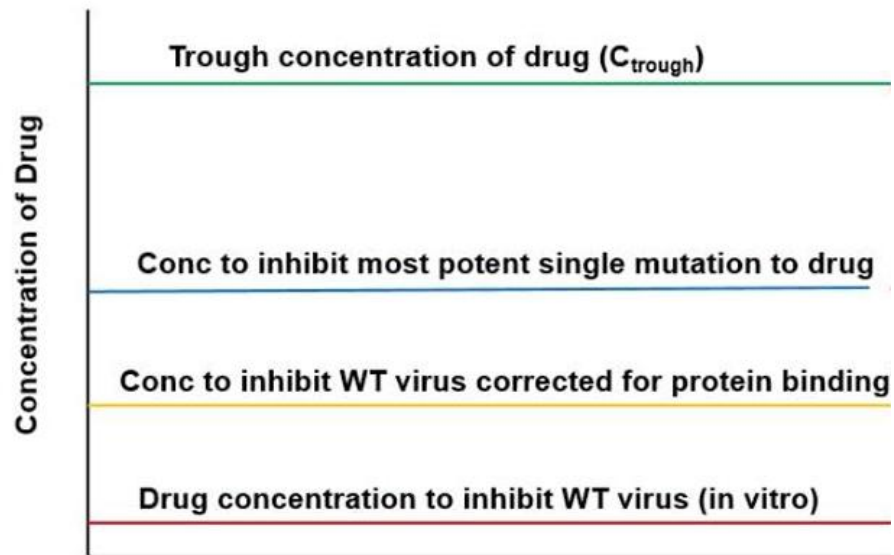


T>C_{MI}

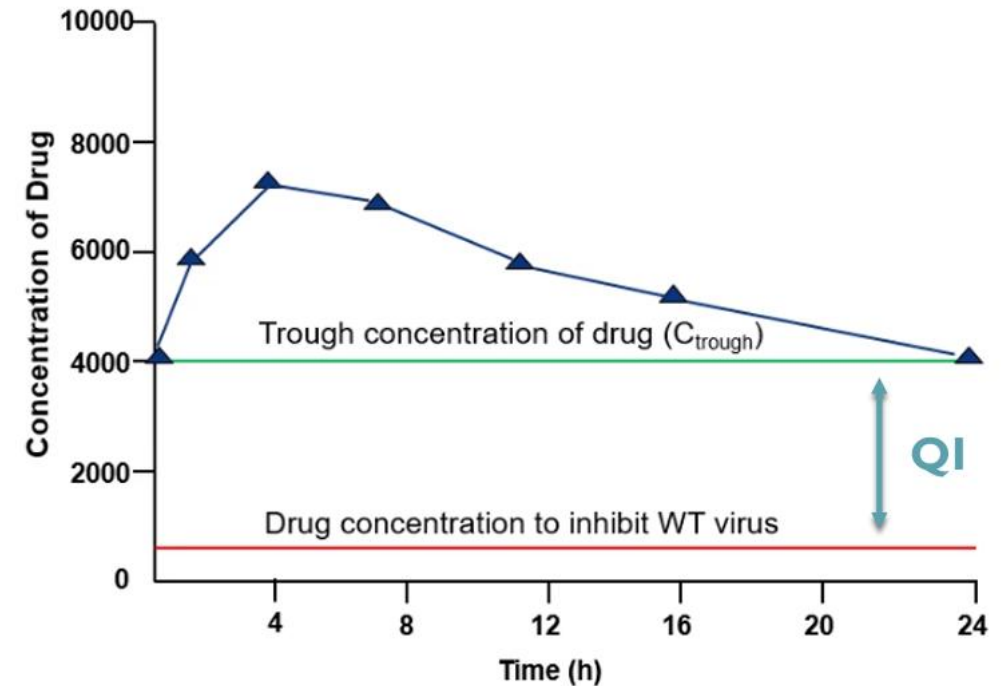


AUC/C_{MI}

INTRODUCTION : LES ANTIVIRAUX



Antiviraux à forte
barrière génétique



QI = Quotient inhibiteur – Rapport entre la concentration résiduelle (C_{min}) d'un antiviral et la concentration inhibitrice (50/90) ajustée aux protéines plasmatiques

Pour le SNC = C_{min} = concentration libre puisque pas protéines

INFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

- Méningite : mortalité intra-hospitalière 11%, mortalité globale jusqu'à 21% et séquelles jusqu'à 39%^{1,2}
- Traitement anti-infectieux rapide, large, agressive
- Diffusion dans le SNC ?
- Principes de traitement:
 - Anti-infectieux bactéricides
 - Dose (dose?) importante -> CONCENTRATION
 - Marge thérapeutique large : profil sécurité favorable
- Plan
 - Diffusion (BHE, Pourcentage vs concentration, Transport, Profil PK, Variabilité)
 - Exemples de classes thérapeutiques

DIFFUSION DANS LE SNC

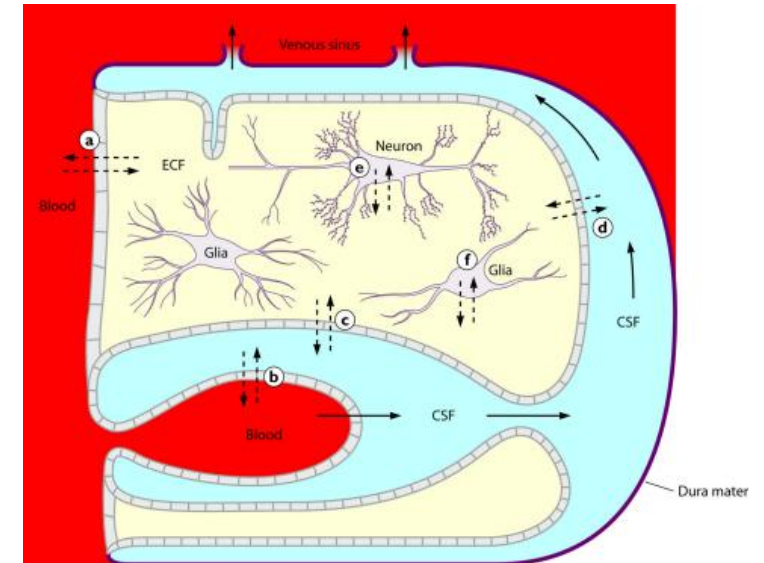
BHE: Protection tissu cérébral des xénobiotiques



- Liposolubilité
- Faible poids moléculaire
- Inflammation

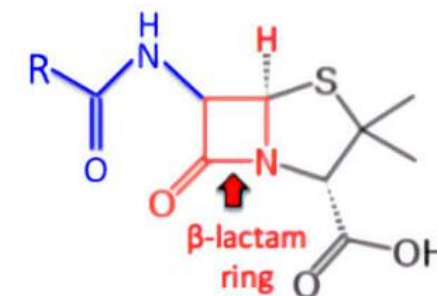


- Forte liaison protéique
- Ionisation
- Substrat pompes efflux
- Corticoïdes



DIFFUSION DANS LE SNC

- Poids moléculaire inférieur à 800 daltons (exclu Vancomycine, Caspofungine...)
- Lipophilie (Log P, Vd -> Fluoroquinolones, Linézolide, Posaconazole...)
- Anti-infectieux hydrophiles diffusent peu (Béta-lactamines, aminosides)
- Liaison protéine plasmatique
- Transporteurs médicaments (OAT, ABC)
- Inflammation : altération BHE, expression P-gp



	Liaison prot (%)	% pénétration
<i>β-lactames</i>		
Pénicilline G	55	8
Ampicilline	17	4–65
Céfotaxime	35	4–55
Ceftazidime	17	14–45
Ceftriaxone	90	1,5–7
Méropénème	2	11
Aztréonam	30–60	17

Diffusion dans le SNC : Caractéristiques physico-chimiques et liaison aux PP

Antifongique	Liaison aux protéines plasmatiques (%)		Log(P)	Masse moléculaire (g/mole)
Amphotéricine B		> 90	 1,4	 924
Flucytosine		30	-0,9	129
Caspofungine		> 90	0,3	 1093
Itraconazole		> 90	 5,7	706
Fluconazole		10	0,4	306
Voriconazole		60	 1,5	349
Posaconazole		> 90	 4,6	701
Isavuconazole		> 90	 3,5	437

Short Communication

Low penetration of caspofungin into cerebrospinal fluid following intravenous administration of standard doses

Volker Strenger ^{a,*}, Fedja Farowski ^b, Carsten Müller ^c, Nora Hofer ^a, Hans Jürgen Dornbusch ^a, Daniela Sperl ^a, Herwig Lackner ^a, Martin Benesch ^a, Christian Urban ^a



Table 1
Details of patient characteristics, caspofungin (CAS) administration, and CAS concentrations in cerebrospinal fluid (CSF) and serum.

Patient	Specimen	Sex	Age (years)	Underlying disease	Interval ^a (h)	Dose	Indication for CAS	Preceding CAS infusions ^b	CAS concentration (µg/mL)	
									CSF	Serum
1	A	M	2.4	AML	20.8	50 mg/m ²	Empirical therapy	2	<LLOQ	7.4
2	A	M	9.3	ALL	23.3	50 mg/m ²	Empirical therapy	15	<LLOQ	5.1
3	A	M	14.2	ic GCT	3.0	35 mg/m ²	Empirical therapy	22	<LLOQ	9.4
3	B	M	14.2	ic GCT	24.0	35 mg/m ²	Empirical therapy	28	<LLOQ	7.7
4	A	M	8.2	ALL	23.8	50 mg/m ²	Empirical therapy	8	<LLOQ	2.3
5	A	F	7.5	AML	6.8	50 mg/m ²	Empirical therapy	5	<LLOQ	19.4
6	A	M	3.3	ALL	41.5	35 mg/m ²	Prophylaxis	14 ^c	<LLOQ	0.6
7	A	M	1.0	ALL	18.3	50 mg/m ²	Prophylaxis	27	<LLOQ	20.3
8	A	F	14.0	AML	48.0	50 mg	Prophylaxis	12 ^c	<LLOQ	2.7
8	B	F	14.0	AML	20.5	50 mg	Prophylaxis	17	<LLOQ	7.4
9	A	F	11.0	AML	3.5	70 mg	Empirical therapy	1	0.3	0.7
10	A	M	8.6	AML	46.0	35 mg/m ²	Prophylaxis	5 ^c	<LLOQ	n.d.
10	B	M	8.6	AML	24.0	35 mg/m ²	Empirical therapy	8	0.09	6.5

AML, acute myeloid leukaemia; ALL, acute lymphoblastic leukaemia; ic GCT, intracranial germ cell tumour; LLOQ, lower limit of quantitation; n.d., not done.

^a Interval between administration and specimen collection.

^b Prior to specimen collection.

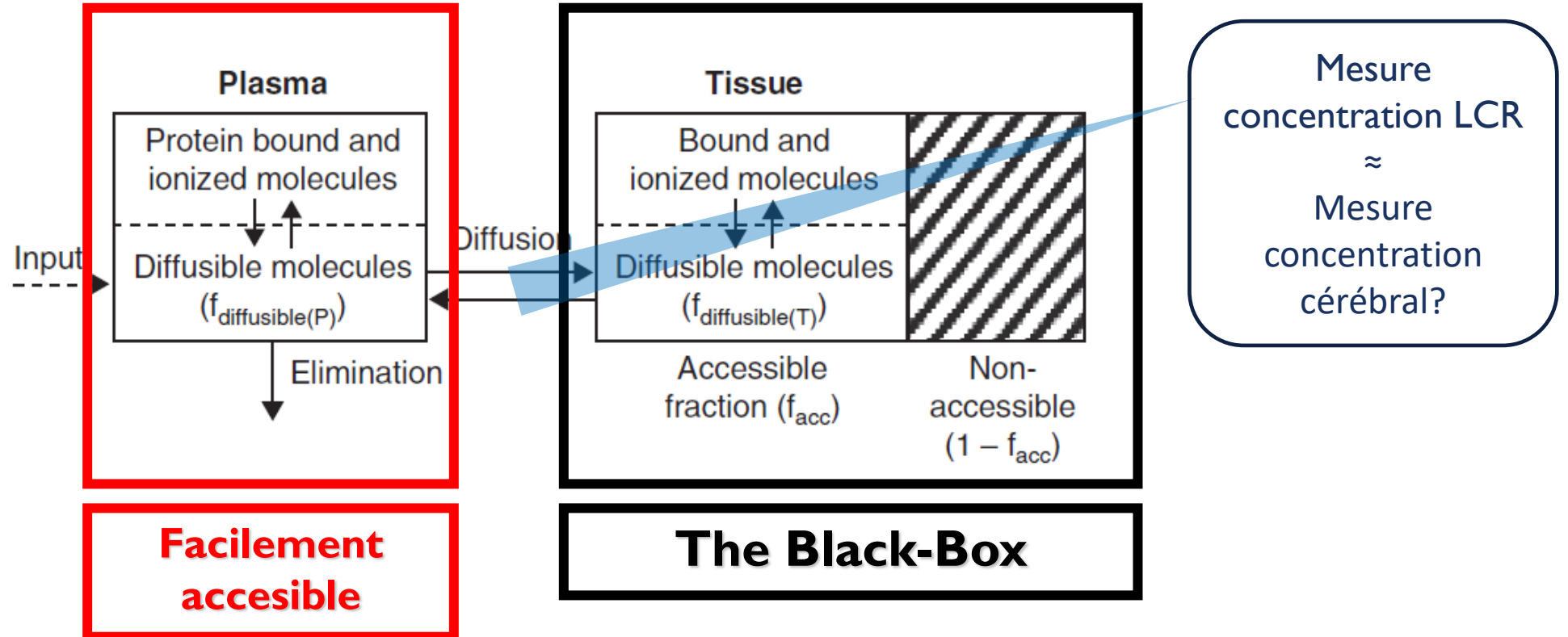
^c Every other day.

LLOQ=0.084 µg/ml

(concentration la plus basse validée pour cette technique analytique)

DIFFUSION DANS LE SNC

- Concentration dans le SNC : c'est compliqué...



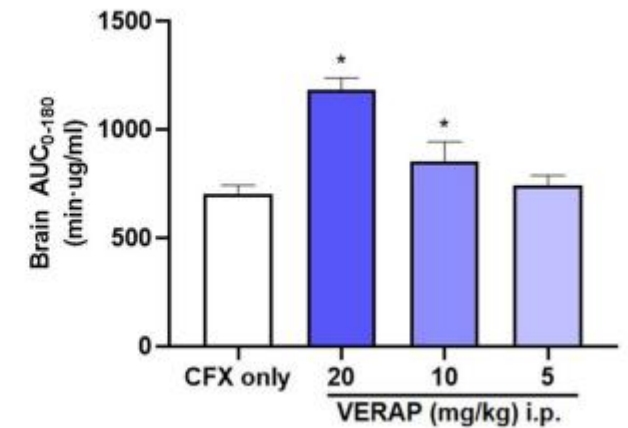
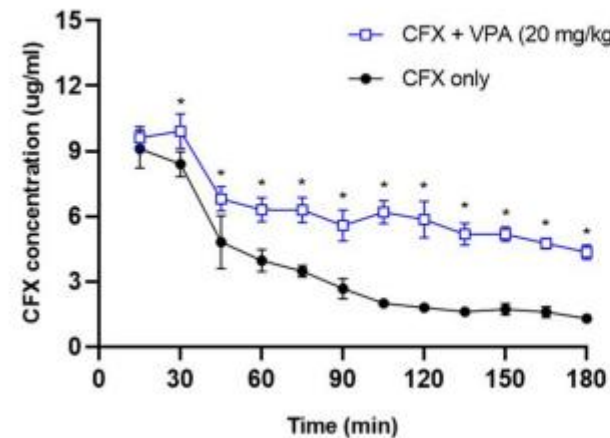
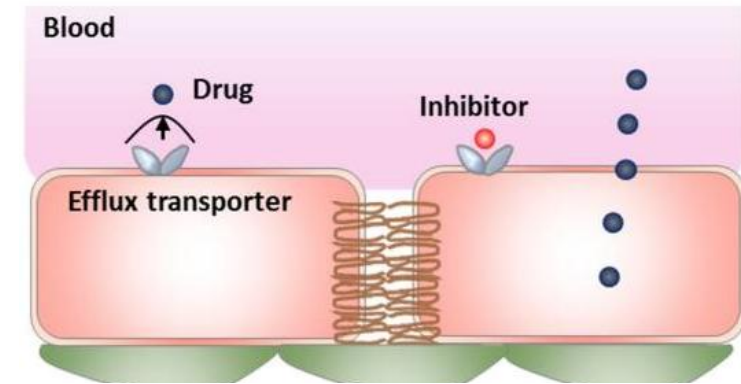
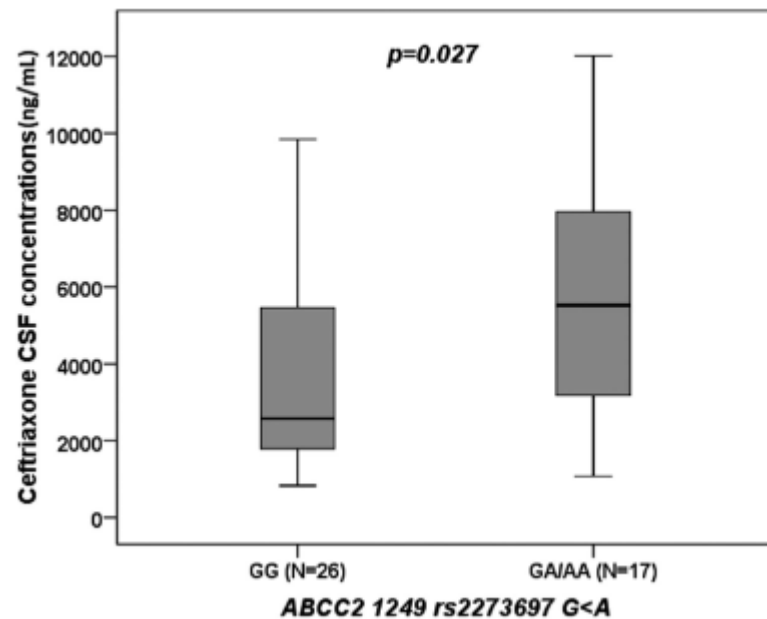
DIFFUSION DANS LE SNC

- Concentration dans le LCR : le meilleur marqueur de substitution?
- Au plus proche du tissu / concentration extracellulaire cérébrale
- Accessible (PL / Dérivation)
- Dynamique (20-30 mL/h)
- Transport actif -> déséquilibre vs concentration tissu
- Profils pharmacocinétiques différents (LCR vs Plasma)

DIFFUSION DANS LE SNC

- Concentration dans le LCR : Rôle du transport actif

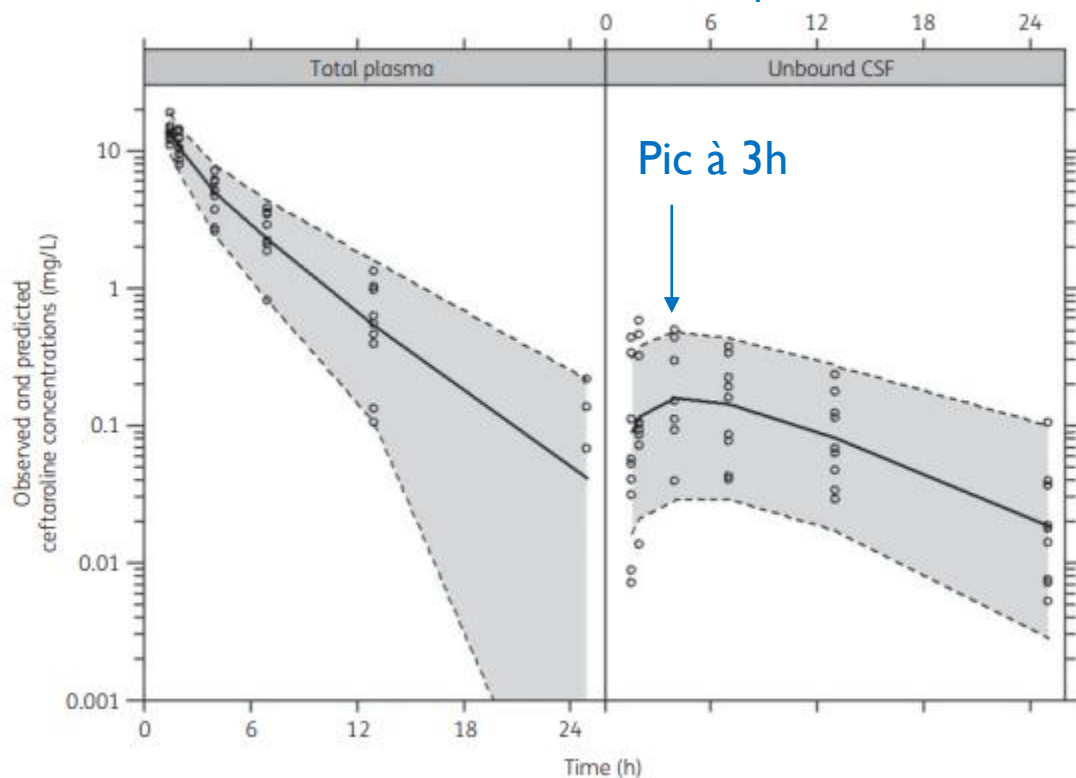
Patients infection SNC - PL (I-4,5 h)



DIFFUSION DANS LE SNC

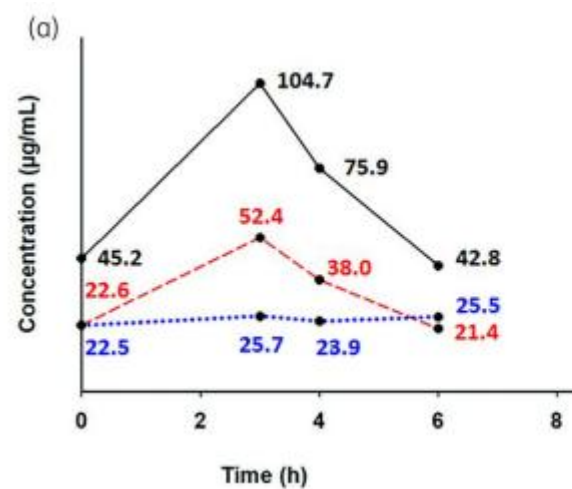
■ Concentration dans le LCR : Profils pharmacocinétiques

Ceftaroline dose unique

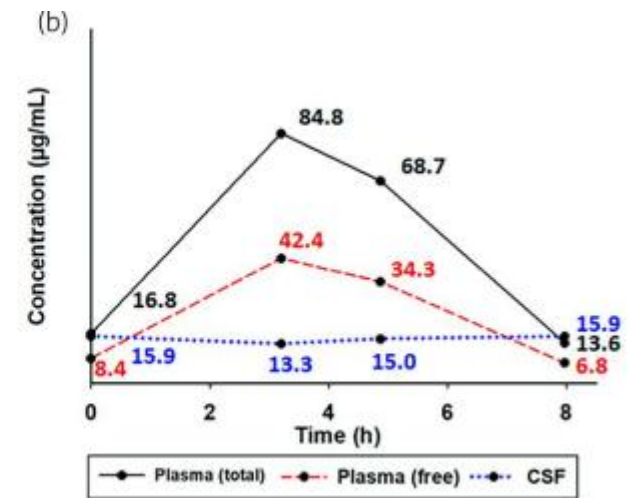


Cefiderocol 2g/6h et 2g/8h

2g/6h à J19

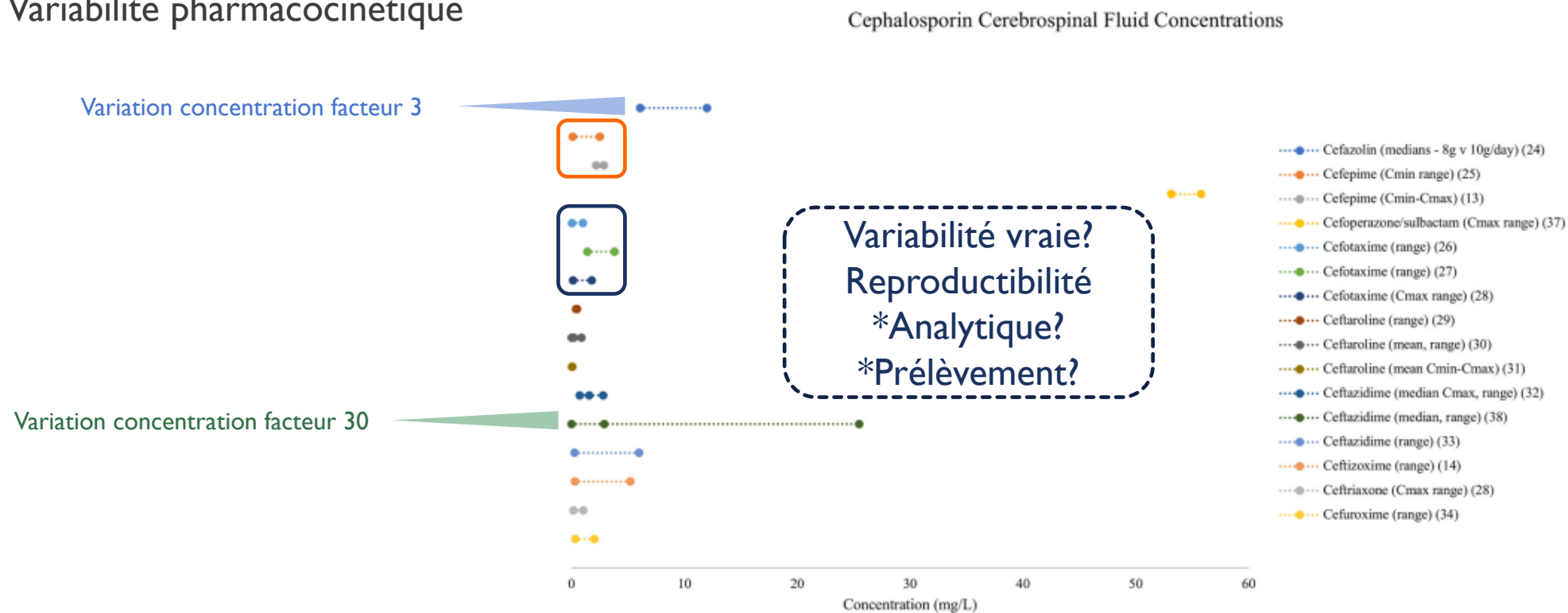


2g/8h à J24



DIFFUSION DANS LE SNC

■ Variabilité pharmacocinétique



DIFFUSION DANS LE SNC

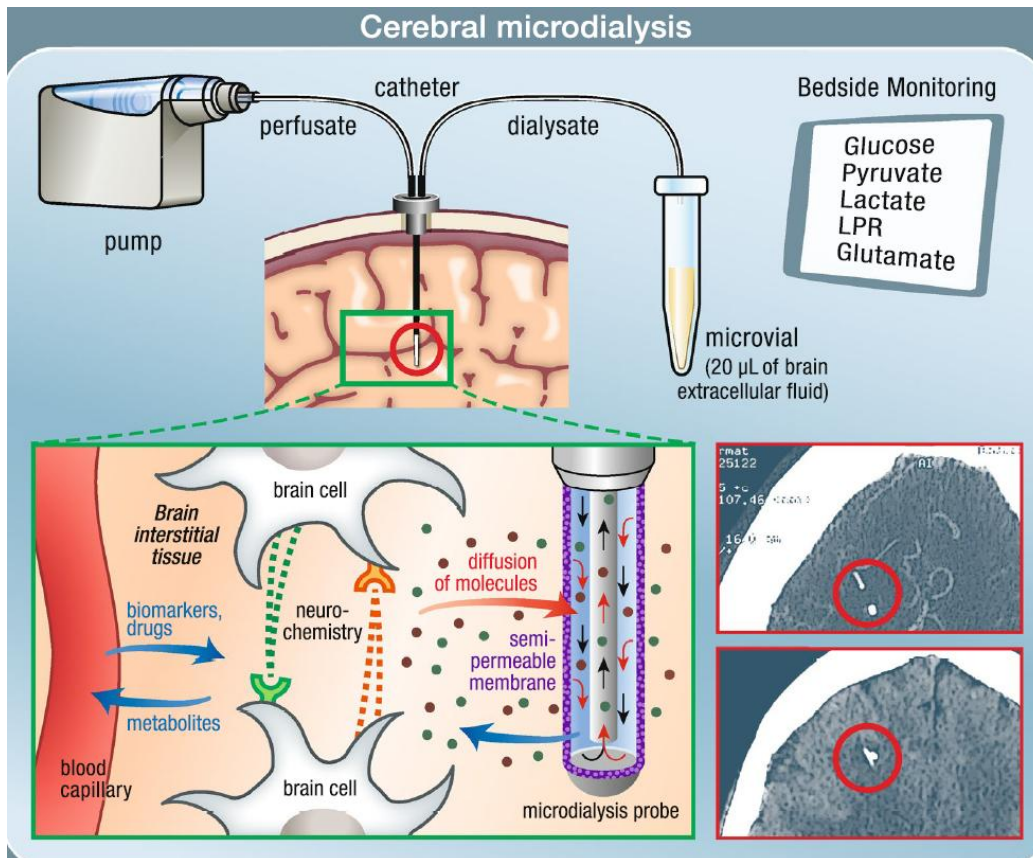
- Pourcentage diffusion vs concentration

Antibiotiques	CMI typiques des germes sensibles responsables d'infections du SNC ^{b,c} [mg/L]								
	S.p	H.i	N.m	S.a	L.m	E.c.	P.a	B.f	B.B.
Céfotaxime	0,01	0,06		2		0,12	16		0,06
Vancomycine	0,5			1					

Antibiotiques	Posologie		Paramètres pharmacocinétiques sériques	
	Dose journalière	Intervalle (h)	% pénétration	Conc. LCR (mg/L)
<i>β-lactames</i>				
Pénicilline G	24 10 ⁶ U	4	8	0,8–10
Ampicilline	12 g	4	4–65	0,3–38
Céfotaxime	8–12 g	4–6	4–55	1–83
Méropénème	6 g	8	11	1–32
Aztréonam	6–8 g	6–8	17	2–28
<i>Glycopeptides</i>				
Vancomycine	2–3 g ^d	8–12	0–22	0,1–5
<i>Oxazolidinones</i>				
Linézolide	600 mg	12	80	6
<i>Aminoglycosides</i>				
Gentamicine	3–5 mg/kg	24	0–2,5	0–3
Amikacine	15–mg/kg	24	20–34	0,4–6
<i>Sulfamidés</i>				
Sulfaméthoxazole/triméthoprim	10–20 mg/kg	6–12	0,5/0,3–93/19	50–150
<i>Ansamycines</i>				
Rifampicine	600 mg	24	4–21	0,3–5
<i>Tétracyclines</i>				
Doxycycline	100 mg	12	13–26	0,6–8,6
<i>Fluoroquinolones</i>				
Ciprofloxacine	800 mg	12	26–37	0,4–3
Évofloxacine	500 mg	12	16	
Moxifloxacine	400 mg	24		3–4
<i>Nitroimidazoles</i>				
Métronidazole	30 mg/kg	6	42–90	6–27

DIFFUSION DANS LE SNC

■ Concentration cérébrale : microdialyse



DIFFUSION DANS LE SNC

■ Et sans accès au LCR ?

Assurer une exposition plasmatique optimale !

Suivi thérapeutique pharmacologique
+++

Table 2 Target trough total (Cmin) or free (fCmin) plasma concentration following intermittent administration and target total (Css) or free (fCss) steady-state plasma concentration following continuous administration for the main beta-lactam antibiotics

	Free fraction (%)	Recommended target concentrations [#]		MIC threshold [£] [130]	Ref.
		Documented infection	Non-documented infection		
Amoxicillin	≈ 80%	fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin or Ccss < 80 mg/L	Cmin 40–80* mg/L [§] Ccss 40–80 mg/L	8 mg/L (ECOFF <i>E. coli</i>)	[131]
Cefazolin	≈ 15–20%	fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin or Ccss < 80 mg/L	Cmin 40–80 mg/L [§] Ccss 40–80 mg/L	2 mg/L (ECOFF <i>S. aureus</i>)	[132]
Cefepime	80%	fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin < 20 mg/L Ccss < 35 mg/L	Cmin 5–20 mg/L Ccss 5–35 mg/L	1 mg/L (<i>Enterobacteriaceae</i>) ^{§§}	[21, 72, 73]
Cefotaxime	≈ 60–80%	fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin or Ccss < 60 mg/L	Cmin 25–60 mg/L Ccss 25–60 mg/L	4 mg/L (ECOFF <i>S. aureus</i>)	[133]
Ceftazidime	≈ 90%	fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin or Ccss < 80 mg/L	Cmin 35–80 mg/L [§] Ccss 35–80 mg/L	8 mg/L (ECOFF <i>P. aeruginosa</i>)	[77]
Ceftriaxone	≈ 10%	fCmin ≥ 4× MIC Cmin < 100 mg/L	Cmin 20–100 mg/L	0.5 mg/L (ECOFF <i>E. cloacae</i>)	[129]
Cloxacillin	≈ 10%	fCmin or fCss ≥ 4× MIC Cmin ou Ccss < 50 mg/L	Cmin 20–50 mg/L [§] Ccss 20–50 mg/L	0.5 mg/L (ECOFF <i>S. aureus</i>)	[131]
Ertapenem	≈ 10%	fCmin ou fCss ≥ 4× MIC Cmin < 10 mg/L	Cmin 5–10 mg/L	0.125 mg/L (<i>H. influenzae</i>) ^{§§§}	[117, 134]
Imipenem	≈ 80%	fCmin ≥ 4× MIC Cmin < 5 mg/L	Cmin 2.5–5 mg/L	0.5 mg/L (ECOFF <i>E. coli</i>)	[135]
Meropenem	≈ 100%	fCmin ou fCss ≥ 4× MIC Cmin ou Ccss < 16 mg/L	Cmin 8–16 mg/L [§] Ccss 8–16 mg/L	2 mg/L (ECOFF <i>P. aeruginosa</i>)	[136]
Piperacillin	≈ 80%	fCmin ou fCss ≥ 4× MIC Ccss < 160 mg/L	Ccss 80–160 mg/L	16 mg/L (ECOFF <i>P. aeruginosa</i>)	[75]

EN PRATIQUE – CONCLUSION I

- Optimiser les modalités d'administration : dose de charge, perfusion continue pour les anti-infectieux temps-dépendants...
- Les mêmes objectifs PK/PD s'appliquent au niveau du LCR (e.g $T > MIC$ voire idéalement $T > 4 \times MIC$ pour les bêta-lactamines, QI pour les antiviraux...)
- Mesurer les concentrations plasmatiques et dans le LCR permet d'évaluer la diffusion de l'anti-infectieux
- Disposer d'une méthode de dosage spécifique au LCR (à défaut s'assurer de l'absence d'effet matrice)

CONCLUSION

- Caractéristiques physico-chimiques : diffusion SNC
- Avantage Fluoroquinolones, Linézolide, Métronidazole, Fluconazole, Voriconazole...
- Mais intégrer la démarche PK/PD pour l'interprétation
- Raisonner en concentration ou exposition plutôt qu'en % de diffusion
- Optimiser les modalités d'administration
- STP basé sur mesure de concentrations LCR
- STP basé sur mesure de concentrations plasmatiques -> objectifs maximalistes