

Pharmacocinétique des anti-infectieux dans le SNC

Prof. Pierre Tattevin ^{1,2}

- ¹ Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale – CHU Pontchaillou, Rennes
 - ² European Study Group of Infections in the Brain (ESGIB)



Menu

■ Généralités

- Barrière hémato-encéphalique
- Principes de diffusion des médicaments dans le SNC

■ Cas particuliers

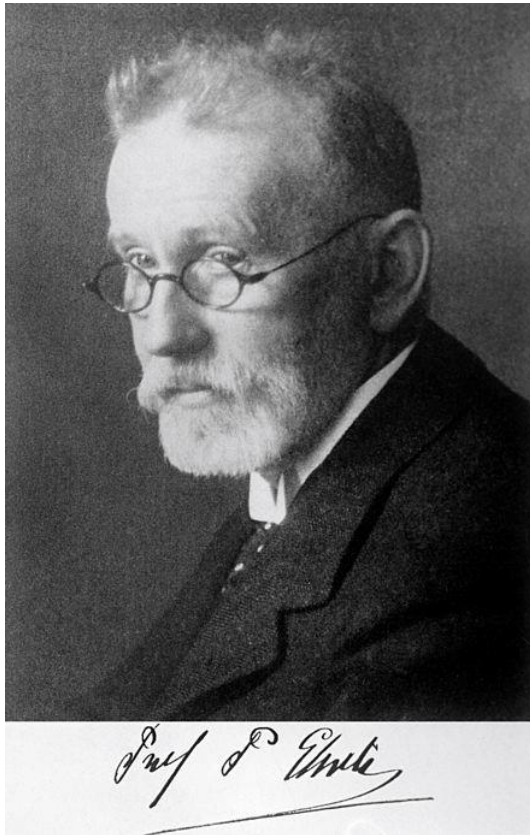
- Principales classes d'antibactériens
- Antiviraux
- Antifongiques
- Injections intra-ventriculaires

Remerciements:

- Anaëlle Bichon (Rennes)
- Lionel Velly (Marseille)

■ Take home messages

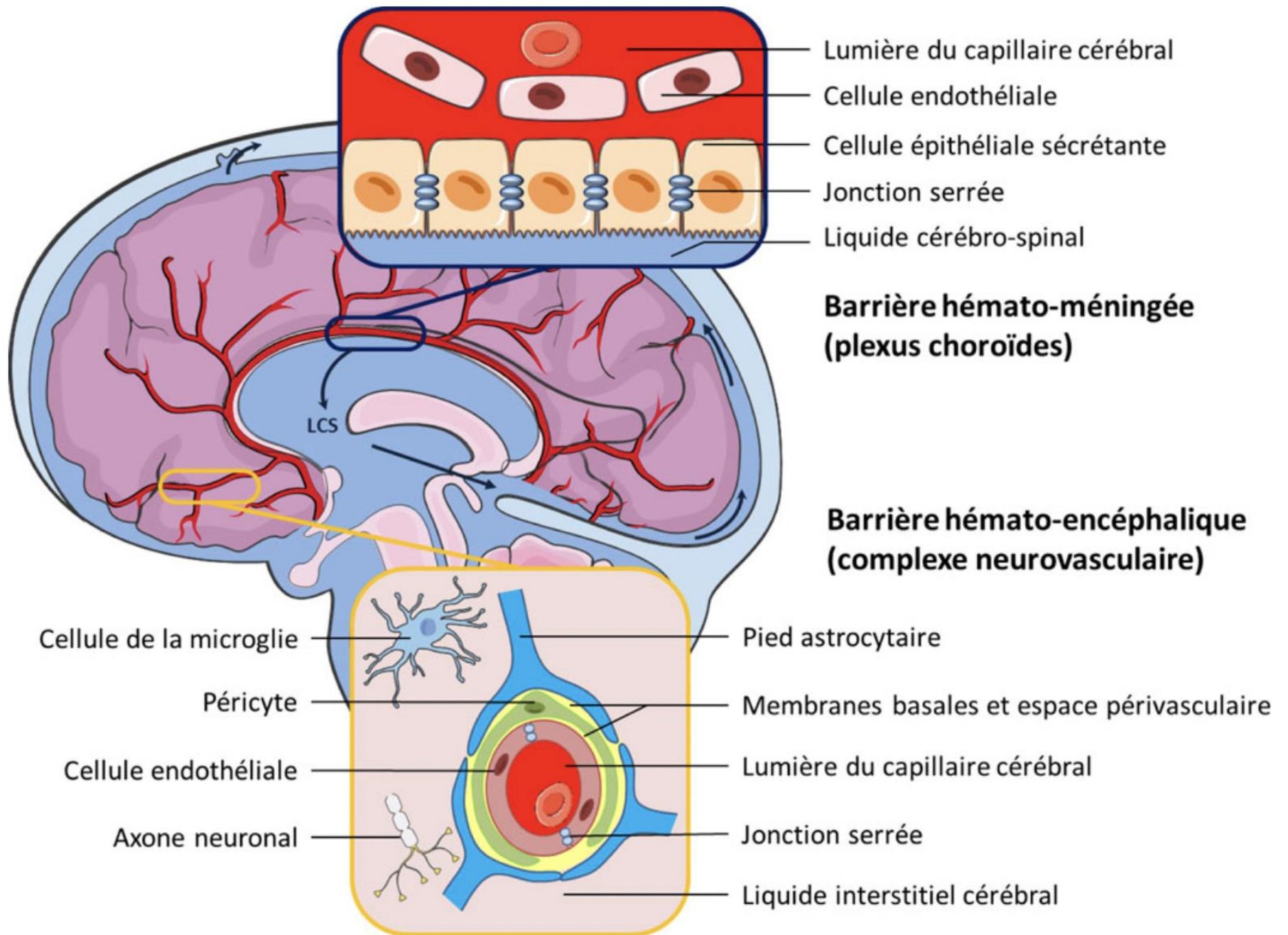
Historique



Paul Ehrlich, 1885



Edwin Goldmann, 1909



Principes de la diffusion dans le SNC (2)

■ Paramètres influant la diffusion des médicaments

- Taille
- **Lipophile** >> hydrophile
- **Liaison protéique**
- Transporteurs actifs (Pgp)

■ Inflammation méningée

- Perméabilité augmentée
- Flux diminué / stagnation LCS

=> concentrations majorées, mais **effet variable (degré inflammation, ATB)**

Principes de la diffusion dans le SNC (3)

- **Diffusion LCS \Leftrightarrow parenchyme cérébral = 'fluide'**
 - **Cc ATB LCS = bon marqueur de la cc intra-cérébrale**

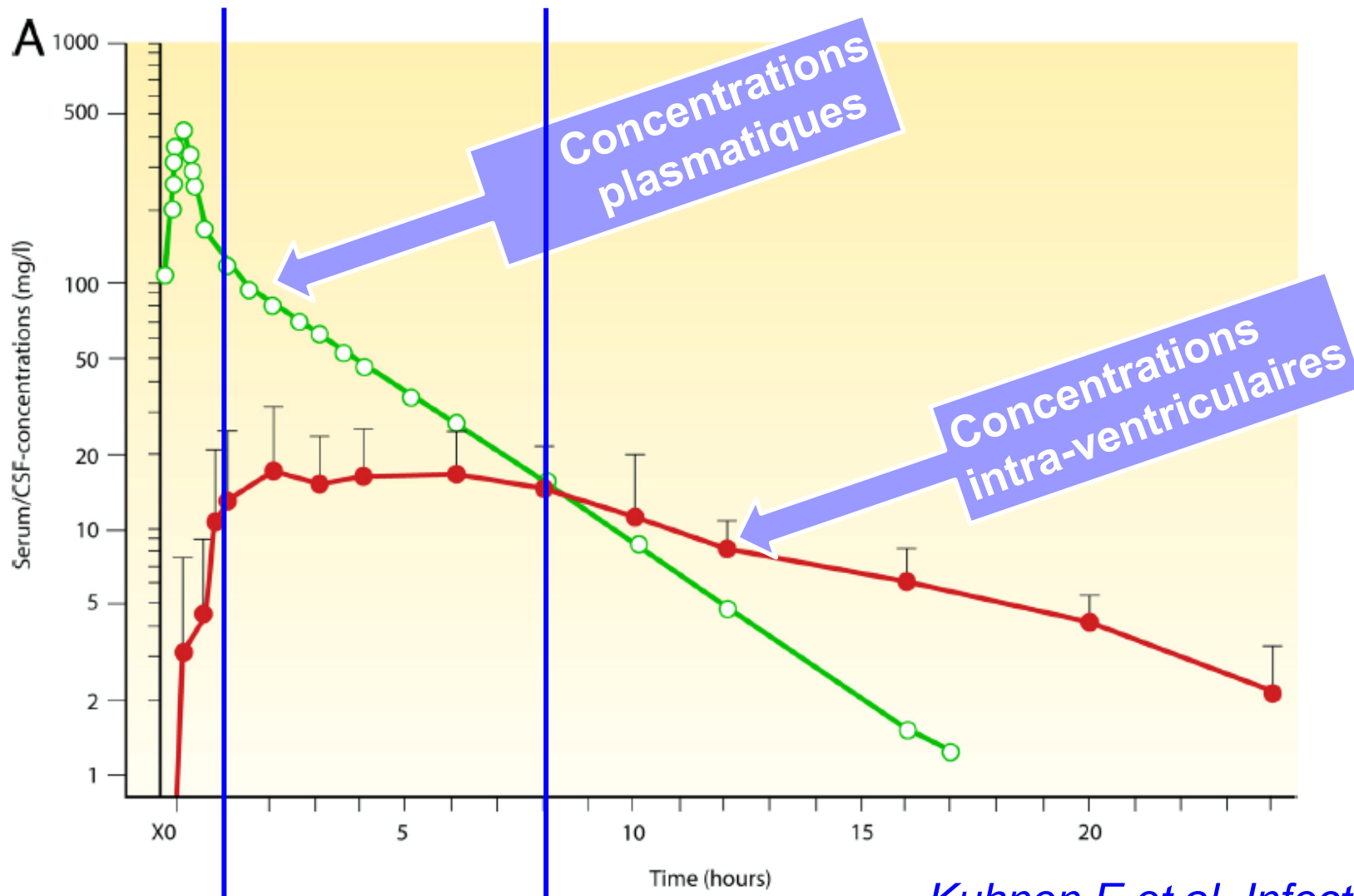
Liu X et al, Drug Metab Dispos 2009

■ **Variabilité des cc au niveau du LCS**

- Administration IV \Rightarrow cc LCS lombaire \gg cc LCS ventriculaire
- **Administration 'in situ': voie intra-ventriculaire \gg voie intra-lombaire (répartition + homogène)**
- Demi-vie LCS & sérum nettement différentes

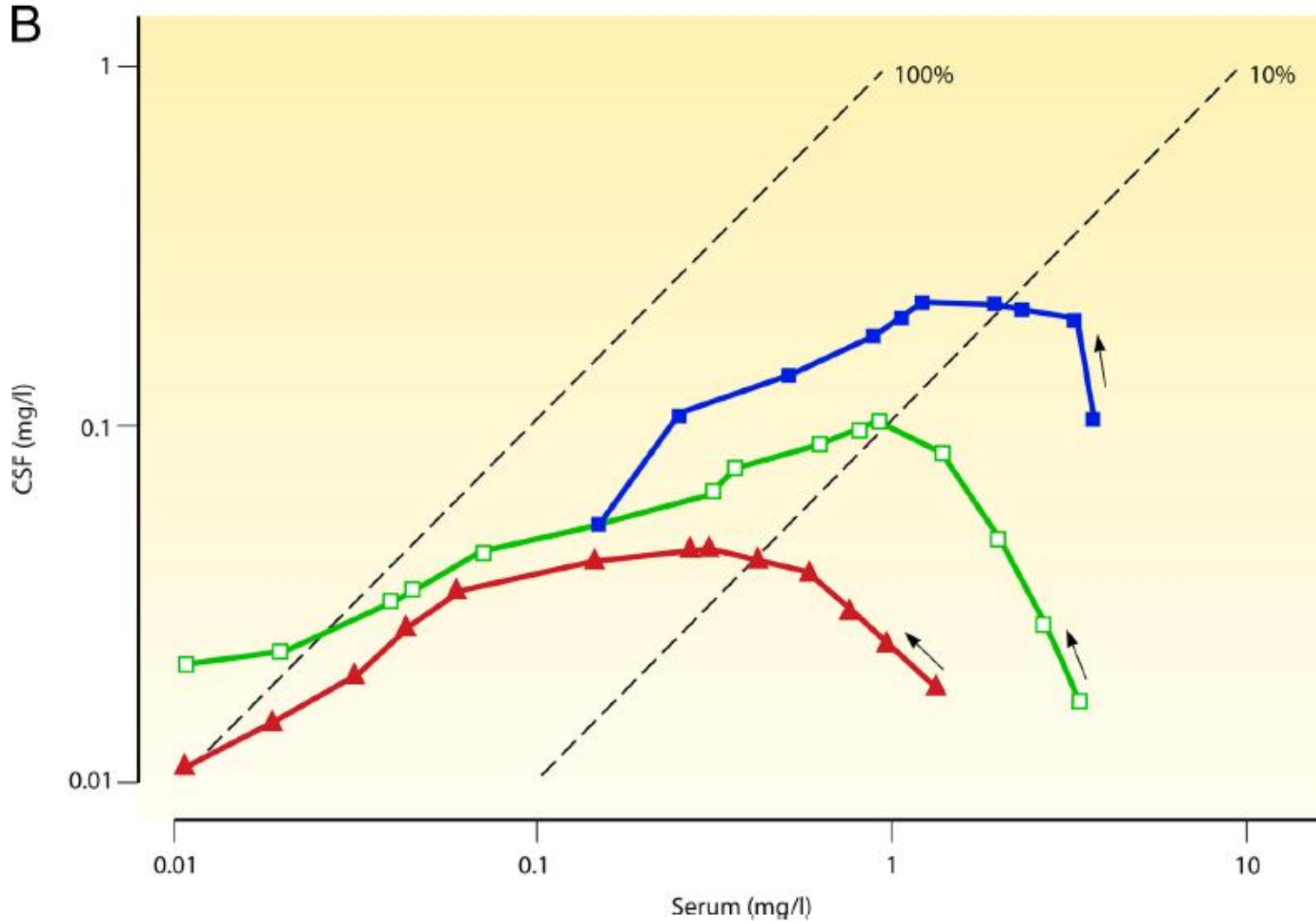
Shapiro W et al, N Engl J Med 1975

Exemple. Fosfomycine i.v.



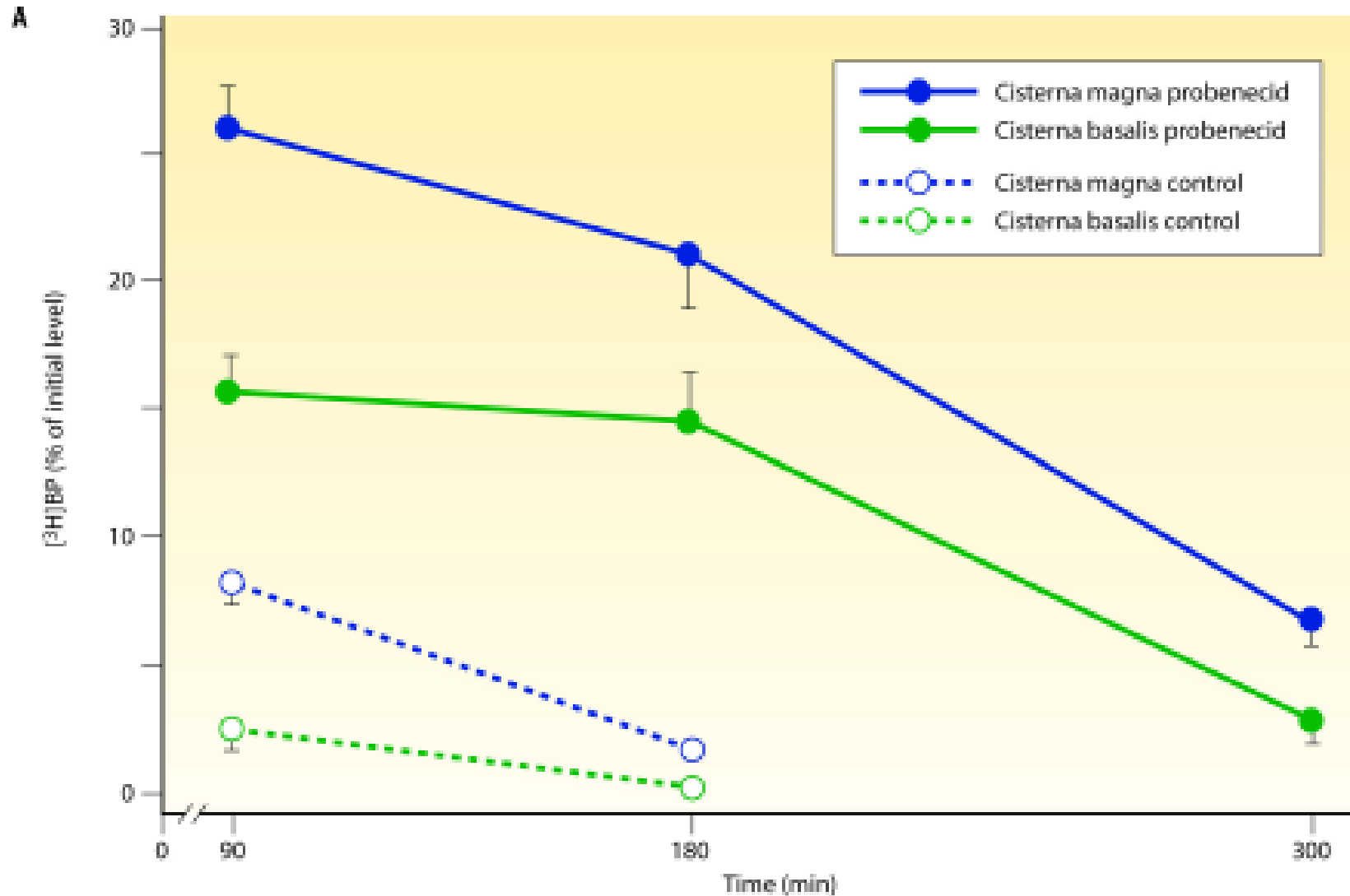
Kuhnen E et al, Infection 1987

Exemple 2. Ciprofloxacin i.v. (3 patients)



Variabilité du coef
de diffusion LCS
au cours du temps

Exemple 3. Pénicilline & transporteurs



Caractère Lipophile ou Hydrophile

Antibiotiques

Lipophiles

hydrophiles

Rifampicine

Pénicillines

Métronidazole

C3G

Fluoroquinolones

Glycopeptides

Phénicolés

Aminosides

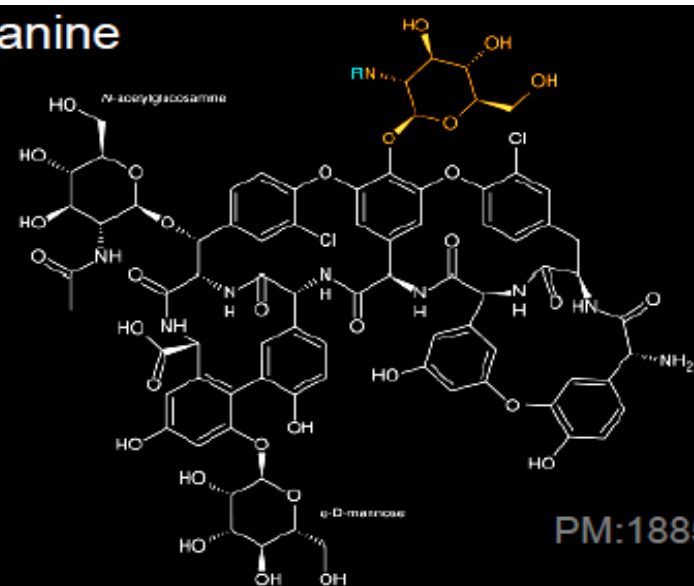
Linezolid

Poids Moléculaire

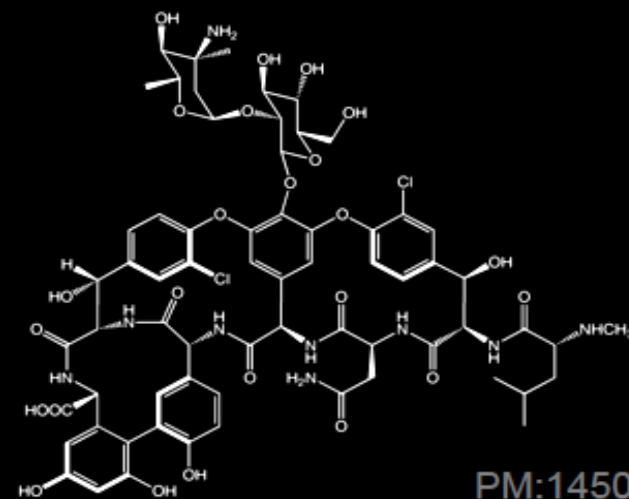
Poids Moléculaire (g/mol)

Teicoplanine	1885
Vancomycine	1450
Rifampicine	822
Dicloxacilline	470
Oxacilline	435
Cloxacilline	435
Methicilline	380
Linezolid	337
Fosfomycine	138

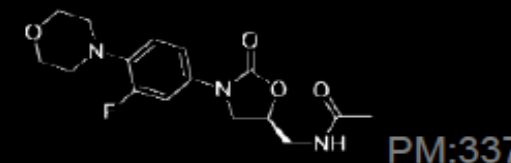
Teicoplanine



Vancomycine

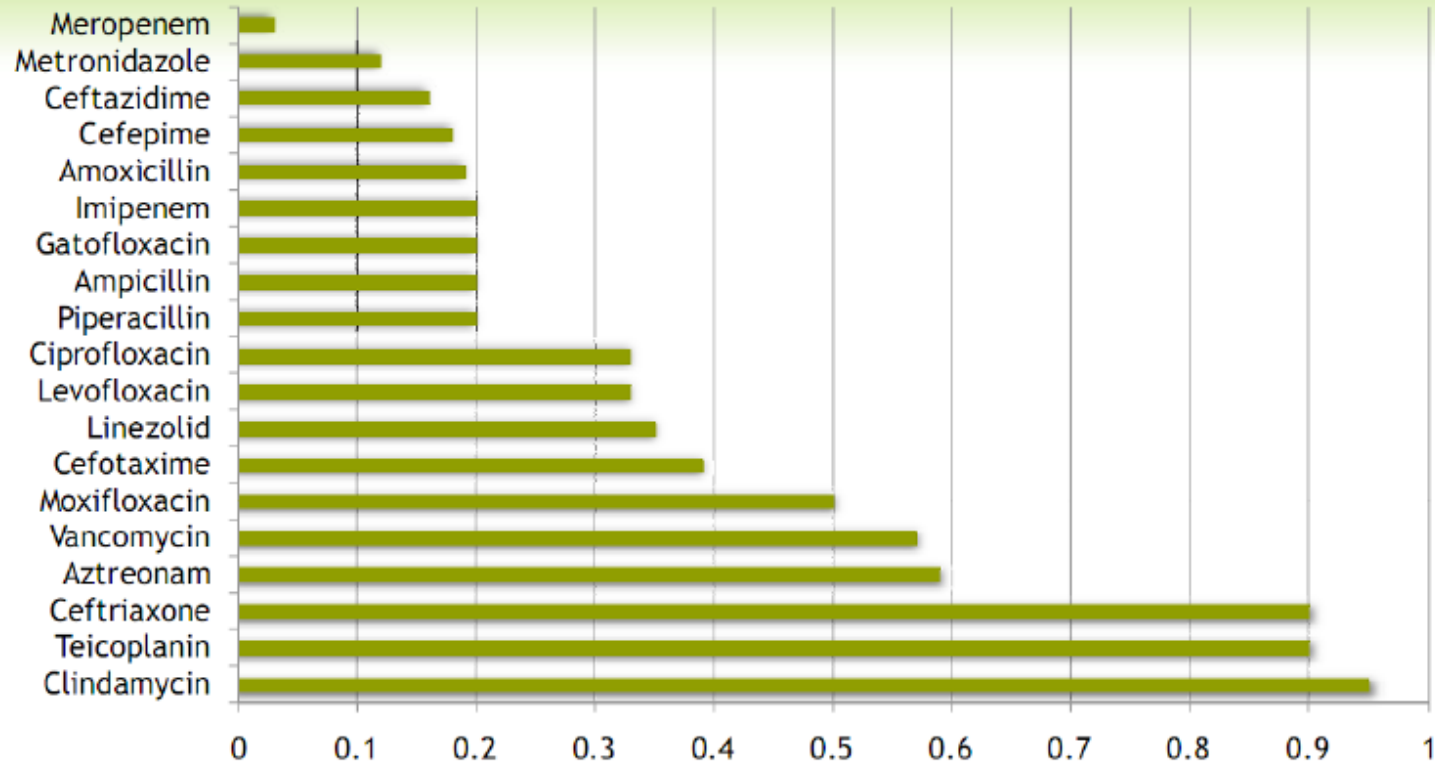


Linezolid



BHE

Fixation Protéines Plasmatiques



Pea et al Clin Pharmacokinet 2007



Cas particuliers

1. Bêta-lactamines

- Petites molécules (400 Da)
- Liaisons protéiques & sensibilité aux transporteurs variables
- Diffusion en général 'modérée' (ratio $AUC_{CSF/plasma}$ 15%)
<10% pour les inhibiteurs de Bêta-lactamase
- Trois molécules réputées épiléptogènes
 - Imipénème
 - Céfazoline
 - Aztréonam

Compound (reference[s] for CSF penetration)	AUC _{CSF} /AUC _S ^b	
	Uninflamed or mildly inflamed meninges	Strong meningeal inflammation
Penicillins	0.02	0.2
Penicillin (46, 107, 108, 194, 246)		
Nafcillin (164)		
Cloxacillin (46, 217)	0.0087	
Amoxicillin (18, 35)		0.058
Ampicillin (35, 46, 72)		
Mezlocillin (94)		
Piperacillin (51, 168)	0.034	0.32
β-Lactamase inhibitors	0.07	0.1
Clavulanate (18)	0.037	0.084
Sulbactam (72)		
Tazobactam (168)	0.106	
Cephalosporins	0.007–0.1	0.15
Cefazolin (111)		
Cephaloridine (46)		
Cefuroxime (112, 229)		
Cefotaxime (96, 175, 194, 195, 230)	0.12	0.04, 0.17
Ceftriaxone (47, 118, 141, 162, 175, 195, 236)	0.007	
Ceftazidime (24, 70, 83, 156, 160, 172, 265)	0.057	
Cefixime (165)		
Cefepime (213)		0.103
Cefpirome (73, 181, 262)		0.145, 0.31
Carbapenems	0.2	0.3
Imipenem (15, 155, 263)		0.14
Meropenem (34, 41, 142, 170)	0.047, 0.21, 0.25	0.39

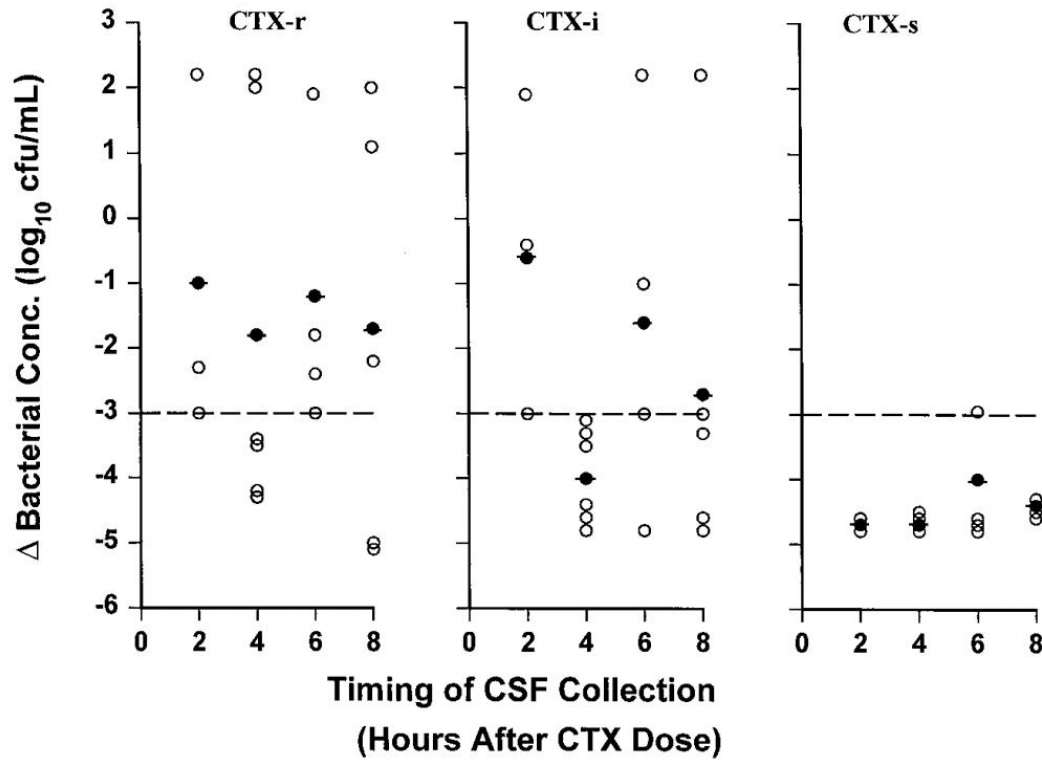
CEPHALOSPORINES

- Pénétration modérée des C3G dans le SNC \approx **10-20%** (variabilité entre les études entre 5 et 95%)

Table III. Pharmacokinetic parameters of commonly used cephalosporins in humans^[11,12,14,21-24]

Antibacterial	$t_{1/2}$ (h)	Serum protein binding (%)	C_{max} (mg/L) ^a	AUC_{CSF}/AUC_{serum} ^b	CSF concentration (mg/L) ^c
Cefotaxime	1 ^d	30-50	40-45	0.12 ± 0.07	6.2 ± 5.0
Ceftriaxone	7.7-8.6	95	123-150	0.009 ± 0.005	4.5 ± 3.5
Ceftazidime	1.4-2	5-10	42-80	0.057 ± 0.031	1.5-8
Cefepime	2	20	80	ND	5.7 ± 7.3
Cefpirome	2	10	80-100	ND	10.8 ± 7.8

Lutsar et al, Clin Pharmacokinet (2000)





Cefotaxime 300 mg/kg/j chez des enfants

Pic 4,7 mg/l

CMB (>99,9% à 6 h)

94% (CMI <1mg/l), 72% (CMI 1mg/l), 44% (CMI 4mg/l)

CSF concentration of cefotaxime in adult patients with pneumococcal meningitis: a multicentre retrospective study

Paul Le Turnier ^{1,2*}, Najoua El Helali³, Romain Guilhaumou^{4,5}, Benoit Pilmis^{6,7}, Matthieu Revest^{8,9},
Lionel J. Velly^{10,11}, Anne-Gaëlle Leroy¹², Xavier Duval^{13,14,15}, Florian Lemaitre ^{16,17} and Matthieu Gregoire^{18,19}
on behalf of the DIFCEFO study group†

31 patients, méningites à pneumocoque.

Posologie médiane cefotaxime 15 g/j (200 mg/kg)

Recueil LCS après 5 jours de ttt

Concentration médiane dans LCS: 10,3 mg/l (plasma 60,5 mg/l)

=> % pénétration 21,6%

Ratio ccLCS/CMI médian: 38 => 81% des concentrations du LCS sont >10 CMI

CEFAZOLINE: du nouveau !



For treatment of infection caused by methicillin-susceptible *S. aureus*, **nafcillin or oxacillin** is recommended (**strong, moderate**).

- Cefazoline **non recommandée** dans cette indication car mauvaise pénétration présumée Thys JP et al. *Antimicrob Agents Chemother* (1976)
- Oxacilline : pénétration 1-3% Schievink HI et Al. *J Clin Pharmacol*, (1993)

Tunkel et al, Clin Infect Dis 2017

Pharmacokinetic Evaluation of Cefazolin in the Cerebrospinal Fluid of Critically Ill Patients

Alison R. Novak,¹ Martin Krsak,² Tyree H. Kiser,³ Robert T. Neumann,⁴ Luis Cava Prado,⁴ Kyle C. Molina,^{1,2,3} and Scott W. Mueller^{1,3}

¹Department of Pharmacy, UCHHealth - University of Colorado Hospital, Aurora, Colorado, USA, ²Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado, USA, ³Department of Clinical Pharmacy, University of Colorado Skaggs School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University of Colorado Anschutz Medical Campus, Aurora, Colorado, USA, and ⁴Division of Neurosurgery, Department of Medicine, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado, USA

Etude observationnelle prospective monocentrique
Drain ventriculaire externe (DVE) post-trauma (n=15)
Cefazoline **prophylactique** 2 g/8 h (n=13), 2 g/12 h (n=1) et 500 mg/24h (n=1)

Concentration 4 h après perfusion

- médiane 1,87 mg/l
- Minimal : **0,78 mg/l**

AUC (CSF/serum) : 6,7%

Should we reconsider cefazolin for treating staphylococcal meningitis? A retrospective analysis of cefazolin and cloxacillin cerebrospinal fluid levels in patients treated for staphylococcal meningitis

P. Le Turnier ^{1,†}, M. Gregoire ^{2,3,†}, G. Deslandes ², K. Lakhal ⁴, C. Deschanvres ¹, R. Lecomte ¹, J.-P. Talarmin ⁵, V. Dubée ⁶, R. Bellouard ², D. Boutoille ^{1,7}, A.-G. Leroy ^{7,8}, B.J. Gaborit ^{1,7,*} on behalf of the NAMAP study group[‡]

méningites *S. aureus* méti-S (n=17)

47% cefazoline, 53% cloxacilline

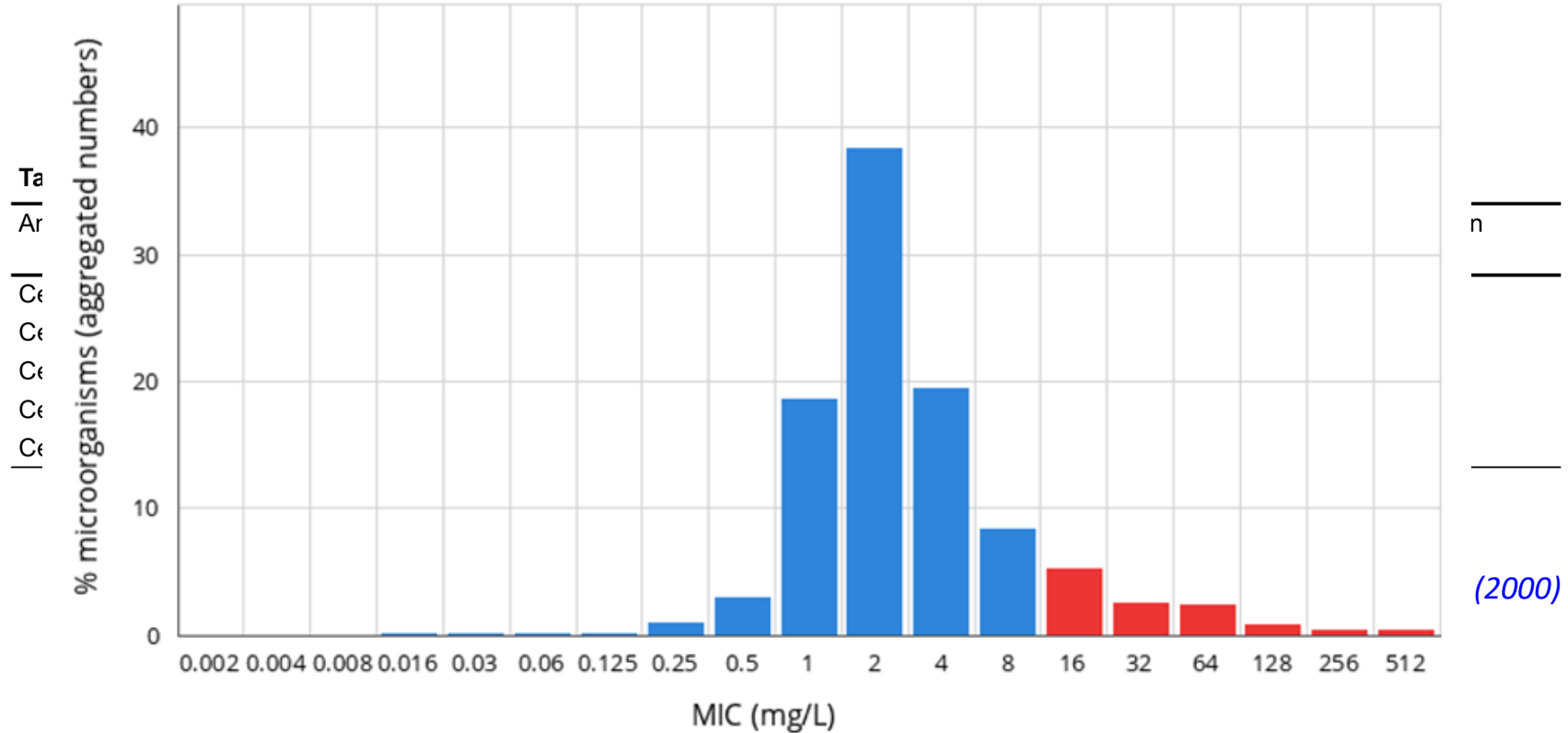
Concentrations **LCS 2,8 mg/l (cefazoline), 0,66 mg/l (cloxacilline)**

AUC LCS/plasma 4,3% pour la cefazoline et 1,8% pour la cloxacilline

C

Ceftazidime / *Pseudomonas aeruginosa* International MIC distribution - Reference database 2023-03-10 Based on aggregated distributions

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



CEFTAZIDIME

Peu de données cliniques sur PK/PD
Simulation de Monte Carlo

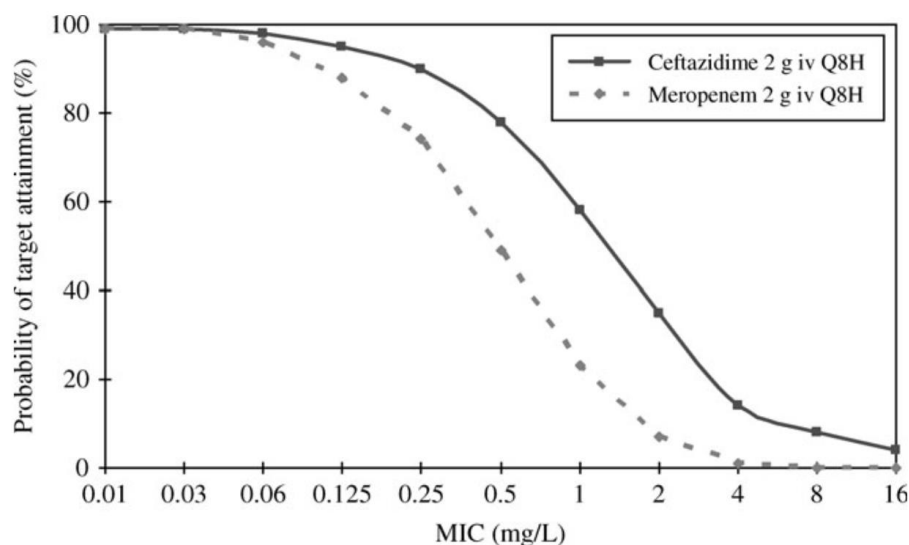


Figure 3. Probability of achieving 100% $T_{>MIC}$ in CSF for ceftazidime 2 g intravenously every 8 h (0.5 h infusion) and meropenem 2 g intravenously every 8 h (0.5 h infusion).

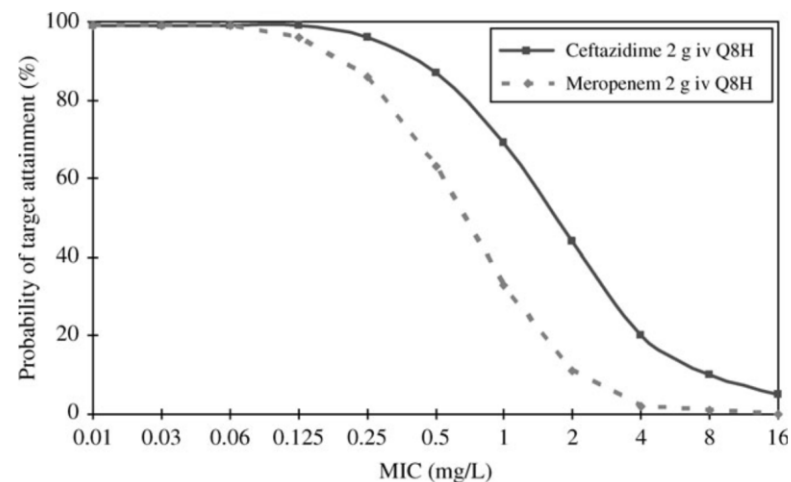


Figure 2. Probability of achieving 50% $T_{>MIC}$ in CSF for ceftazidime 2 g intravenously every 8 h (0.5 h infusion) and meropenem 2 g intravenously every 8 h (0.5 h infusion).

Lodise et al, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2007)

C4G – CEFEPIME

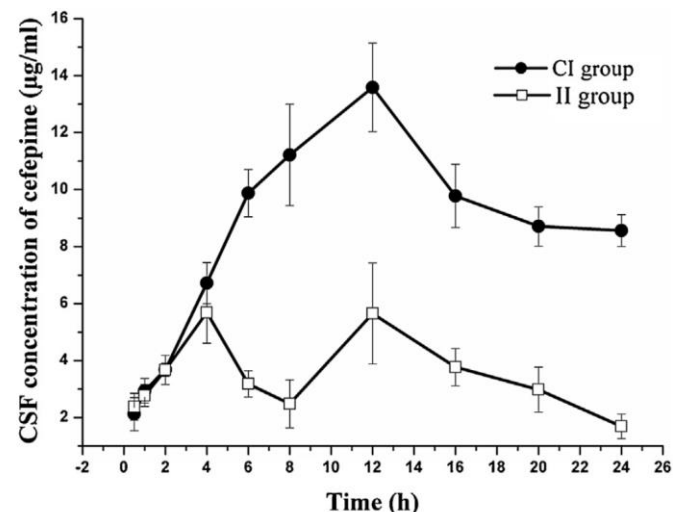
- PM = 480 Da
- **Liaison aux protéines <20%**
- Pénétration LCS estimée à **10%**
- **Perfusion continue** > Perfusion intermittente



Neurotoxicité (encéphalopathie, convulsions)
Si cc > 35 mg/l

Continuous versus intermittent infusion of cefepime in neurosurgical patients with post-operative intracranial infections

Huawei Huang^a, Shengyue Huang^b, Pengli Zhu^{c,**}, Xiuming Xi^{a,*}



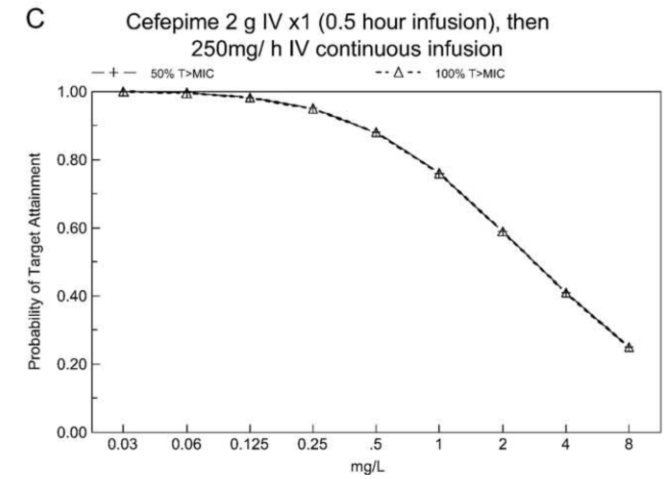
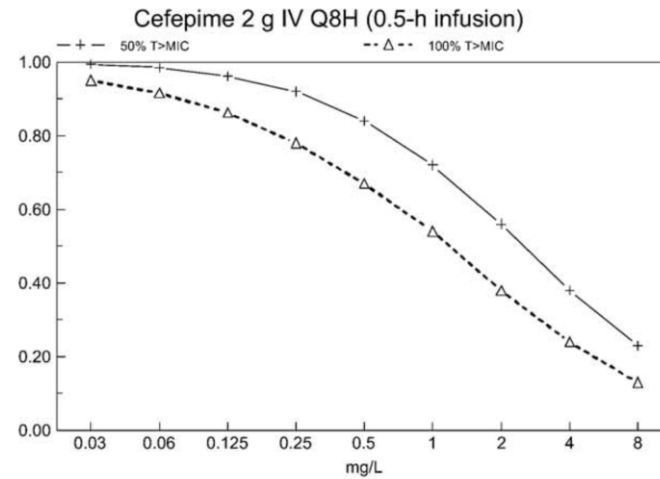
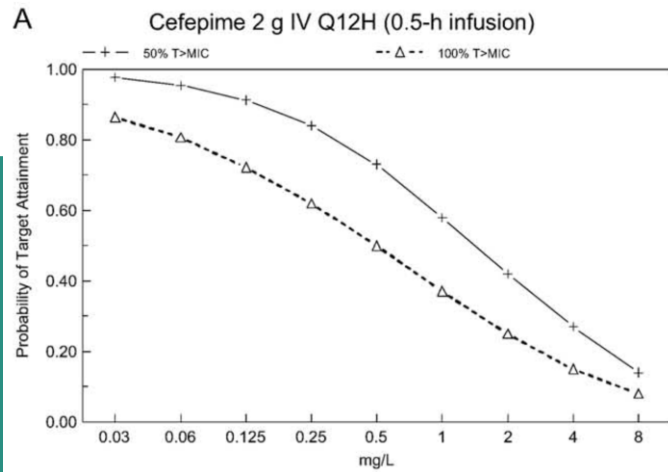
Continue (4 g/j)

%T>CMI : 83.3% (CMI 4) et 75% (CMI 8)
% pénétration 18,4%

Intermittente (2 g/12h)

%T>CMI : 25% (CMI 4) et 0% (CMI 8)
% pénétration 9,7%

C4G – CEFEPIME



Lodise et Al. Diag Microbiol Infect Dis, 2006

MEROPENEME

Hydrophile
PM 383 Da
Liaison protéique < 2%
Acide faible pKa 2,9
Temps dépendant

Pénétration dans LCS en cas d'inflammation entre **21 et 39%** (1, 2)
en l'absence d'inflammation 9% et 20% (3)

Cmax (moyen) à 0,63 mg/l
% pénétration 4,7

TABLE 3. Kinetic properties of meropenem in CSF after i.v. administration of 2 g

Patient	C _{max} (mg/liter)	T _{max} ^a (h)	AUC (mg · h/liter)	AUC _{CSF} ^{extrapolated} / AUC _{CSF} (%)	t _{1/2β} (h)	AUC _{CSF} / AUC _S	Time (h) above a MIC of:		t [*] _{1/2CSF} (h)
							0.125 μg/ml	0.5 μg/ml	
1	1.60	2	14.2	16.1	5.65	0.067	16	9	2.18
2	1.22	4	17.2	33.1	8.55	0.056	16	11	5.68
3	1.09	4	18.3	30.3	7.79	0.089	16	13	8.46
4	0.65	7	14.7	43.7	11.9	0.063	16	12	10.66
5	0.48	4	4.46	9.8	4.57	0.049	15	0	4.63
6	0.41	10	5.80	14.7	6.46	0.043	13	0	8.61
7	0.29	2	4.87	30.6	8.31	0.037	14	0	7.87
8	0.24	2	2.27	14.1	5.30	0.023	8	0	4.78
9	0.20	2	1.18	4.2	3.31	0.019	3	0	2.16
10	0.13	4	2.54	44.4	11.8	0.028	3	0	12.47
Mean (SD) ^b	0.63 (0.50)	4.1 (2.6)	8.55 (6.73)	26.1 (16.4)	7.36 (2.89)	0.047 (0.022)	12 (5)	5 (6)	6.75 (3.44)
Median	0.45	4	5.34	23.4	7.13	0.046	14	0	6.77

^a T_{max}, time to maximum concentration.

^b SD, standard deviation.

- (1) Matsuda T, et Al. Chromatographia. (2009)
- (2) Dagan R et Al. J Antimicrob Chemother. (1994)
- (3) Blassmann et al. Critical Care (2016)

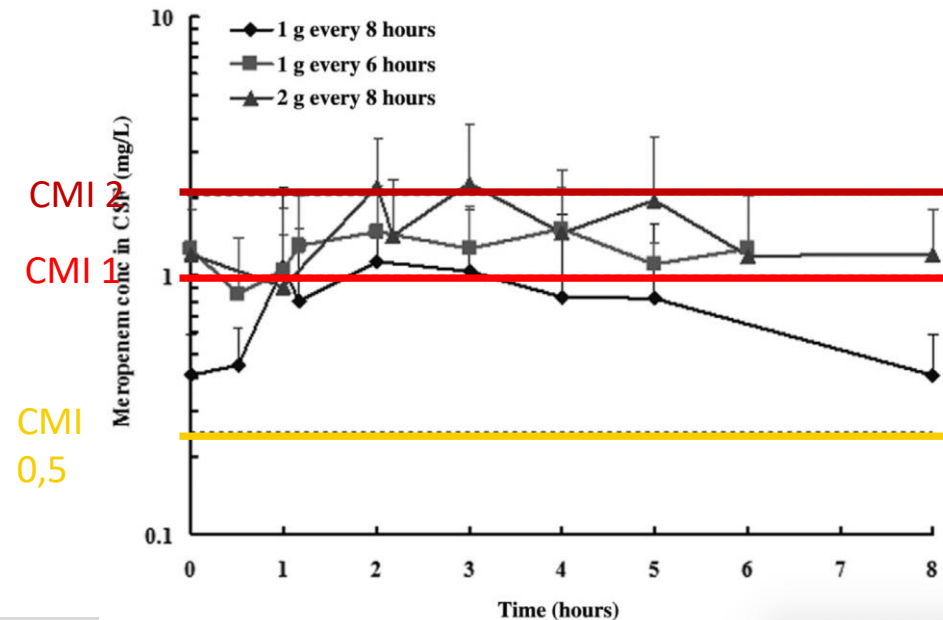
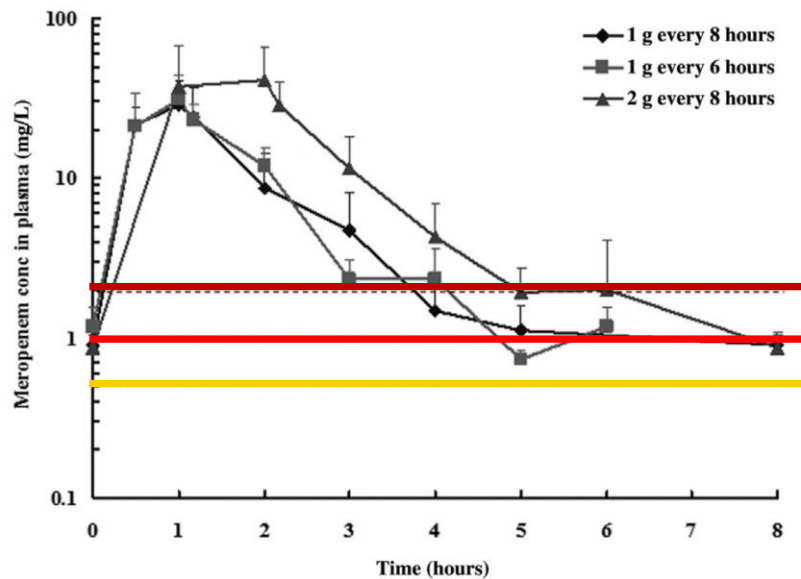
Evaluation of Meropenem Penetration into Cerebrospinal Fluid in Patients with Meningitis After Neurosurgery

Yuyi Zhang^{1,2}, Jing Zhang^{1,3}, Yuancheng Chen^{1,3}, Jicheng Yu^{1,3}, Guoying Cao^{1,3}, Xiaojie Wu^{1,3}, Mingyu Chen⁴, Jufang Wu^{1,3}, Xu Zhao^{1,3}

Méningites post opératoires (n=82)
Méropenem : 1g/8h, 1g/6h et 2g/8h

Pénétration %

1g/8h	17,6%
1g/6h	14,3%
2g/8h	30,9%



NB. Breakpoint *P. aeruginosa* R si CMI > 2mg/l

1. Bêta-lactamines => en pratique

- **Méningites / abcès cérébral SAMS**
 - Privilégier **céfazoline**
 - Acide clavulanique: diffusion médiocre
- **Méningites pneumocoque, méningocoque, *E. coli*, *Listeria* sp.**
 - Céfotaxime, ceftriaxone ou amoxicilline **fortes doses**
 - **Index thérapeutique** 'exceptionnel'
- **Abcès cérébraux: C3G + métronidazole**
- **Carbapénèmes: méropénème, 2 g x 3/j (perf 4 à 6 h, monitoring)**

2. Aminosides

- Très hydrophiles
- Index thérapeutique étroit

**=> disqualifiés pour les infections du SNC
(exception: injections intra-ventriculaires)**

3. Fluoroquinolones, métronidazole

- Petites molécules très lipophiles,

=> parfaitement adaptées aux infections du SNC,
malgré des index thérapeutiques relativement étroits

FQ

Bonne pénétration dans le SNC avec ou sans inflammation (> 70%)

	AUC_{CSF}/AUC_S^b	
	Uninflamed or mildly inflamed meninges	Strong meningeal inflammation
Fluoroquinolones	0.3–0.7	0.7–0.9
Ciprofloxacin (173, 261)	0.24, 0.43	0.92
Ofloxacin (169)	0.62	
Levofloxacin (189, 223)	0.71	
Moxifloxacin (4, 5, 105)	0.46	0.79 (0.71–0.94)

Nau et Al, *CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS*, 2010

4. Macrolides

- **Grosses molécules, lipophiles, bactériostatiques, index thérapeutiques étroits**

=> Classe peu adaptée aux infections du SNC, quelques exceptions

NB. clindamycine, apparentée aux macrolides, mais plus petite taille

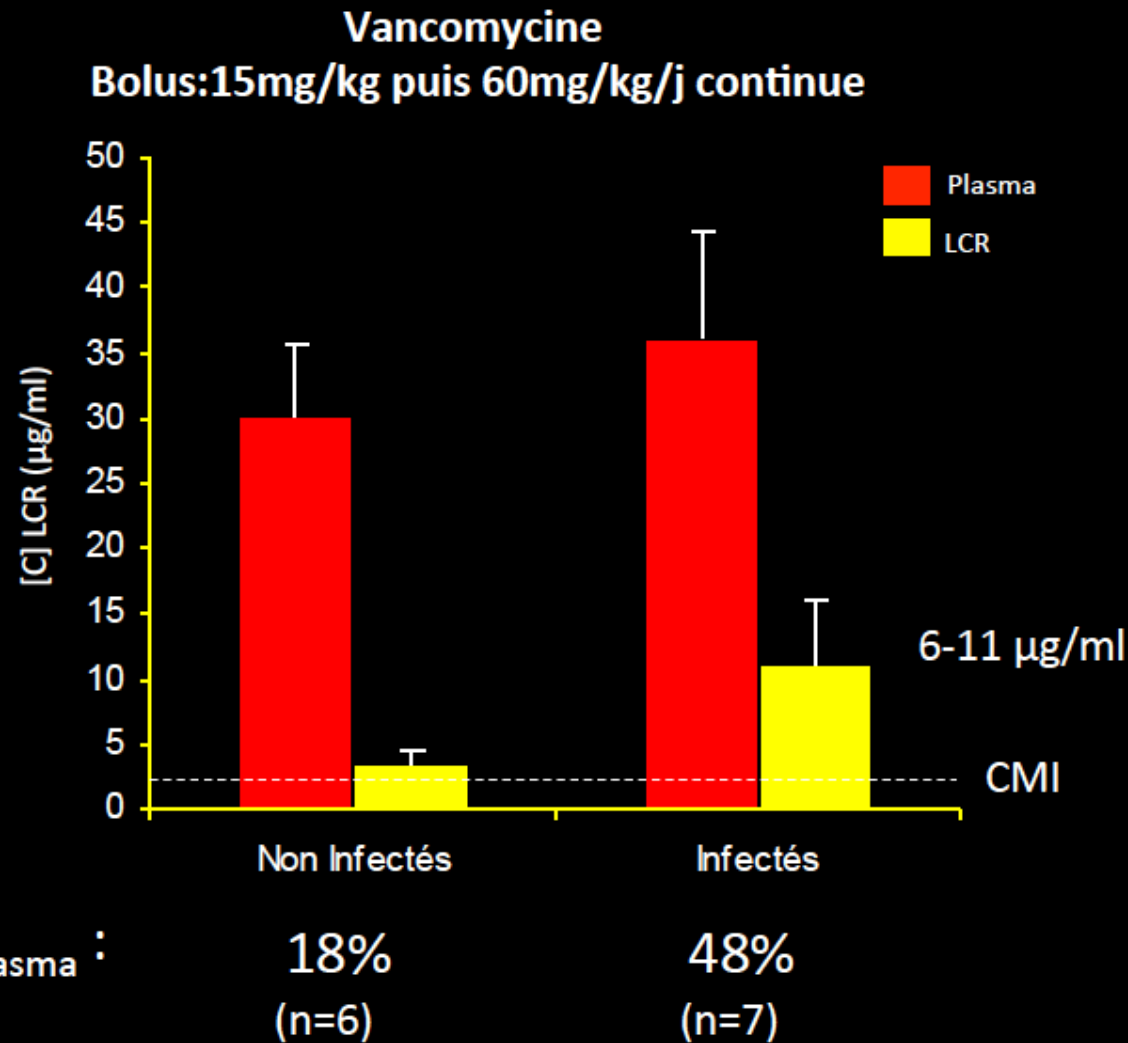
5. Glycopeptides

- Grosses molécules, hydrophiles, index thérapeutiques étroits
- Fixations protéiques, de 50% (vanco) à >90% (teico, lipoglyco-)

=> Classe peu adaptée aux infections du SNC

Néanmoins, bonne expérience avec la vanco si inflammation méningée (en l'absence de dexaméthasone), avec monitoring PK

Rôle de l' Inflammation méningée



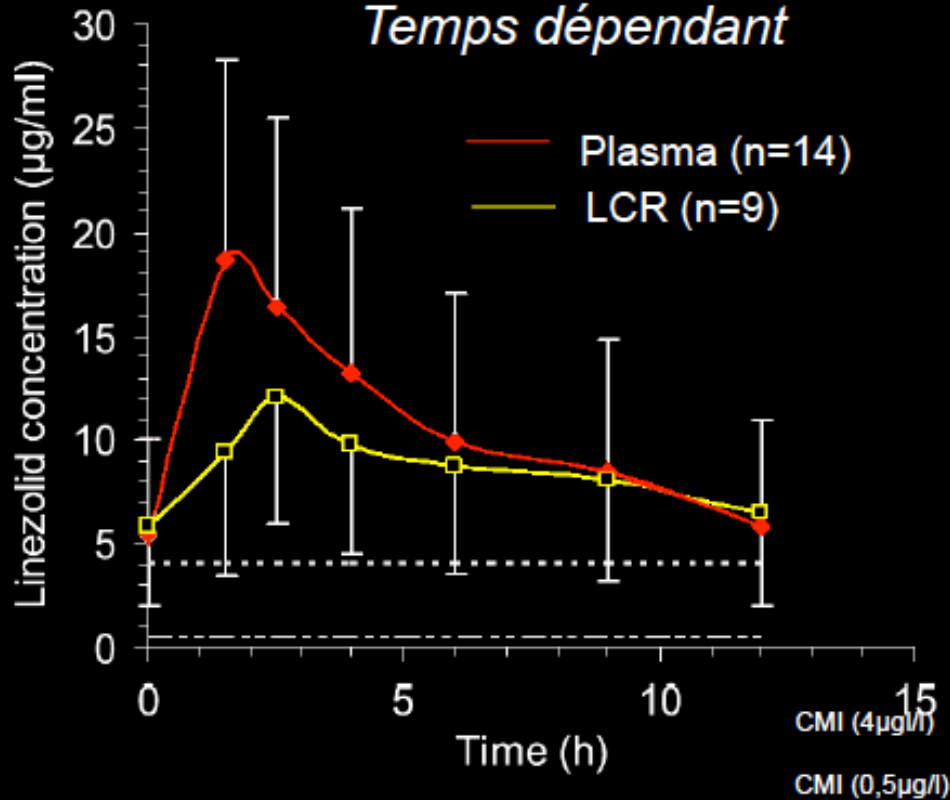
6. Linézolide

- Petite molécule, amphiphile, index thérapeutique étroit
- Fixation protéique modérée
- Bactériostatique

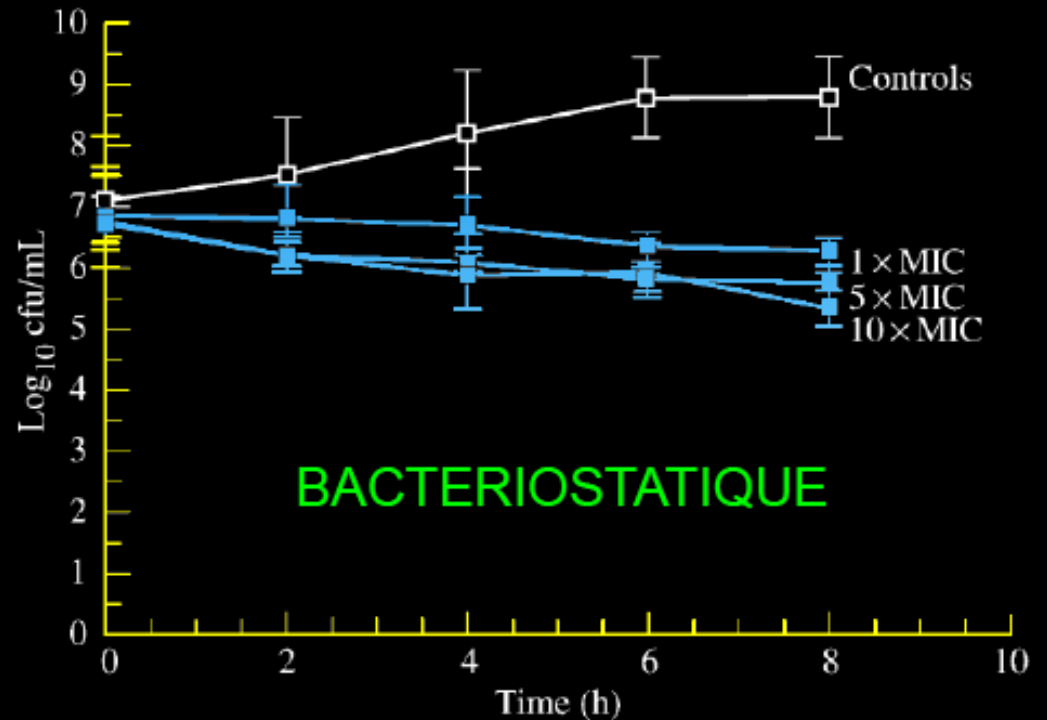
=> Bien adaptée aux infections du SNC (600 mg x 3/j ?)

Linezolid

Temps dépendant



Modèle de méningite chez le lapin



Cottagnoud P et coll. AAC 2000 (46)981-5

Temps > CMI (2µg/ml) = 99,8 %

Beer R et coll. AAC 2007

AUC_{LCR/plasma} 0,7 ± 0,1

T>CMI (4µg/ml) 10 heures

Myrianthef P et coll. AAC 2006 (50)3971-6

7. Daptomycine

- Très grosse molécule, lipophile, index thérapeutique étroit
- Fixation protéique 90%
- Bactéricide

=> Mal adaptée aux infections du SNC (ou intra-thécale ?)

Pharmacokinetics of Single-Dose Daptomycin in Patients with Suspected or Confirmed Neurological Infections[∇]

Ravina Kullar,¹ Judy N. Chin,¹ David J. Edwards,¹ Dennis Parker,^{1,2,4}
William M. Coplin,^{3,4} and Michael J. Rybak^{1,2,4*}

TABLE 2. Daptomycin pharmacokinetic parameters

Patient	AUC _{24 h} , serum (mg h/liter)	AUC, CSF (mg h/liter)	AUC ratio (CSF/serum)
1	838.8	1.01	0.001
2	676.3	3.61	0.005
3	1,001.3	17.12	0.017
4	690.9	1.47	0.002
5	970.0	7.40	0.008
6	1,258.5	19.35	0.015
Mean	906.0	8.3	0.008
SD	219.6	8.0	0.007

8. TMP/SMZ

- Petites molécules lipophiles
- Index thérapeutique large, bonne diffusion

=> Adaptée aux infections du SNC si fortes doses (nocardiose, toxo cérébrale, listériose, etc.)

9. Antiviraux

- Aciclovir & valaciclovir = petites molécules
- Ratio plasma/CSF variable pour ACV I.V. (moyenne, 30%)

Valacyclovir for Herpes Simplex Encephalitis[∇]

Thomas Pouplin,^{1*} Julie Nguyen Pouplin,¹ Pham Van Toi,¹ Niklas Lindegardh,⁴ H. Rogier van Doorn,¹ Tran Tinh Hien,¹ Jeremy Farrar,¹ M. Estée Török,³ and Tran Thi Hong Chau^{1,2}

Wellcome Trust Major Overseas Programme, Oxford University Clinical Research Unit,¹ and Hospital for Tropical Diseases,² Ho Chi Minh City, Vietnam; Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge, United Kingdom³; and Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Bangkok, Thailand⁴

Day	Acyclovir concn (μM ; mean \pm SD) in:		CSF/plasma acyclovir concn (%)
	Plasma	CSF	
0	23.7 \pm 11.7	3.6 \pm 1.7	15.1
2	28.1 \pm 9.8	6.5 \pm 4.5	22.9
10	29.1 \pm 11.3	4.2 \pm 3.8	14.5
20	29.5 \pm 12.2	3.5 \pm 1.7	12

10. Antifongiques

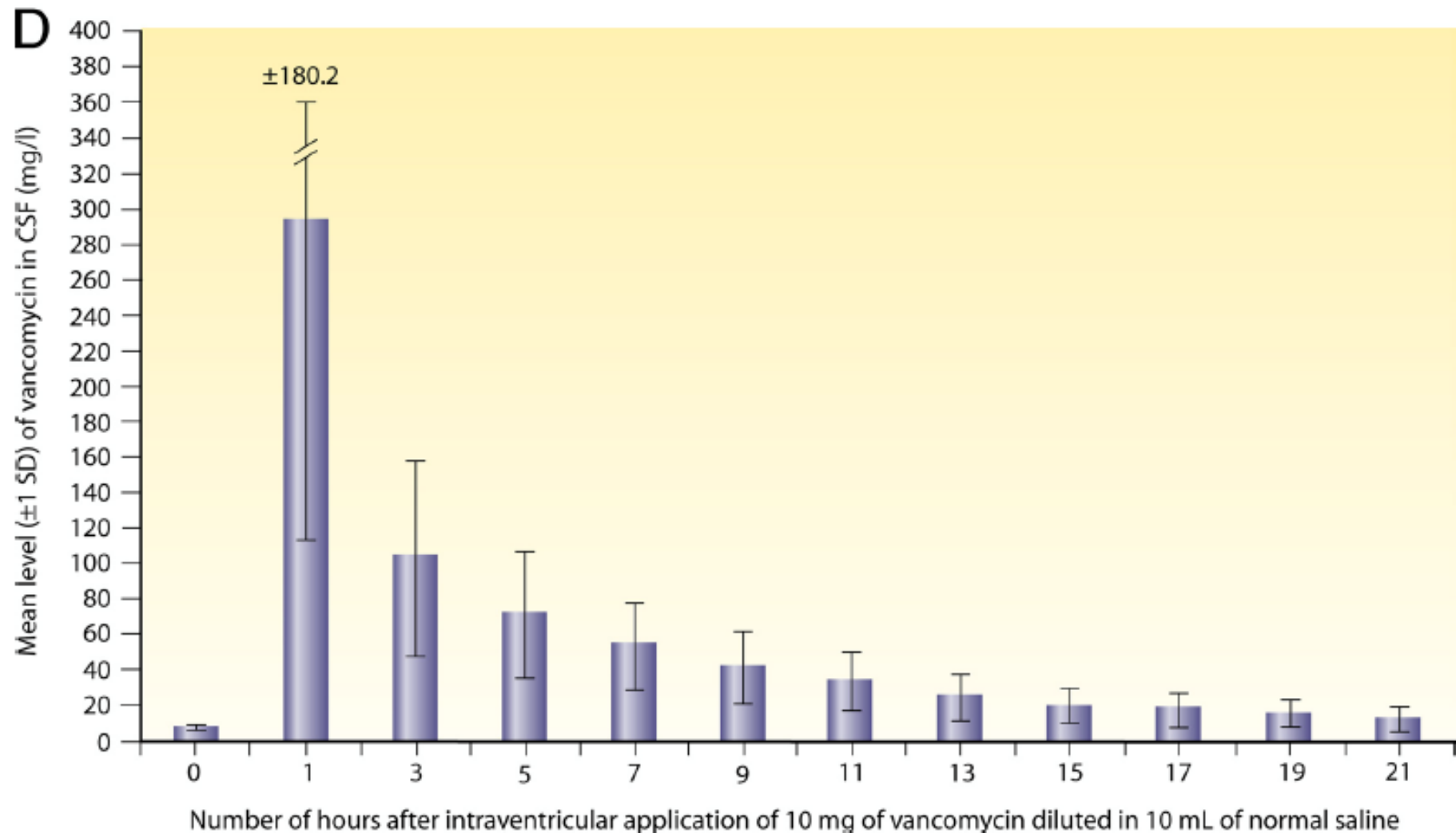
- **Aspergillose cérébrale: voriconazole excellent !**
- **5FC, très bonne diffusion SNC**
- **Echinocandines à proscrire pour les infections du SNC**
- **Cryptococcose méningée:**
 - **Gold standard = ampho B liposomale**
 - **Malgré concentrations proches de zéro dans le LCS (diffusion <1%)**

Injections intra-ventriculaires ('sauvetage')

Table 3. Recommended Doses of Selected Antimicrobial Agents Administered by the Intraventricular Route.*

Antimicrobial Agent	Daily Intraventricular Dose
Vancomycin	5–20 mg†
Gentamicin	1–2 mg in infants and children; 4–8 mg in adults
Amikacin	5–50 mg‡
Polymyxin B	2 mg in infants and children; 5 mg in adults
Colistin, usually formulated as colistimethate sodium	10 mg once daily or 5 mg every 12 hr§

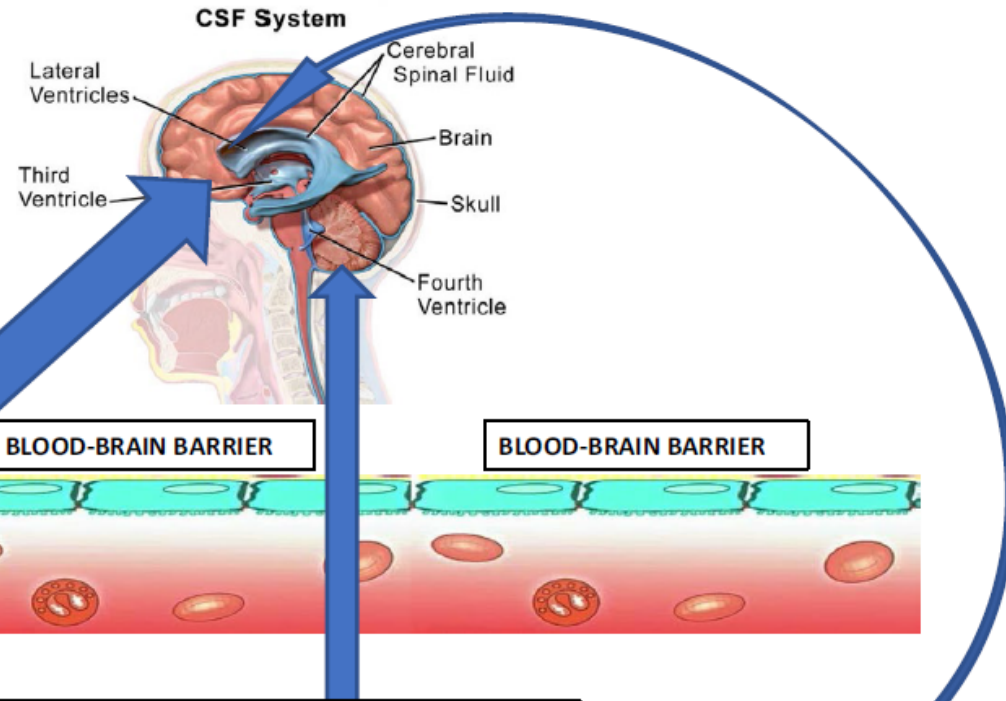
PK de la vancomycine intra-thécale



Understanding central nervous system efficacy of antimicrobials

Pierre Tattevin^{1,2*}, Tom Solomon^{2,3} and Matthijs C. Brouwer^{2,4}

- 4. Drugs of no use in CNS infection:**
- Hydrophilic molecules, large size
 - Not suitable for intraventricular administration (toxicity, or no data)
 - *Echinocandins*
 - *Macrolides*



- 1. Drugs with good CNS diffusion:**
- Lipophilic molecules, small size
 - Efficacy in CNS with standard doses, i.v. or orally
 - *Fluoroquinolones*
 - *Fluconazole, voriconazole*
 - *Rifampin*
 - *Oxazolidinones*
 - *Metronidazole*

- 2. Drugs with moderate CNS diffusion:**
- Hydro-lipophilic molecules, medium size
 - Efficacy in CNS with increased i.v. doses, if tolerability allows
 - *β-lactam agents*
 - *Aciclovir, ganciclovir*
 - *Vancomycin*
 - *Doxycyclin*

- 3. Drugs with low CNS diffusion:**
- Hydrophilic molecules, large size
 - If no alternative, consider intraventricular administration
 - *Daptomycin*
 - *Colimycin*
 - *Tigecyclin*
 - *Aminoglycosides*

Diffusion ATB et SNC: Conclusions

- **Sujet compliqué, paramètres multiples, difficilement prévisibles**
- **Importance primordiale, car infections graves & territoire immunodéprimé**
- **Deux solutions:**
 - **Suivre les schémas validés (méningites communautaires, abcès cérébraux)**
 - **S'aider i) des données de la littérature; ii) du monitoring PK (sang + LCS)**

Quelle place dans les infections du SNC ?

Microorganism	Standard Therapy	Alternative Therapies
Staphylococci ^a		
Methicillin sensitive	Nafcillin or oxacillin	Vancomycin
Methicillin resistant	Vancomycin	Daptomycin, trimethoprim-sulfamethoxazole, or linezolid
<i>Propionibacterium acnes</i>	Penicillin G	Third-generation cephalosporin, ^b vancomycin, daptomycin, or linezolid
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
Penicillin MIC ≤0.06 µg/mL	Penicillin G	Third-generation cephalosporin ^b
Penicillin MIC ≥0.12 µg/mL		
Cefotaxime or ceftriaxone MIC <1.0 µg/mL	Third-generation cephalosporin ^b	Cefepime or meropenem
Cefotaxime or ceftriaxone MIC ≥1.0 µg/mL	Vancomycin plus a third-generation cephalosporin ^{b,c}	Moxifloxacin ^d
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cefepime, ceftazidime, or meropenem	Aztreonam or ciprofloxacin
<i>Haemophilus influenzae</i>		
β-lactamase negative	Ampicillin	Third-generation cephalosporin, ^b cefepime, or a fluoroquinolone
β-lactamase positive	Third-generation cephalosporin ^b	Cefepime, aztreonam, or a fluoroquinolone
Extended spectrum β-lactamase-producing gram-negative bacilli	Meropenem	Cefepime or a fluoroquinolone
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Meropenem	Colistin (usually formulated as colistimethate sodium) ^e or polymyxin B ^e
Other Enterobacteriaceae ^f	Third-generation cephalosporin ^b	Meropenem, aztreonam, trimethoprim-sulfamethoxazole, or ciprofloxacin

Questions ?

