

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie
ANNEE 2017

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)

Présentée et soutenue publiquement à Poitiers
Le 21 décembre 2017
Par Camille FAURE

**Etude de la distribution du Linézolide dans le plasma
et dans le liquide céphalorachidien du rat sain.**

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur Bertrand DEBAENE
Membres : Madame le Professeur Sandrine MARCHAND
Monsieur le Docteur Thibaut PAPET

Directeur de thèse : Madame le Professeur Claire DAHYOT-FIZELIER



Le Doyen,

Année universitaire 2017 - 2018

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (surnombre jusqu'en 08/2018)
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, oncologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (en détachement)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (surnombre jusqu'en 12/2017)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne (émérite à/c du 25/11/2017)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (surnombre jusqu'en 08/2018)
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, oncologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (en détachement)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- COUDROY Rémy, réanimation
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FEIGERLOVA Eva, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe
- GOMES DA CUNHA José

Maître de conférences des universités de médecine générale

- BOUSSAGEON Rémy (disponibilité d'octobre à janvier)

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- LOVELL Brenda Lee, maître de langue étrangère

Professeurs émérites

- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2020)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2020)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2020)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/02/2019)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (émérite à/c du 25/11/2017 – jusque 11/2020)
- POURRAT Olivier, médecine interne (08/2018)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2018)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2020)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2018)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite)
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

A Madame le Professeur Claire DAHYOT-FIZELIER,
Pour avoir guidé ces premiers pas maladroits dans le monde de la recherche,
Pour m'avoir proposé et épaulée pour ce projet et plusieurs autres,
Pour ces centaines de corrections, suggérées avec patience et rigueur.

A Monsieur le Professeur Bertrand DEBAENE,
Pour son attitude bienveillante et encourageante, sa disponibilité,
Pour sa gestion des troupes, même dans la tempête.

A Madame le Professeur Sandrine Marchand,
Pour sa contribution indispensable à cette étude,
Pour me faire l'honneur de juger ce travail.

Au Docteur Thibaut Papet,
Pour nous avoir accompagnés dans les prémices de la réanimation,
Pour son efficacité sidérante,
Pour avoir accepté de juger ce travail, à défaut de notre projet commun.

Aux autres membres de l'unité INSERM U1070,
Et en particulier à Marie, Isabelle, Romain, Julian,
Pour m'avoir accueillie à plusieurs reprises,
Et m'avoir fait accepter que Recherche signifie parfois déceptions,
mais aussi patience et persévérance.

Aux équipes des différentes réanimations qui m'ont accueillie,
Aux équipes d'anesthésie de La Rochelle et de l'Hôpital Mère-Enfant de Limoges,
Qui ont modelé mon cursus, m'ont fait grandir, avec humour souvent, et beaucoup de gentillesse.

A mes co-internes,
Pour ces années partagées avec vous,
Et celles à venir.

A l'équipe poitevine avec qui la vie est douce, sportive et festive,
Armance, Maeva, Mathilde, Natasha, Cécile, Marie-Eve, Justine, Loraine, Aurore, Carine, Elsa,
Audrey, Damien, Alex C., Nico, Charles, Martin, Baptiste, Frookie (limougeaud plutôt), Armand, Alex
V., Donatien, et à mes coloc-psys de Limoges.

A mes proches,

A Grégoire, pour faire de chaque jour un moment pétillant voire hilarant,
Il est probable qu'aujourd'hui encore, je tomberais sous le charme de ce singulier personnage si nos
chemins ne s'étaient pas croisés plus de huit ans auparavant.

A mes parents, pour les valeurs qu'ils nous ont transmises (« Respectez-vous ! »),
Pour la famille soudée et aimante qu'ils ont construite.

A ma mère,
Pour être la femme la plus dynamique du monde,
Pour sa capacité à dédramatiser les situations qui n'en valent pas la peine,
Pour ses conseils éclairés et son soutien.

A mon père,
Pour son exigence qui m'a parfois fait vaciller,
Pour son affection solide et discrète,
Pour ses expressions hors du commun, son humour et son caractère « Faure ».

A mes frères !
Pour leur humour et leur amour.

A mes feus grands-parents,
Vers qui mes pensées glissent souvent.

A mon accueillante et chaleureuse (future ?) belle famille.

Aux amitiés anciennes et solides,

Aux Incrédibles,
Diane, Marie, Marine, Tristan, Antoine, TERENCE.

A la coloc,
Laura, Géraud, Jerem, Ingrid, Clo, Flo.

Au poulailler,
Clo B, Yousra, Sixtine, Oriane, Marie, Marion.

A l'équipe des tennismen en perte d'activité,
Flore et Tristan, Jérôme, François.

A Aurélie, Romain, Pierre, Clément.

Glossaire.....	8
1. Introduction.....	9
2. Matériels et méthodes.....	12
3. Résultats.....	15
4. Discussion.....	17
Bibliographie.....	23
Annexes.....	27
Serment.....	32
Résumé.....	33

Glossaire

PK/PD : Pharmacocinétique/pharmacodynamique

SNC : Système nerveux central

BC : Barrière physiologique cérébrale

BHE : Barrière hémato-encéphalique

LCR : Liquide céphalorachidien

BCSFB : Barrière sang-liquide céphalorachidien

LNZ : Linézolide

CGP : *Cocci* Gram Positifs

SARM : *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méricilline

ERV : *Enterococcus* résistant à la vancomycine

AMM : Autorisation de mise sur le marché

CMI : Concentrations minimales inhibitrices

T> CMI : Temps au-dessus de la concentration minimale inhibitrice

SSC/CMI : Rapport de la surface sous courbe et de la concentration minimale inhibitrice

Ke : Constante d'élimination

DVE : Dérivation ventriculaire externe

LPS : lipopolysaccharides

TNF α : *Tumor necrosis factor α*

IL6, IL10 : Interleukines 6 et 10

PBPK : Pharmacocinétique basée sur la physiologie

DRESS : *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*

SCNRM : Staphylocoque à coagulase négative résistant à la méricilline

CSF : *Cerebrospinal fluid*, LCR

ECF : *Extracellular fluid*, liquide extracellulaire

1. Introduction

Les infections nosocomiales représentent l'une des principales complications en réanimation et la mortalité des patients infectés est deux fois plus élevée que celle des patients non-infectés (1). Le patient de réanimation est en effet particulièrement exposé à ces pathologies du fait d'un état d'immunoparalysie et de l'utilisation de dispositifs médicaux souvent invasifs. Cependant le succès de l'antibiothérapie chez ce type de patient est confronté à plusieurs problématiques :

- Une pharmacocinétique altérée et variable due aux modifications physiopathologiques du patient de réanimation (2)
- Des recommandations posologiques souvent basées sur des études pharmacocinétiques plasmatiques et peu tissulaires, menées chez des patients hors du contexte de la réanimation. En effet, la plupart des approches pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD) utilisent, pour la partie PK, les concentrations plasmatiques totales des antibiotiques et non les concentrations libres interstitielles révélatrices de l'effet antimicrobien,
- Enfin, une diminution de la sensibilité des micro-organismes croissante.

La diffusion des antibiotiques jusqu'au site de l'infection, dans le cadre d'infections du système nerveux central (SNC) se heurte de surcroît au défaut de perméabilité des barrières physiologiques cérébrales (BC). La barrière hémato-encéphalique (BHE, *blood brain barrier*, (a) annexe 1) constitue une surface d'échange considérable (12-18 m² chez un adulte) et elle offre une perméabilité supérieure aux deux autres barrières : la barrière sang-liquide céphalorachidien (barrière sang-LCR ou *blood CSF barrier*, BCSFB (b) annexe 1) située au niveau des plexus choroïdes des ventricules et la barrière arachnoïdienne ((c), annexe 1), dont la nature avasculaire et la faible surface en font une surface d'échanges non significative entre sang et LCR (3). La BHE est formée de cellules capillaires endothéliales, d'astrocytes, et de jonctions serrées qui autorisent les mouvements ioniques indispensables au maintien de l'homéostasie

cérébrale. Elle est par ailleurs perméable à des neurotransmetteurs tels que le glutamate, aux nutriments indispensables au métabolisme du SNC comme le glucose, ainsi qu'à l'eau *via* un système d'aquaporines (l'aquaporine 4 étant particulièrement représentée au niveau de la BHE, (4)). Par ailleurs, un système de pompes d'efflux actives permet la protection cérébrale contre des neurotoxines endogènes ou environnementales (3).

Les astrocytes ont un rôle de synthèse des protéines structurelles des jonctions serrées. En contexte d'inflammation, il existe une altération de cette fonction anabolique (3), ainsi qu'une altération des flux hydriques. En effet, il semble que l'eau pénètre dans le parenchyme cérébral *via* la modification de perméabilité de la barrière ainsi créée, or les flux inverses ne se font que par l'intermédiaire des aquaporines, dont le nombre est diminué en contexte d'inflammation, d'où la constitution d'un œdème vasogénique (4). Cette modification de perméabilité de la BHE est donc retrouvée en contexte inflammatoire, avec ou sans infection du SNC (hémorragie sous arachnoïdienne, accident vasculaire cérébral ischémique (5 ;6)).

Malgré ces obstacles, il a été prouvé qu'un retard à l'introduction d'une antibiothérapie était associé à une surmortalité (7). Les innovations attendues dans notre arsenal thérapeutique étant restreintes, l'optimisation de l'utilisation des molécules actuellement disponibles est indispensable afin d'obtenir un effet antimicrobien maximal à toxicité minimale. Ainsi la connaissance de la pharmacocinétique des antibiotiques est un outil capital afin d'adapter l'antibiothérapie au site infecté, avec une posologie, un rythme et une voie d'administration adéquats.

Le linézolide (LNZ) est une oxazolidinone synthétique active contre les *Cocci* Gram Positifs (CGP) et notamment les bactéries multirésistantes comme *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), et *Enterococcus* résistant à la vancomycine (ERV). Dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), les indications

actuelles du LNZ comprennent les pneumopathies nosocomiales et communautaires ainsi que les infections compliquées de la peau et des tissus mous documentées ou suspectées à bactéries à Gram positif sensibles. Hors AMM, le LNZ est employé en relais oral d'infections à SARM (notamment infections osseuses ou du système nerveux central, bactériémies), en cas d'infections à *Staphylococcus* avec toxine de Penton Valentin (infections cutanées, fasciites, pneumopathies nécrosantes), et pour les infections nosocomiales graves du SNC suspectées à SARM.

De par son action bactériostatique, sa prescription devrait être proscrite en cas de concentration minimale inhibitrice (CMI) supérieure à 4 µg/mL (8 et 9). Il agit par inhibition de la synthèse protéique, très en amont des autres antibiotiques, ce qui le protège des mécanismes de résistances croisées et il a une action anti-toxinique qui lui confère un avantage supplémentaire. Sa biodisponibilité s'élevant à 100%, il est habituellement administré par voie orale ou intraveineuse à la dose biquotidienne de 600 mg (10, 11). Une administration continue n'est pas envisageable compte tenu de l'augmentation du risque de toxicité (12). Or les variations physiopathologiques du patient de réanimation (majoration du volume de distribution, hypoalbuminémie) et la diminution de sensibilité des bactéries imposent une adaptation de ces thérapeutiques, au minimum par majoration des posologies (jusqu'à 1800 mg/j dans la littérature (12;13)) et au mieux par optimisation individualisée. Cette molécule est en partie métabolisée selon différentes voies oxydatives non enzymatiques et en partie éliminée par voie urinaire sous forme inchangée (10). Malgré une élimination urinaire totale élevée variant de 35 à 80% selon les sources, aucune adaptation thérapeutique n'est requise en cas d'insuffisance rénale. L'adaptation posologique en cas d'insuffisance hépatique ne semble pas requise mais les données sont insuffisantes (10).

Le LNZ présente une efficacité temps-dépendante ; le paramètre PK de choix est le Temps au-dessus de la CMI ($T > CMI$). Cependant, il apparaît que le rapport surface

sous courbe (SSC)/CMI serait davantage prédictif de l'efficacité du LNZ pour des valeurs minimales de 80 voire 100 (14).

Enfin, cette molécule semble détenir toutes les caractéristiques propices à une diffusion satisfaisante au sein du SNC :

- une petite taille,
- un caractère lipophile modéré (coefficient de partition Octanol-eau 1 pour 10) autorisant une traversée aisée de la membrane lipidique sans ralentissement lié à une affinité trop élevée,
- une faible affinité pour les protéines PGP ou autre pompe d'efflux placées sur la BHE.

A ce jour, les principales études ayant observé la diffusion du LNZ dans le LCR chez l'Homme sont des études prospectives, menées en ouvert, en contexte d'inflammation ou d'infection (aucune donnée chez le volontaire sain). Elles rapportent une diffusion satisfaisante mais variable, de 56 à 80%, sans que les causes de cette large variabilité ait été explorées (8, 15-18). Par ailleurs, il n'existe aucune étude animale s'intéressant à la diffusion du LNZ dans le LCR. Ainsi, notre équipe de recherche a entrepris d'identifier les causes de la large variabilité rapportée chez l'Homme dans le but ultérieur d'adapter les posologies à l'échelle individuelle. La première étape de ce projet est de définir le profil PK du LNZ sur un modèle de rat sain.

2. Matériels et méthodes

Vingt-cinq rats adultes *Spague Dawley* d'environ 300g recevaient, après anesthésie par Isoflurane 3%, une injection intraveineuse caudale de LNZ de 8,5 mg/kg. Cinq rats étaient nécessaires à l'obtention de la moyenne des concentrations libres de LNZ dans le plasma et le LCR, pour chacun des 5 temps de la PK : 30 minutes, 1 heure, 2 heures, 4 heures et 6 heures après l'injection.

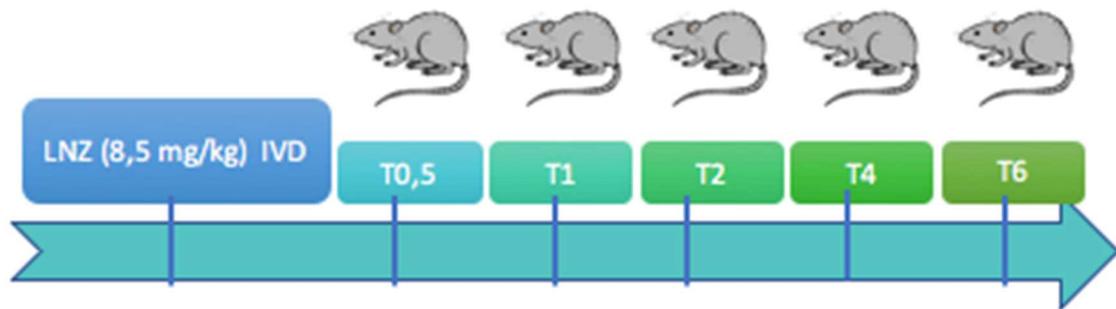


Figure 2 : Schéma de l'étude et délais de prélèvements après injection intra-veineuse de LNZ.

Une nouvelle anesthésie selon les mêmes modalités précédait les prélèvements (un prélèvement céphalorachidien et un prélèvement sanguin par rat). L'échantillon de LCR était obtenu par ponction dans la grande citerne après immobilisation de l'animal au moyen d'un adaptateur stéréotaxique (figures 3 et 4). Après thoracotomie et ponction intra-cardiaque (autorisant l'euthanasie rapide de l'animal), l'échantillon sanguin était centrifugé et 100 μ L du surnageant étaient conservés.



Figure 3: Rat anesthésié par voie inhalatoire, maintenu au moyen d'une table stéréotaxique.

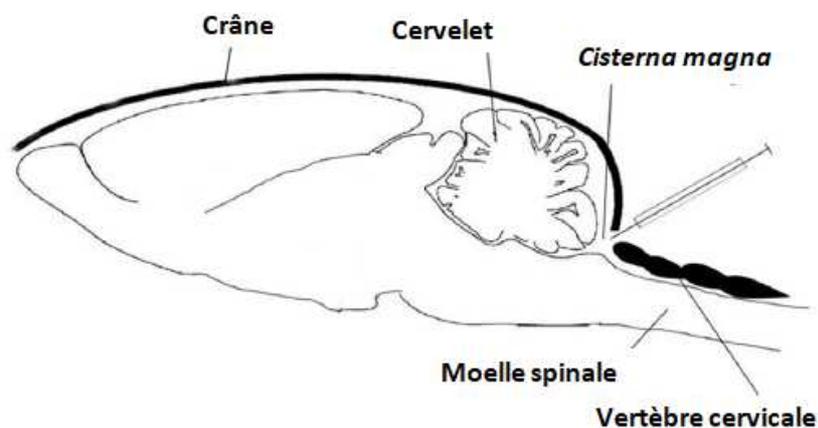


Figure 4: Schématisation du cerveau murin ponctionné au niveau de la grande citerne ou *cisterna magna*, d'après Vantandoust et al (19).

L'analyse des échantillons au moyen d'une technique de chromatographie en phase liquide couplée à une double spectrométrie de masse imposait la réalisation préalable d'une gamme d'étalonnage de 10 ng/mL à 10 000 ng/mL. Les paramètres PK étaient obtenus par une analyse non-compartmentale. La constante d'élimination était estimée au moyen d'une régression logistique linéaire et permettait de déduire la demi-vie, la clairance et le volume de distribution du LNZ. La SSC des concentrations libres de LNZ était obtenue *via* la méthode trapézoïdale. Les calculs étaient réalisés sur la base d'une liaison protéique du LNZ de 31% (18).

3. Résultats

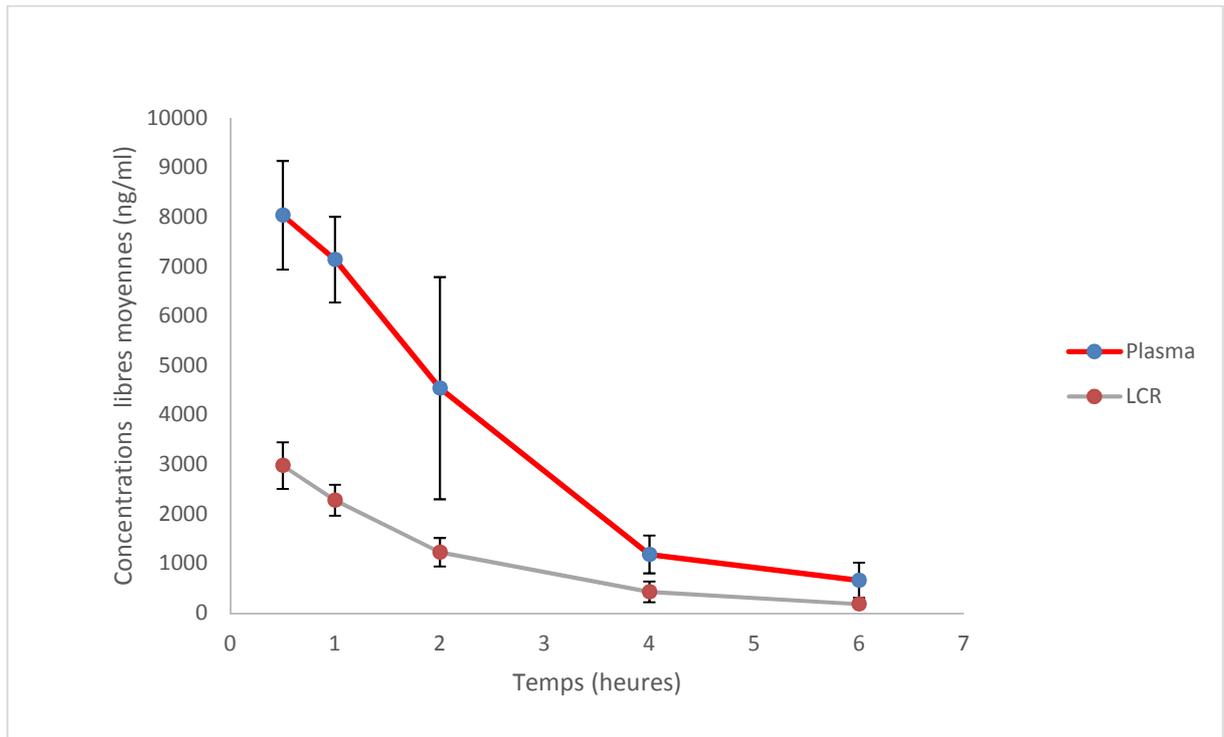


Figure 5 : Moyennes (\pm écarts-types) des concentrations libres de LNZ dans le LCR et le plasma en fonction du temps.

Le rapport des SSC de la moyenne des concentrations libres du LCR et du plasma était de 0,40. Les concentrations moyennes plasmatiques de LNZ à 30 minutes étaient 2,7 fois supérieures à celles du LCR (8 035 ng/mL versus 2 980 ng/mL). Au décours, les concentrations plasmatiques de LNZ demeuraient supérieures à celles du LCR (tableaux 1 et 2 et figure 5). La constante d'élimination (K_e) du LNZ dans le plasma était de 0,487/h. Les valeurs de clairance, la demi-vie et le volume de distribution obtenus à partir de K_e étaient de 372 mL.h/kg, 1,42h et 764 mL/kg, respectivement.

Cinétique	1	2	3	4	5
Temps (h)	LCR concentration ng/ml				
0,5	3035	3621	2566	X	2696
1	2358	2088	2461	2639	1851
2	978	1125	1338	1682	1022
4	320	767	478	334	234
6	106	192	210	136	261

Tableau 1: Concentrations libres de LNZ dans le LCR à un temps T. X : donnée manquante.

Cinétique	1	2	3	4	5
Temps (h)	plasma concentration ng/ml				
0,5	9548	8751	7555	6793	7529
1	6919	6790	8129	7870	5993
2	2947	4891	4401	8109	2365
4	944	1484	1572	1270	653
6	328	650	826	331	1173

Tableau 2: Concentrations libres de LNZ dans le plasma à un temps T.

4. Discussion

Notre étude est la première à montrer que la distribution du LNZ dans le LCR chez le rat sain est limitée. Moins de la moitié du LNZ diffuse dans le LCR, avec un ratio des SSC des concentrations libres LCR sur plasma de 0,40.

En effet, ce ratio est bien inférieur à ceux décrits chez l'Homme (8, 15-18, 20). Il n'existe que peu de données nous permettant de les comparer à l'Homme sain compte tenu du caractère invasif de ces investigations. Une étude, portant sur 18 patients de neurochirurgie réglée, a montré qu'à deux heures d'une antibioprophylaxie par 600 mg de LNZ, le rapport des concentrations dans le LCR sur le plasma était de 0,7. Mais ce résultat n'autorise pas la comparaison avec nos propres résultats. En effet, un rapport de SSC est le reflet d'un profil PK dans son ensemble contrairement à un rapport de concentrations qui serait assimilable à une photographie à l'instant du prélèvement, et qui peut donc varier au cours de la cinétique. De plus, les indications chirurgicales ne sont pas rapportées dans l'étude mais un contexte inflammatoire ne peut être exclu (20).

Les autres études PK menées chez l'Homme rapportent d'une part des ratios de SSC compris entre 0,56 et 0,66 (contexte inflammatoire majoritairement) et d'autre part des ratios supérieurs à 0,70 pour des travaux menés en contexte infectieux (récapitulatif : tableau 3 en annexe). Dans l'étude de Viaggi et al, sept patients hospitalisés pour hémorragie sous-arachnoïdienne, porteurs d'une dérivation ventriculaire externe (DVE) et exempts d'infection du SNC, recevaient du LNZ en antibioprophylaxie pendant 72 h pour la prévention des infections nosocomiales du SNC (600 mg x 2/j IVSE sur 1 heure). Des prélèvements sanguins et de LCR *via* la DVE étaient réalisés dès la 1^{ère} administration, et le rapport des SSC des concentrations libres du LCR et du plasma était de 0,56 (16). Le même ratio était retrouvé dans une seconde étude portant sur cinq patients admis pour hémorragie intracérébrale, porteurs de DVE et exempts d'infection du SNC. Ils recevaient du LNZ à la même

posologie dans le cadre du traitement d'une pneumonie nosocomiale (15). Enfin, dans une population composée de quatorze patients de neurochirurgie dont deux présentaient une infection du SNC, le LNZ était administré dans le cadre d'une antibioprophylaxie ou d'une antibiothérapie selon le même protocole (LNZ 600 mg x 2/j). Après 48 heures d'administration, les prélèvements de LCR étaient obtenus *via* la DVE ou par ponction lombaire de manière concomitante aux prélèvements sanguins. Le rapport des SSC des concentrations libres du LCR et du plasma était estimé à 0,66 (résultat présenté sans *distinguo* entre patients infectés ou non dans cette étude (8)). D'autres études étaient réalisées en contexte infectieux. L'une portait sur onze patients munis d'un dispositif de dérivation du LCR, avec suspicion ou preuve d'une infection du SNC. Le LNZ était administré selon des modalités identiques aux précédentes études et le ratio calculé était de 0,77 (17). L'autre, portant sur cinq patients porteurs de DVE et atteints de ventriculite documentée à CGP, suivait le même schéma posologique. Des dosages sanguins et de LCR *via* la DVE étaient analysés après chaque administration. Le rapport des SSC des concentrations libres du LCR et du plasma était estimé à 0,80 (18).

Les différences observées entre nos résultats et ceux des études menées chez l'Homme sont probablement attribuables à la majoration de la perméabilité de la BHE en contexte d'inflammation et *a fortiori* d'infection (5). Par ailleurs, la présence de pompes d'efflux actives sur la BHE pourrait également être incriminée, notion déjà identifiée chez l'Homme (3), mais pas dans le cas précis du LNZ. Cette hypothèse a en revanche été proposée pour expliquer des concentrations plasmatiques inférieures aux concentrations pulmonaires, chez l'homme et le rat (21-23), sans que les essais *in vitro* n'aient pu mettre en évidence cette activité d'efflux dans des études préliminaires menées au laboratoire INSERM U1070. Ceci engendre deux nouvelles hypothèses: soit cette activité est propre aux études *in vivo* et n'est pas transposable à des expérimentations *in vitro*, soit le défaut de diffusion n'est pas imputable à une pompe d'efflux. L'hypothèse de l'efflux actif devra cependant être testée sur un

modèle de BHE *in vitro*. Plusieurs autres aspects de notre étude pourraient par ailleurs être discutés tels que le choix du modèle animal ou de la posologie.

L'étape subséquente de notre projet comprenait la mise en place d'un modèle murin d'inflammation autorisant les analogies avec les situations rencontrées en pratique clinique chez l'Homme (toute cause d'hospitalisation en réanimation, infections hors SNC, hémorragie sous-arachnoïdienne, traumatisme crânien ou accident vasculaire cérébral). Une première tentative de modélisation murine d'inflammation de la BHE s'appuyait sur les données de la littérature existante et notamment celles de Ghosh et al (24) : une injection intrapéritonéale de 5 mg/kg de lipopolysaccharides (LPS) issus d'*E. Coli* était réalisée, suivie du dosage de différentes cytokines (TNF α , IL6, IL10) offrant un aperçu des concentrations attendues et du délai avant leur ascension. D'autres modèles murins d'ouverture de la barrière hémato-encéphalique employaient des posologies variant de 2,5 (25) à 20 mg/kg (26). La posologie retenue pour notre étude était de 10 mg/kg afin d'optimiser les chances de succès au vu des résultats probants de l'étude de Ghosh et al (24), dans l'objectif d'obtenir une inflammation systémique et donc cérébrale. Neuf rats soit trois par temps de prélèvement (à 2, 6 et 8 heures après l'injection intrapéritonéale) et trois rats contrôles, étaient nécessaires à l'obtention d'une cinétique inflammatoire. Un pic sérique d'acide lactique était observé dès H2 tandis que l'hyperleucocytose, l'hyperpolynucléose et l'ascension du lactate céphalorachidien suivaient une cinétique croissante plus tardive (à partir de H6, figures 6-9 en annexe). Cependant, aucun autre marqueur (dont l'IL6) ne permettait de témoigner de manière probante d'une inflammation ni *a fortiori* d'une ouverture de la BHE.

L'absence de mise en évidence dans ce modèle de la réponse inflammatoire par les cytokines pourrait s'expliquer par différentes hypothèses. Premièrement, les dosages céphalorachidiens étaient limités par la quantité de substrat recueilli, n'autorisant pas l'exploration de multiples marqueurs pour un même rat. Deuxièmement, les

posologies de LPS utilisées, la voie d'administration, ainsi que le choix des marqueurs, peuvent être remis en cause même s'ils s'appuyaient sur la littérature pré-existante. Ainsi, la reproductibilité des modèles proposés peut être remise en cause. D'autres modèles ont été décrits dans la littérature et proposent l'injection intrapéritonéale sur trois jours consécutifs (27), ou utilisent la voie intra *locus niger* (29). L'étude des *Matrix Metalloprotéinases* constitue un axe d'investigation supplémentaire. Ces protéines sont secrétées par les cellules endothéliales murines et humaines inflammées et possèdent des propriétés d'ouverture de la BHE en contexte d'inflammation (30, 31). Molino et al. ont par ailleurs développé un modèle de BHE *in vitro* robuste, reproductible et dont la fiabilité permettait, selon les auteurs, d'extrapoler les résultats à *in vivo*. L'élaboration de ce modèle reposait sur la co-culture de cellules souches endothéliales cérébrales et d'astrocytes murins (32, 33). Une autre méthode d'ouverture de la BHE reposant sur l'administration de Mannitol chez le rat avait aussi été évoquée mais écartée pour des raisons de faisabilité technique (abord microchirurgical carotidien (34)). Les investigations doivent être poursuivies en vue de la mise en place d'un modèle d'inflammation robuste, autorisant l'analogie avec les résultats obtenus chez l'Homme.

Il existe déjà des modèles validés d'infection murine du SNC avec ouverture de la BHE (35). Le sepsis entraînant des réponses cérébrales comparables chez l'humain et chez le rat (36), des extrapolations inter-espèces pourraient ensuite être envisagées grâce à une modélisation PK semi-physiologique (PB-PK) afin d'optimiser les schémas thérapeutiques à l'échelle individuelle ((37), figure 10 en annexe). C'est l'objectif des études expérimentales et cliniques menées par l'équipe INSERM U1070, dans le cadre du projet PK-POP-LCR, programme hospitalier de recherche clinique national conduit par le Pr Claire Dahyot-Fizelier. Il prévoit l'analyse de la diffusion dans le LCR de sept antibiotiques à large spectre (ceftazidime, vancomycine, daptomycine, linézolide, meropenem, colistine, aztreonam) comme une des étapes des modélisations PB-PK et interespèces.

Dans l'attente d'un modèle inflammatoire murin robuste, la diffusion limitée du LNZ dans le LCR observée chez le rat sain demeure supérieure à la diffusion de la vancomycine dans le LCR. Pourtant, la vancomycine demeure la molécule de première ligne dans les recommandations américaines de 2017 (38) et est encore largement utilisée dans le traitement des infections nosocomiales du SNC à CGP, bien qu'elle semble diffuser de manière insuffisante dans le LCR chez l'Homme. En effet, les rapports de concentrations céphalorachidiennes et plasmatiques en contexte d'infection varient dans la littérature de 0 à 18% (15, 39). Une unique étude retrouvait un rapport de concentration s'élevant à 48%. Cependant, cette diffusion était observée moyennant l'administration, chez sept patients atteints de méningite à CGP, d'un bolus de 15 mg/kg sur deux heures suivie d'une perfusion continue de 50 à 60 mg/kg, soit des doses très supérieures aux posologies utilisées en réanimation (39). Toute analogie avec la diffusion du LNZ dans le LCR doit cependant rester prudente compte tenu de la différence de nature des variables comparées. La néphrotoxicité et l'émergence de résistances bactériennes (*Entérocoque* et *Staphylococcus aureus* résistants à la vancomycine, (40, 41)) constituent par ailleurs les écueils liés à l'utilisation de cette molécule.

Des effets indésirables ont aussi été décrits pour le LNZ, en particuliers lors d'administration prolongées (supérieures à 28 jours). Ils sont principalement attribuables à une inhibition de la synthèse des protéines mitochondriales, responsable d'une toxicité hématologique (myélosuppression, thrombopénie, anémie, pancytopénie) réversibles à l'arrêt du traitement, de neuropathies optiques et périphériques, et plus rarement d'acidoses lactiques, de DRESS syndrome et de syndromes sérotoninergiques (42).

Le LNZ semble pourtant constituer une alternative satisfaisante dans le traitement des infections nosocomiales du SNC. La fédération européenne des sociétés de

neurologie place d'ailleurs son utilisation dans les options de première ligne pour le traitement des méningites à SARM (43). En effet, une étude rétrospective portant sur huit patients atteints de méningite à SARM rapportait une supériorité du LNZ sur la vancomycine ; l'interprétation devant cependant être prudente car la vancomycine était alors administrée de façon discontinue à la posologie de 500 mg x 4/j (44). Plusieurs rapports de cas étaient en faveur d'une efficacité du LNZ dans le traitement d'infections nosocomiales du SNC, dont une méningite à ERV (45), et une méningite à SARM (46), de même qu'une étude rétrospective portant sur dix-sept cas de méningites à SARM et/ou Staphylocoque à coagulase négative résistant à la méticilline (SCNRM). Aucun effet indésirable hématologique, rénal ou hépatique n'était rapporté (47).

Conclusion

Il s'agit de la première étude pharmacocinétique étudiant la distribution du LNZ dans le LCR chez l'animal sain. La diffusion dans le LCR observée chez le rat sain est limitée et la responsabilité d'une pompe d'efflux reste à démontrer. Le ratio moyen est inférieur à celui observé dans les études cliniques menées chez l'Homme considéré comme « sain » : l'hypothèse d'une modification de perméabilité de la BHE dans le contexte inflammatoire chez l'homme est probable. Ces hypothèses devront être confirmées sur modèles murins à BHE inflammatoire et infectée. Ces différentes étapes sont indispensables à la compréhension de la mécanistique de diffusion du LNZ dans le SNC. Elles constituent la base des extrapolations interspèces par modélisations PB-PK en vue d'une optimisation thérapeutique à l'échelle individuelle, selon les différentes situations cliniques rencontrées et la sensibilité des CGP identifiés.

Bibliographie

- (1) Vincent J-L. *International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units*. *JAMA*. 2009; 302: 2323
- (2) Faure C, Bouchacourt G, Dahyot-Fizelier C. *Pharmacocinétique des antibiotiques en réanimation*. *Communications scientifiques MAPAR*. 2017; 307-320
- (3) Abbott NJ, Patabendige AAK, Dolman DEM, et al. *Structure and function of the blood–brain barrier*. *Neurobiol Dis*. 2010; 37: 13–25
- (4) Bonomini R. *Aquaporin and Blood Brain Barrier*. *Curr Neuropharmacol*. 2010; 8: 92–6
- (5) Weiss N, Miller F, Cazaubon S, Couraud P-O. *The blood-brain barrier in brain homeostasis and neurological diseases*. *Biochim Biophys Acta*. 2009; 1788: 842–57
- (6) Ivanidze J, Kesavabhotla K, Kallas ON, et al. *Evaluating Blood-Brain Barrier Permeability in Delayed Cerebral Infarction after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage*. *Am J Neuroradiol*. 2015; 36: 850–4
- (7) Auburtin M, Wolff M, Charpentier J, et al. *Detrimental role of delayed antibiotic administration and penicillin-nonsusceptible strains in adult intensive care unit patients with pneumococcal meningitis: The PNEUMOREA prospective multicenter study*. *Crit Care Med*. 2006; 34: 2758–65
- (8) Myrianthefs P, Markantonis SL, Vlachos K, et al. *Serum and Cerebrospinal Fluid Concentrations of Linezolid in Neurosurgical Patients*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006; 50: 3971–6
- (9) *The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 6.0, 2016*. <http://www.eucast.org>.
- (10) Stalker DJ, Jungbluth GL. *Clinical Pharmacokinetics of Linezolid, a Novel Oxazolidinone Antibacterial*. *Clin Pharmacokinet*. 2003; 42: 1129–40
- (11) Andes D, van Ogtrop ML, Peng J, et al. *In Vivo Pharmacodynamics of a New Oxazolidinone (Linezolid)*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002; 46: 3484–9
- (12) Taubert M, Zander J, Frechen S, et al. *Optimization of linezolid therapy in the critically ill: the effect of adjusted infusion regimens*. *J Antimicrobial Chemother*. [Internet] 2017; <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkx149>
- (13) Yang M, Zhang J, Chen Y, et al. *Optimization of linezolid treatment regimens for Gram-positive bacterial infections based on pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis*. *Future Microbiol*. 2017; 12: 39–50
- (14) Rayner CR, Forrest A, Meagher AK, et al. *Clinical Pharmacodynamics of Linezolid in Seriously Ill Patients Treated in a Compassionate Use Programme*. *Clin Pharmacokinet*. 2003; 42: 1411–23

- (15) Tang Y, Kong L, Wu C, et al. Pharmacokinetics of linezolid in plasma and cerebrospinal fluid in patients with cerebral hemorrhage post-surgical intervention. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017; 73: 919–21
- (16) Viaggi B, Paolo AD, Danesi R, et al. Linezolid in the central nervous system: Comparison between cerebrospinal fluid and plasma pharmacokinetics. *Scand J Infect Dis.* 2011; 43: 721–7
- (17) Luque S, Grau S, Alvarez-Lerma F, et al. Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of linezolid in neurosurgical critically ill patients with proven or suspected central nervous system infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2014; 44: 409–15
- (18) Beer R, Engelhardt KW, Pfausler B, et al. Pharmacokinetics of Intravenous Linezolid in Cerebrospinal Fluid and Plasma in Neurointensive Care Patients with Staphylococcal Ventriculitis Associated with External Ventricular Drains. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51: 379–82
- (19) Vatandousta S M. Oxidative Stress and Antioxidant Defense Status in CSF and Blood Content of the WAG/Rij Rat Models Suffering from Absence Epilepsy. *J Exp Clin Neurosciences.* [Internet] 2016; 3 ; <http://jecns.com/JECNS/article/view/46>
- (20) Tsona A, Metallidis S, Foroglou N, et al. Linezolid Penetration Into Cerebrospinal Fluid and Brain Tissue. *J Chemother.* 2010; 22: 17–9
- (21) Conte JE, Golden JA, Kipps, J, et al. Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 46:1475-1480
- (22) Honeybourne D, Tobin C, Jevons G, et al. Intrapulmonary penetration of linezolid. *J Antimicrob Chemother.* 2003; 51: 1431-1434
- (23) Carrez R, étude INSERM non publiée. 2017.
- (24) Ghosh A, Birngruber T, Sattler W, et al. Assessment of Blood-Brain Barrier Function and the Neuroinflammatory Response in the Rat Brain by Using Cerebral Open Flow Microperfusion. *PLoS ONE.* 2014; 9: e98143
- (25) Wittmann G, Mohácsik P, Balkhi MY, et al. Endotoxin-induced inflammation down-regulates l-type amino acid transporter 1 (LAT1) expression at the blood–brain barrier of male rats and mice. *Fluids Barriers CNS.* [Internet] 2015; 12 ; <http://www.fluidsbarrierscns.com/content/12/1/21>
- (26) Del Angel-Meza AR, Dávalos-Marín AJ, Ontiveros-Martinez LL, et al. Protective effects of tryptophan on neuro-inflammation in rats after administering lipopolysaccharide. *Biomed Pharmacother.* 2011; 65: 215–9
- (27) Degos V, Peineau S, Nijboer C, et al. G protein-coupled receptor kinase 2 and group I metabotropic glutamate receptors mediate inflammation-induced sensitization to excitotoxic neurodegeneration: Excitotoxic Neurodegeneration. *Ann Neurol.* 2013; 73: 667–78

- (28) Yang C-W, Liu H, Li X-D, Sui S-G, Liu Y-F. Salvianolic acid B protects against acute lung injury by decreasing TRPM6 and TRPM7 expressions in a rat model of sepsis. *J Cell Biochem.* [Internet] 2017 ; <http://doi.wiley.com/10.1002/jcb.26233>
- (29) Hernández-Romero MC, Delgado-Cortés MJ, Sarmiento M, et al. Peripheral inflammation increases the deleterious effect of CNS inflammation on the nigrostriatal dopaminergic system. *Neurotoxicology.* 2012; 33: 347–60
- (30) Rosenberg GA. Matrix metalloproteinases in neuroinflammation. *Glia.* 2002; 39: 279–91
- (31) Vafadari B, Salamian A, Kaczmarek L. MMP-9 in translation: from molecule to brain physiology, pathology, and therapy. *J Neurochem.* 2016; 139: 91–114
- (32) Molino Y, Jabès F, Bonnet A, et al. Gene expression comparison reveals distinct basal expression of HOX members and differential TNF-induced response between brain- and spinal cord-derived microvascular endothelial cells. *J Neuroinflammation.* [Internet] 2016 ; 13 ; <http://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-016-0749-6>
- (33) Molino Y, Jabès F, Lacassagne E, Gaudin N, Khrestchatisky M. Setting-up an In Vitro Model of Rat Blood-brain Barrier (BBB): A Focus on BBB Impermeability and Receptor-mediated Transport. *J Vis Exp.* [Internet] 2014 ; <http://www.jove.com/video/51278/setting-up-an-vitro-model-rat-blood-brain-barrier-bbb-focus-on-bbb>
- (34) Kozler P, Sobek O, Pokorny J. Biochemical manifestations of the nervous tissue degradation after the blood-brain barrier opening or water intoxication in rats. *Neuro Endocrinol Lett.* 2016; 37: 114–20
- (35) Barichello T, Fagundes GD, Generoso JS, et al. Brain–blood barrier breakdown and pro-inflammatory mediators in neonate rats submitted meningitis by *Streptococcus pneumoniae*. *Brain Res.* 2012; 1471: 162–8
- (36) Jacob A, Brorson JR, Alexander JJ. Septic encephalopathy: Inflammation in man and mouse. *Neurochem Int.* 2011; 58: 472–6
- (37) Tängdén T., Wareham DW, Felton TW, et al. The role of infection models and PK/PD modelling for optimising care of critically ill patients with severe infections. *Int Care Med.* 2017; 43: 1021–32
- (38) Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America’s Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *Clin Infect Dis.* 2017; 64: e34–65
- (39) Albanèse J, Léone M, Bruguerolle B, et al. Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetics of vancomycin administered by continuous infusion to mechanically ventilated patients in an intensive care unit. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000; 44: 1356–8

- (40) Cattoir V, Leclercq R. Twenty-five years of shared life with vancomycin-resistant enterococci: is it time to divorce? *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68: 731–42
- (41) Rossi F, Diaz L, Wollam A, et al. Transferable Vancomycin Resistance in a Community-Associated MRSA Lineage. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1524–31
- (42) Savard S, Desmeules S, Riopel J, et al. Linezolid-Associated Acute Interstitial Nephritis and Drug Rash With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2009; 54: e17–20
- (43) Chaudhuri A, Martin PM, Kennedy PGE, et al. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. *Eur J Neurol.* 2008; 15: 649–59
- (44) Sipahi OR, Bardak-Ozdemir S, Turhan T, et al. Vancomycin versus Linezolid in the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Meningitis. *Surg Infect.* 2013; 14: 357–62
- (45) Shaikh ZH, Peloquin CA, Ericsson CD. Successful treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* meningitis with linezolid: case report and literature review. *Scand J Infect Dis.* 2001; 33: 375–9
- (46) Kessler AT, Kourtis AP. Treatment of Meningitis Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* with Linezolid. *Infection.* 2007; 35: 271–4
- (47) Sipahi OR, Bardak S, Turhan T, et al. Linezolid in the treatment of methicillin-resistant staphylococcal post-neurosurgical meningitis: A series of 17 cases. *Scand J Infect Dis.* 2011; 43: 757–64

Annexes

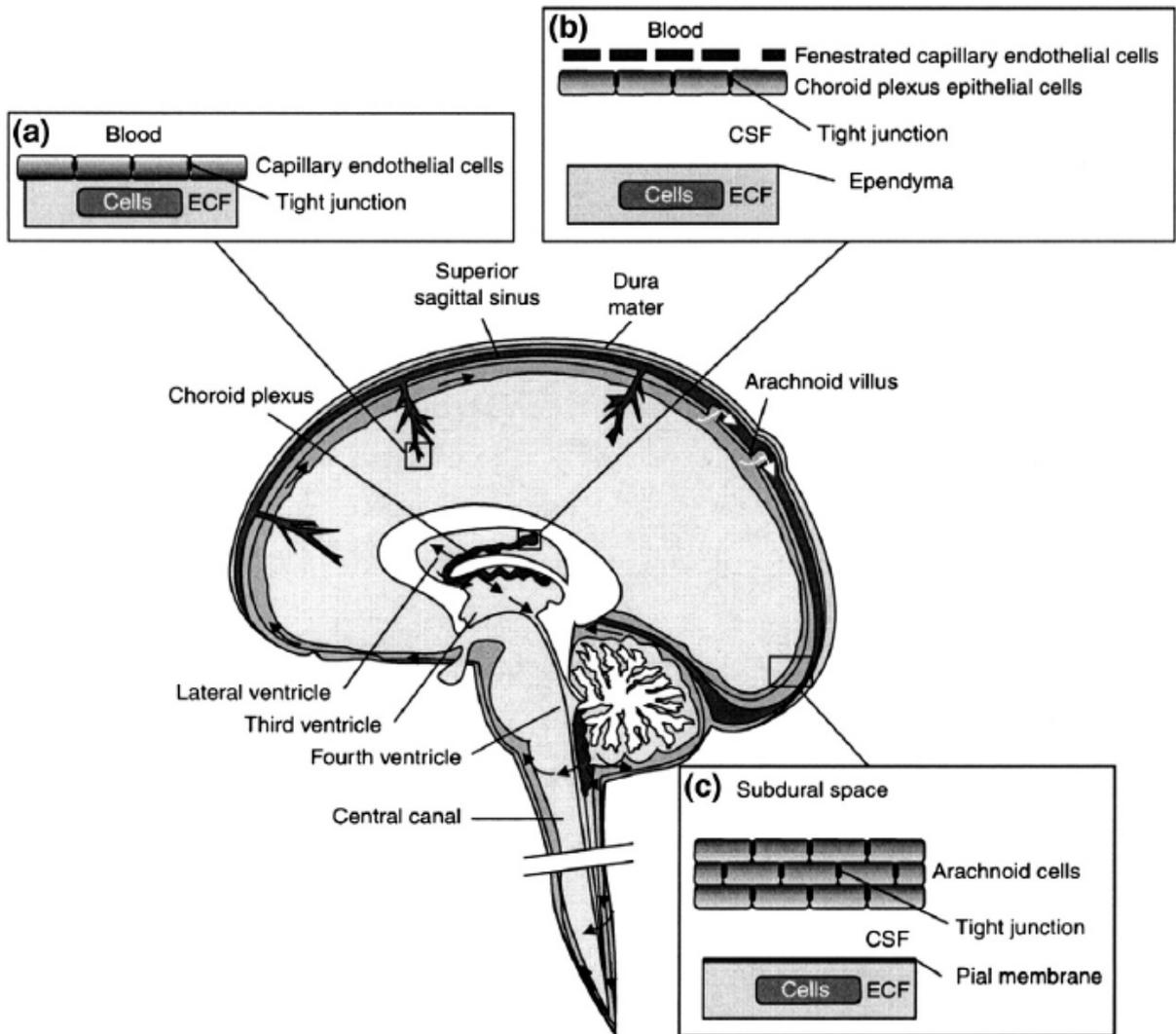


Figure 1 : Barrières physiologiques cérébrales, d'après Abbott et al. (3)

CSF : Cerebrospinal fluid, LCR. ECF : Extracellular fluid, liquide extracellulaire.

	Ratio SSC	
	En contexte inflammatoire	En contexte infectieux
Chirurgie	0,66 (n=14) (8) <i>Neurochirurgie, antibioprophylaxie (n=12), ou antibiothérapie pour infection du SNC (n=2).</i>	
Réanimation	0,56 (n=7) (16) <i>Hémorragie sous arachnoïdienne (n=2), hémorragie intraventriculaire (n=2), hémorragie intra cérébrale (n=5), antibioprophylaxie infection du SNC.</i>	0,77 (n=11) (17) <i>Infection du SNC suspectée ou prouvée, antibiothérapie.</i>
	0,56 (n=5) (15) <i>Hémorragie intracérébrale, antibiothérapie pneumonie nosocomiale.</i>	0,80 (n=5) (18) <i>Hydrocéphalie obstructive (DVE), compliquant une hémorragie sous arachnoïdienne ou un traumatisme crânien grave, antibiothérapie pour ventriculite documentée à CGP.</i>

Tableau 3 : Résumé des études observant la diffusion du LNZ dans le LCR en contexte inflammatoire ou infectieux. *n= nombre de patients.*

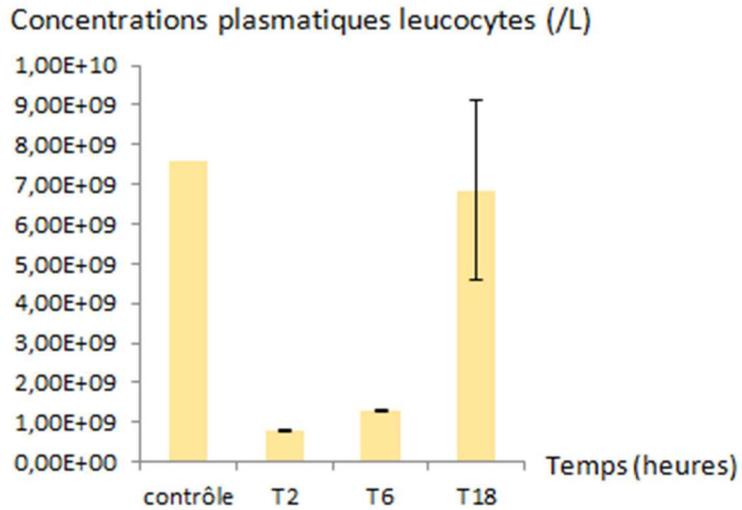


Figure 6: Moyennes (\pm écarts-types) des concentrations plasmatiques de leucocytes en fonction du temps après injection de LPS.

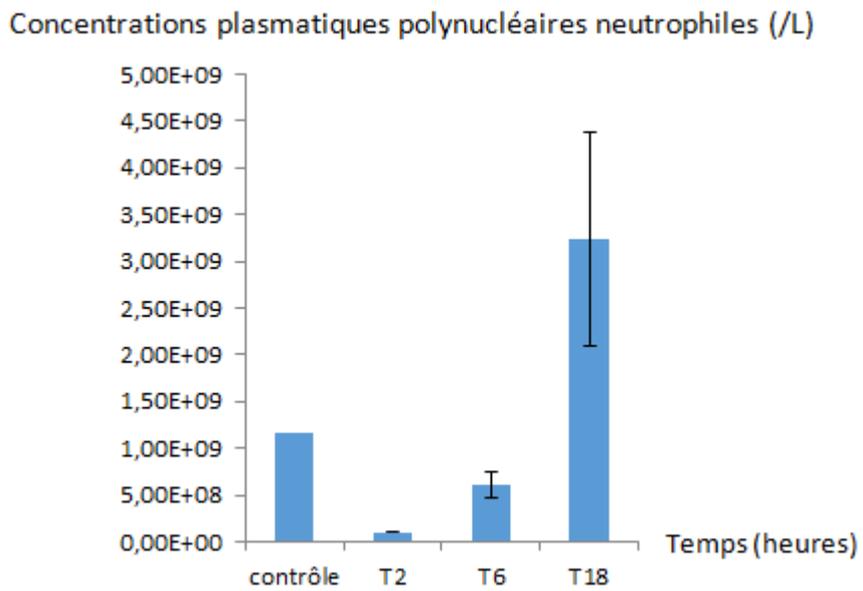


Figure 7: Moyennes (\pm écarts-types) des concentrations plasmatiques de polynucléaires neutrophiles en fonction du temps après injection de LPS.

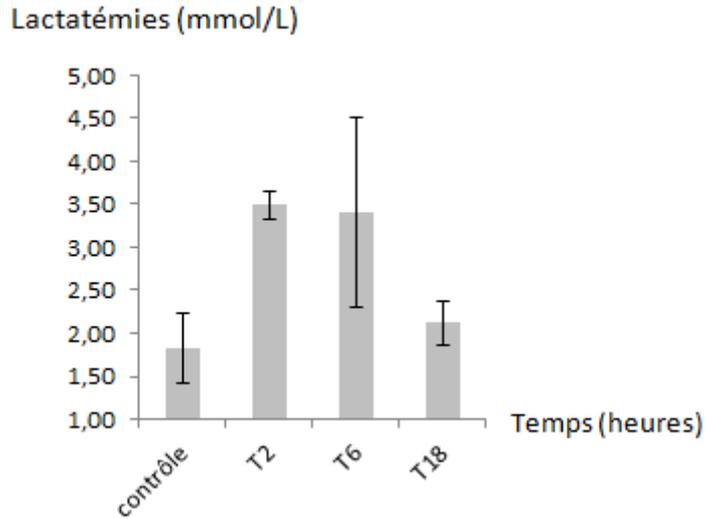


Figure 8: Moyennes (\pm écarts-types) des concentrations plasmatiques de lactates en fonction du temps après injection de LPS.

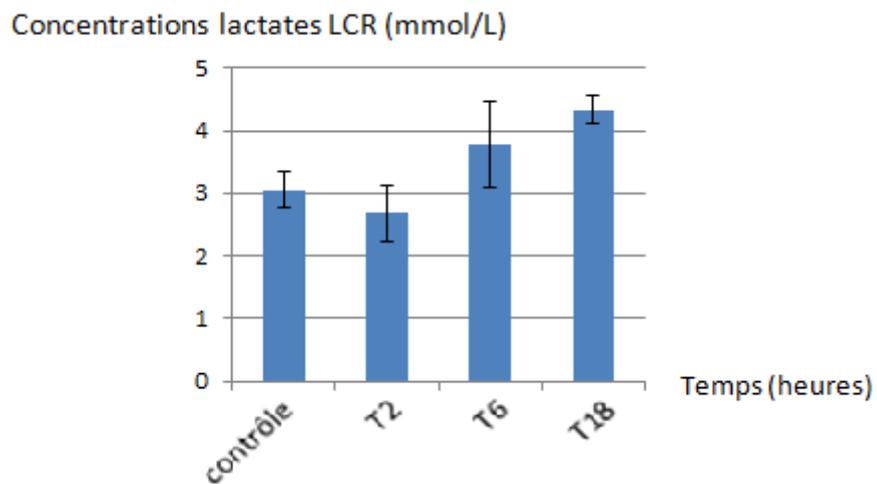


Figure 9: Moyennes (\pm écarts-types) des concentrations céphalorachidiennes de lactates en fonction du temps après injection de LPS.

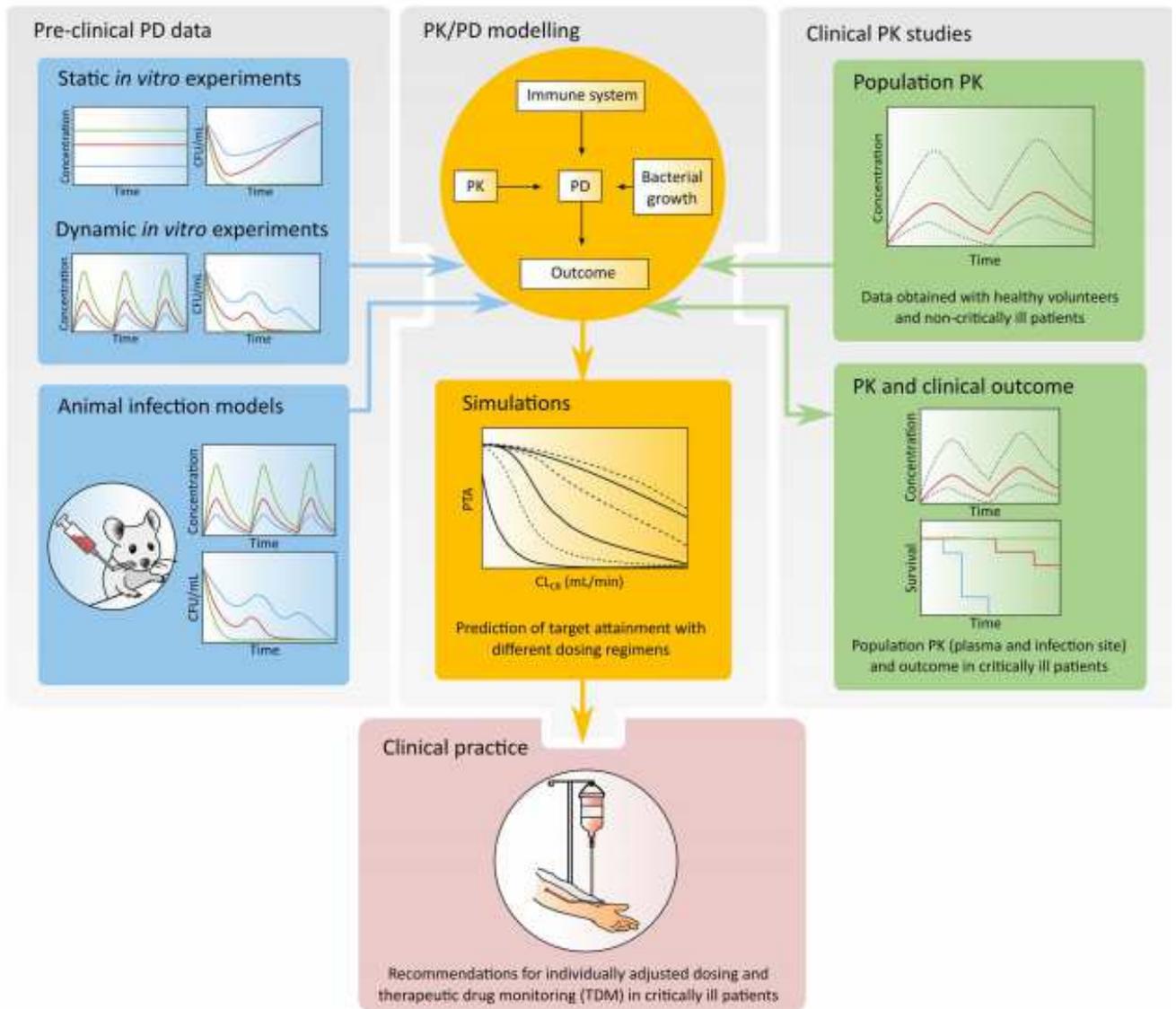


Figure 10: Apport des études précliniques dans l'optimisation thérapeutique des antibiotiques, d'après Tangden et al. (37)



UNIVERSITE DE POITIERS



Faculté de Médecine et de
Pharmacie

SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



Etude de la distribution du linézolide (LNZ) dans le plasma et dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) chez le rat sain.

C. Faure¹, M. Dominique², R. Carrez², I. Lamarche³, P. Gobin³, W. Couet³, S. Marchand³, C. Dahyot-Fizelier⁴.

¹Département d'Anesthésie-Réanimation, CHU - Poitiers (France),

²Université de Poitiers - Poitiers (France),

³INSERM U1070, Université de Poitiers - Poitiers (France),

⁴Département d'Anesthésie-Réanimation, CHU, INSERM U1070, Université de Poitiers - Poitiers (France).

Les barrières physiologiques cérébrales (BC) limitent la diffusion des antibiotiques jusqu'au site de l'infection et l'efficacité thérapeutique de nombreuses infections du système nerveux central (SNC), notamment en cas de bactérie multi-résistante (BMR). L'arsenal thérapeutique disponible évolue peu depuis plusieurs décennies et l'optimisation de l'antibiothérapie, via la connaissance pharmacocinétique (PK), est indispensable afin d'obtenir un effet antimicrobien maximal à toxicité minimale. Le LNZ est indiqué dans le traitement des infections nosocomiales à Cocci Gram Positif, et les données PK chez l'homme montrent une grande variabilité alors qu'aucune étude animale n'existe dans le LCR (1,2,3). Cette étude a pour objectif de définir le profil PK du LNZ chez l'animal sain.

Après anesthésie par Isoflurane 3%, 25 rats adultes sains (300 g) recevaient, en intraveineux 8,5 mg/kg de LNZ ; 5 rats par temps de prélèvement (T0,5 (30 min), T1 (1 h), T2, T4,T6) après l'injection étaient nécessaires pour l'obtention des 5 profils PK dans le LCR et le plasma. Sous anesthésie, le LCR était ponctionné dans la grande citerne et le sang par ponction intra-cardiaque létale. Après centrifugation, 100 µL de plasma était obtenu. La méthode analytique utilisait une technique validée de LC-MS-MS. Les concentrations libres plasmatiques étaient calculées selon la fixation protéique théorique de 31% du LNZ. Les paramètres PK étaient calculés selon un modèle non-compartmental, par la méthode des trapèzes.

Le rapport des surfaces sous courbe (SSC) des concentrations libres du LCR et du plasma était de 0,40. A T0,5, les concentrations moyennes dans le LCR de LNZ (2 980 ng/mL) étaient 2,7 fois inférieures à celles du plasma (8 035 ng/mL) et demeuraient inférieures pour toute la cinétique. La constante d'élimination dans le plasma était de 0,487/h. Les valeurs de clairance, de demi-vie et de volume de distribution obtenues à partir de K_e étaient de 372 mL.h/kg, 1,42h et 764 mL/kg, respectivement.

La distribution du LNZ dans le LCR chez le rat sain est limitée. Le ratio des SSC est de 0,40 ; ratio moindre que ceux décrits chez l'Homme allant de 0,56 à 0,80 (1,2,3). Ces différences sont probablement attribuables à l'augmentation de perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BHE) en contexte d'inflammation et d'infection (méningite, ventriculite). Une pompe d'efflux actif présente sur les BC expliquerait la pénétration limitée du LNZ ; aucune n'a été décrite à ce jour. Ainsi, des études complémentaires sur modèles animaux avec inflammation et infection des BC sont nécessaires afin d'explorer la variabilité du ratio et une étude *in vitro* pour définir l'éventuel transporteur limitant la distribution du LNZ dans le LCR. Ensuite, des extrapolation inter-espèces pourraient être envisagée grâce à une modélisation PK semi-physiologique (PB-PK) pour optimiser les schémas thérapeutiques recommandés.

(1) Scand J Infect Dis. 2011;43:721–7.

(2) Antimicrob Agents and Chemother. 2006;50:3971–6.

(3) Antimicrob Agents and Chemother 2007;51:379–82.