

Principes pharmacologiques du traitement de la pyélonéphrite : distribution, efficacité et toxicité rénale des antibiotiques

**Denis Beauchamp
Michel G. Bergeron**

L'efficacité d'un antibiotique dans la pyélonéphrite est proportionnelle à sa capacité de se retrouver à des concentrations suffisantes non seulement dans l'urine mais aussi dans le parenchyme rénal. La cinétique intrarénale varie d'un antibiotique à l'autre et la distribution intrarénale est un facteur déterminant du succès dans la pyélonéphrite. Les aminosides sont la classe d'antibiotiques qui, avec les quinolones, pénètrent le mieux le parenchyme rénal et sont les plus efficaces dans le traitement de la pyélonéphrite. L'infection rénale, la septicémie, l'endotoxémie, l'âge et le jeûne peuvent modifier de façon significative la pharmacocinétique intrarénale et la toxicité des aminosides. En outre, de nombreuses interactions médicamenteuses influencent l'accumulation intrarénale et la toxicité de ces antibiotiques. Les études de distribution subcellulaire ont grandement contribué à mettre à jour les mécanismes de la toxicité rénale des aminosides et leur interaction avec d'autres antibiotiques. En général, les facteurs qui augmentent leur accumulation intrarénale augmentent leur toxicité alors que ceux qui interfèrent avec cette accumulation la limitent.

ADRESSE

D. Beauchamp : *professeur*, Département de biologie médicale, Division microbiologie, Faculté de médecine, Université Laval, *chercheur senior*, Centre de recherche en Infectiologie, Centre de recherche du CHUL.
M.G. Bergeron : *professeur et directeur*, Division microbiologie, Département de biologie médicale, Faculté de médecine, Université Laval, Centre de recherche en infectiologie, 2705, boulevard Laurier, Sainte-Foy, Québec, G1V 4G2 Canada.

Les antibiotiques sont utilisés depuis une soixantaine d'années. Malgré tout, il n'existe aucune approche standardisée et rationnelle quant au choix des agents antimicrobiens et à la durée optimale du traitement des infections urinaires [1]. Cela est d'autant plus surprenant que

les différents syndromes associés aux infections urinaires incluant la pyélonéphrite et la cystite qui affectent plus de 25 % des femmes, sont les infections les plus fréquemment diagnostiquées en pratique courante. Aux États-Unis et au Canada, enfants et adultes des deux sexes consultent plus de 6 millions de fois par année

pour ce type d'infection. Plus de 250000 d'entre eux souffrent de pyélonéphrite sévère qui nécessite souvent une hospitalisation. L'infection urinaire compliquée est également l'une des plus fréquentes infections nosocomiales mais aussi des plus graves, souvent mortelles [1].

Les recherches effectuées au cours des 30 dernières années nous ont permis de définir le syndrome urétéral aigu, de redéfinir certains critères diagnostiques fondés sur le nombre de bactéries dans les urines, de développer de nouveaux outils diagnostiques rapides (leucocyte estérases et la réduction des nitrates), ou de nouveaux tests pour différencier les infections urinaires hautes et basses (bactérie recouverte d'anticorps). Enfin, l'on peut maintenant traiter la cystite avec une seule dose ou quelques doses d'antibiotiques [1, 2].

Syndromes cliniques de la pyélonéphrite

Il existe plusieurs présentations cliniques ou syndromes de la pyélonéphrite (*Tableau I*). Chez la femme, on décrit quatre syndromes de pyélonéphrite non compliquée: la pyélonéphrite infraclinique, la pyélonéphrite aiguë qui peut se présenter sous forme modérée ou sévère, la pyélonéphrite de la femme enceinte et la pyélonéphrite récurrente. Certaines infections devraient aussi être classées comme des pyélonéphrites non compliquées chez l'homme âgé de moins de 60 ans en l'absence de foyer apparent d'infection de la prostate. Toutes les autres infections urinaires devraient être classées comme des pyélonéphrites compliquées, qu'elles soient infracliniques, modérées ou sévères.

Chez l'homme et la femme, la pyélonéphrite compliquée est généralement le résultat d'anomalies fonctionnelles et structurales, de manipulations urologiques ou de maladies sous-jacentes qui réduisent la réponse de l'hôte ou augmentent la sensibilité à l'infection (*Tableau I*). Chez l'homme souffrant de pyélonéphrite récurrente ou chez l'homme âgé, la pyélonéphrite accompagnée d'un foyer d'infection à la prostate doit être considérée comme compliquée (*Tableau I*).

m/s n° 8-9, vol. 13, août-septembre 97

Tableau I

SYNDROMES CLINIQUES DE LA PYÉLONÉPHRITE CHEZ L'ADULTE

Pyélonéphrites non compliquées

Femmes	Pyélonéphrite infraclinique (silencieuse) Pyélonéphrite aiguë (modérée/sévère) Pyélonéphrite chez la femme enceinte Pyélonéphrite récurrente
Hommes	Pyélonéphrite aiguë (infraclinique/modérée/sévère) (≤ 60 ans)

Pyélonéphrites compliquées

souvent personnes âgées, hommes ou femmes
Pyélonéphrite associée à:

- A. Anomalies fonctionnelles et structurales
Obstruction
Calculs
Maladies neurologiques
Reflux vésico-urétéral
Insuffisance rénale
- B. Manipulations urologiques
Catheter urinaire/Instruments de drainage
Instruments urinaires
Transplantation rénale
- C. Maladies sous-jacentes
Diabète
Hôtes immunodéficients
Drépanocytose
Maladies polykystiques du rein

Principe du traitement de la pyélonéphrite

Les différents syndromes cliniques présentés au *Tableau I* rendent difficile le diagnostic et le traitement approprié de la pyélonéphrite et l'élaboration de guides standards pour le traitement de cette infection. Contrairement à la cystite pour laquelle de nouvelles approches thérapeutiques ont été évaluées, il n'y a que peu d'innovation thérapeutique en ce qui concerne la pyélonéphrite. Bien que l'infection urinaire soit considérée comme un modèle idéal pour l'étude de l'efficacité des antibiotiques, la plupart des études cliniques sur les infections urinaires manquent de rigueur [1]. En général, ces études ne définissent pas de façon appropriée les critères diagnostiques, ne différencient pas les infections urinaires hautes des infections urinaires basses, ont un nombre insuffisant de patients ou ne

suivent pas les patients sur une période de temps assez longue pour déterminer adéquatement l'efficacité du traitement [1]. Aucune recommandation précise n'existe pour le traitement de la pyélonéphrite chez les patients sans défense immunitaire recevant des agents antinéoplasiques ou anti-inflammatoires, les personnes âgées ou les patients diabétiques ou transplantés rénaux [1].

Les objectifs du traitement de la pyélonéphrite sont l'éradication des micro-organismes envahissant le parenchyme rénal et le sang s'il y a septicémie et la prévention des complications associées: le choc septique, la coagulation intravasculaire disséminée, le syndrome de détresse respiratoire, les abcès rénaux localisés et les infections métastatiques.

En l'absence d'obstruction du tractus urinaire, ou de corps étrangers, les échecs du traitement dans la pyélonéphrite ont toujours été attribués à la

résistance bactérienne, la présence de forme-L*, la surinfection par un nouvel agent pathogène, ou l'utilisation d'un antibiotique approprié pour une période de temps trop courte. En dépit du fait que *Escherichia coli*, la cause première de la pyélonéphrite, soit maintenant très résistant à l'ampicilline et à l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole [1, 3], la résistance bactérienne et les formes-L peuvent rarement être évoquées comme cause d'échec du traitement dans la pyélonéphrite. Nous croyons plutôt que la cause la plus fréquente d'échec et de rechute est l'inefficacité pharmacologique des agents antimicrobiens dans le parenchyme rénal infecté. Une analyse des pourcentages d'échec du traitement de la pyélonéphrite portant sur plus de 2300 cas nous a permis de constater, qu'il était de 64 % dans la pyélonéphrite chronique et de 37 % dans la pyélonéphrite aiguë (suivi de 120 jours) [2]. Même encore aujourd'hui, la plupart des médecins considèrent que, pour être efficaces dans la pyélonéphrite, les antibiotiques doivent se retrouver en quantité suffisante dans l'urine des patients infectés. Fait intéressant, McCabe et Jackson qui prônaient cette théorie n'ont jamais pu expliquer le pourcentage élevé d'échec du traitement et de rechute dans la pyélonéphrite [4]. Nous croyons, quant à nous, que pour être efficace dans la pyélonéphrite un antibiotique doit se retrouver à des concentrations suffisantes non seulement dans l'urine mais dans le parenchyme rénal puisque les concentrations sanguines et urinaires ne reflètent en rien ce qui se passe au niveau du tissu rénal [1, 2]. Nous avons montré, il y a déjà 15 ans, que seuls les antibiotiques se retrouvant en quantité suffisante dans le rein pouvaient neutraliser les agents pathogènes responsables de la pyélonéphrite [5-8]. L'expérience clinique des dernières années semble confirmer nos études expérimentales puisque les rechutes de traitement sont beaucoup plus faibles avec des antibiotiques dont la pharmacologie intrarénale est plus adéquate. Ces études nous ont permis d'identifier de nombreux facteurs susceptibles de modifier la distribution

des antibiotiques aux niveaux cellulaire et subcellulaire et de mieux définir les principes pharmacologiques du traitement de la pyélonéphrite.

Pharmacodynamique intrarénale des antibiotiques

On n'a que très peu d'information sur la distribution intrarénale des antimicrobiens chez l'homme [5]. Les connaissances actuelles de la pharmacocinétique des antibiotiques proviennent d'études effectuées chez l'animal. Le *Tableau II* montre les différences importantes de distribution et de persistance de nombreux antibiotiques dans le parenchyme rénal. De façon générale, les concentrations sérique et urinaire sont de mauvais indicateurs des concentrations d'antibiotiques retrouvées dans le cortex, la médullaire et la papille [6].

Les aminosides

Les aminosides constituent la classe d'antibiotiques qui possède la meilleure pénétration intrarénale. L'accumulation rénale des aminosides a été très étudiée en raison de leur toxicité potentielle sur les cellules des tubules proximaux. En effet, on a mesuré des concentrations d'environ 600 et 700 µg/g de gentamicine et de nétilmicine dans le cortex rénal de rats normaux après des doses multiples, soit des concentrations 70 fois supérieures à celles atteintes dans le sérum. L'excellente pénétration de ces antibiotiques dans les cellules rénales est un facteur de risque du fait de leur toxicité mais un atout majeur pour le traitement de la pyélonéphrite [7, 8]. Chez l'homme, on a retrouvé des concentrations intrarénales de gentamicine semblables aux concentrations sériques après injection d'une dose de 40 mg chez des patients souffrant de maladies rénales diverses [9]. D'autres travaux ont montré que le rapport des concentrations intracorticales aux concentrations sériques d'amikacine et de tobramycine variaient respectivement entre 1,5 et 2 dans les reins de patients à la fonction rénale normale, devant subir une néphrectomie pour une tumeur rénale [10].

Les antibiotiques de type β-lactamines

Ces antibiotiques tels que l'ampicilline et la ceftriaxone ne pénètrent pas ou très peu le tissu rénal [11, 12].

En dépit de concentrations urinaires élevées, la mauvaise pénétration tissulaire de l'ampicilline (pic tissulaire de 65 µg/g de tissu) associée à son élimination rapide du sérum et des tissus (inférieure à 4 heures) sont probablement responsables d'échecs du traitement de la pyélonéphrite par cet antibiotique [7]. La ceftriaxone est utilisée dans la pyélonéphrite mais les données comparatives sont rares. L'utilisation simultanée d'un aminoside qui s'accumule dans le parenchyme rénal et d'une pénicilline comme l'ampicilline qui se concentre très bien dans l'urine, s'est avérée une combinaison très efficace pour le traitement de la pyélonéphrite dans notre modèle expérimental car ces deux antibiotiques sont synergiques *in vitro* contre plusieurs souches de *Escherichia coli* et induisent également une synergie pharmacologique [7].

Les quinolones

Les quinolones pénètrent relativement bien le tissu rénal. Les résultats obtenus chez l'animal montrent que des niveaux tissulaires de fléroxaciné et de témafloxaciné équivalents à trois fois les concentrations sériques ont été retrouvés dans le rein (*Tableau II*). Cette bonne pénétration tissulaire associée à une longue demi-vie sérique et tissulaire, particulièrement pour la fléroxaciné (supérieure à 24 heures), et à une concentration minimale inhibitrice (CMI) relativement faible contre la plupart des entérobactéries et même les non-fermentants** causant des infections urinaires, sont probablement responsables de leur grande efficacité dans le traitement de la pyélonéphrite. Des résultats obtenus chez l'homme après injection de 400 mg de norfloxaciné [5] et d'énoxaciné (*Tableau II*) ont montré des pics tissulaires plus faibles mais un rapport des concentrations tissulaires aux concentrations sériques au moins équivalent à celui mesuré chez les animaux.

Le triméthoprime

Le triméthoprime est un antibiotique qui montre une très bonne pénétration tissulaire et qui, combiné à un aminoside, est très efficace dans le

* Formes L : cellules bactériennes pléiomorphes, résultant de la perte partielle ou complète de la paroi cellulaire. Cette perte peut être réversible ou permanente.

** Bacilles non fermentants : en clinique, ce sont des bactéries aérobies, dont le métabolisme des glucides (s'il y a lieu) s'effectue par oxydation seulement (c'est-à-dire, en utilisant l'oxygène comme accepteur d'électrons).

Tableau II

CONCENTRATIONS INTRARÉNALES DES ANTIBIOTIQUES CHEZ L'HOMME ET CHEZ L'ANIMAL

Antibiotiques	Doses (mg/kg)	Pics tissu rénal (µg/g de tissu)	Rapport tissu rénal/sérum	Persistance dans le tissu rénal	Références
Aminosides					
Gentamicine	10 mg/kg	40/630	3/70*	> 25 jours	[7, 16, 17, 47]
Nétilmicine	10 mg/kg	240/720	16/70*	> 25 jours	[48]
Tobramycine	40 mg/kg	250	30-40**	> 10 jours	[49]
Gentamicine***	40 mg	–	1	–	[9]
Tobramycine***	4,5 mg/kg	69	2**	–	[10]
Amikacine***	15 mg/kg	115	1,5**	–	[10]
β-lactamines					
Ampicilline	100 mg/kg	65	1**	< 4 h	[11]
Ceftriaxone	100 mg/kg	72	0,65**	< 6 h	[12]
Quinolones					
Fleroxacine	50 mg/kg	45/60	3/5*	> 24 h	Données non publiées
Temafloxacine	25 mg/kg	60	2**	< 12 h	Données non publiées
Norfloxacin***	400 mg	16	3,8		[5]
Enoxacin***	400 mg	16,1	7,7		Données non publiées
Autres antibiotiques					
Triméthoprime	10 mg/kg	32	20**	< 16 h	[7, 13]
Sulfaméthoxazole	50 mg/kg	50	0,4**	< 1 jour	[7, 13]
Vancomycine	20 mg/kg	85	2**	> 24 h	[22]
Daptomycine	10 mg/kg	4	0,2	< 12 h	[30]

* 1 injection/14 injections.

** 1 injection.

*** Données obtenues dans l'espèce humaine.

traitement de la pyélonéphrite. Combiné aux sulfonamides qui, seuls, se retrouvent en de faibles niveaux dans le parenchyme rénal, nous avons démontré une synergie pharmacologique [7, 13] qui s'est manifestée chez l'homme par une efficacité accrue par rapport à l'amoxicilline (résultats non publiés).

Pharmacologie rénale et efficacité dans la pyélonéphrite

La distribution intrarénale des aminosides est particulière. Afin d'étudier le bénéfice potentiel de l'accumulation intrarénale des aminosides, notre laboratoire a conduit une série d'expériences en utilisant un modèle de pyélonéphrite à *Escherichia coli* chez le rat qui montre clairement que la gentamicine (efficacité de 100 %) est beaucoup plus efficace que l'ampicilline (50 %), le triméthoprime (20 %) et la céfalotine (15 %) [14]. Même si ces antibiotiques atteignent des niveaux suffisants dans le

sérum et l'urine pour inhiber l'agent pathogène, ces études montrent que les concentrations rénales, particulièrement au niveau de la médullaire, sont un facteur-clé de leur efficacité à traiter l'infection sévère, expliquant de ce fait que les aminosides soient plus efficaces que les autres antibiotiques [14].

Afin de bénéficier de la pharmacologie particulière des aminosides qui se concentrent à des niveaux élevés dans le rein et y demeurent longtemps après l'arrêt du traitement, et afin de réduire leur potentiel néphrotoxique, nous avons évalué l'efficacité d'un traitement de trois jours par la gentamicine combinée à l'ampicilline injectée durant 14 jours; ce traitement a montré une efficacité similaire à celui par la gentamicine seule injectée durant 14 jours, suggérant non seulement une synergie antibactérienne mais également une synergie pharmacologique [14]. D'autres études ont montré que les quinolones sont aussi efficaces que les aminosides dans notre

modèle expérimental (données non publiées). En dépit du fait que les aminosides sont couramment utilisés pour le traitement d'infections urinaires sévères [1, 15], il n'y a que très peu d'études comparant l'efficacité d'un traitement comportant quelques jours d'aminosides associés ou non à un autre agent antimicrobien, à celle du traitement par une quinolone injectée par voie intraveineuse, suivi par un antibiotique donné par voie orale durant deux semaines. L'avantage de cette thérapie est de libérer rapidement les patients et de réduire les coûts. Nous avons montré récemment dans un essai clinique comparatif contrôlé, qu'un traitement de trois jours par la tobramycine associée à l'ampicilline ou par le triméthoprime-sulfaméthoxazole, suivi d'un traitement par voie orale par l'amoxicilline ou le triméthoprime-sulfaméthoxazole selon la susceptibilité du germe, montre une efficacité identique à celle d'un traitement par l'énoxacin par voie intraveineuse initialement puis par voie orale [1].

Facteurs modifiant la distribution intrarénale des antibiotiques

Peu d'études ont analysé l'accumulation différentielle des antibiotiques dans les diverses structures rénales (cortex, médullaire et papille) en fonction des situations pathologiques ou de facteurs liés à l'hôte ou au médicament. Nous résumerons les études qui nous ont permis d'identifier divers facteurs modifiant la distribution intrarénale des antibiotiques et les mécanismes potentiellement responsables de ces changements (Tableau III).

L'infection rénale et l'endotoxine

Nous avons évalué la pharmacocinétique sérique et la distribution intrarénale de divers antibiotiques tant chez l'animal normal que chez l'animal souffrant de pyélonéphrite sévère à bacilles Gram (-) ou Gram (+) : les concentrations de gentamicine sont plus élevées dans le cortex et la médullaire de rats souffrant d'infections rénales à *Escherichia coli* que chez des rats normaux [16, 17], alors que les concentrations intracorticales et intramédullaires d'ampicilline sont diminuées en présence d'infection [11]. D'autres auteurs n'ont pas mesuré de différence entre les

concentrations corticales de gentamicine dans le rein normal et infecté [18]. En présence d'une pyélonéphrite à *Enterococcus faecalis*, on n'a trouvé que peu de changements dans les concentrations corticales de gentamicine par rapport à des rats normaux [19]. Par ailleurs, dans un modèle expérimental de septicémie à *Escherichia coli*, des concentrations corticales plus élevées de gentamicine ont également été observées (Tableau III). Enfin, les concentrations intrarénales de tétracycline ont été trouvées diminuées chez des animaux souffrant de pyélonéphrite à *Proteus vulgaris* comparés à des animaux normaux [20].

Tableau III
FACTEURS POUVANT AFFECTER LA DISTRIBUTION INTRARÉNALE DE DIVERS ANTIBIOTIQUES

Facteurs	Effets	Mécanismes proposés par les auteurs	Références
Infection rénale <i>Escherichia coli</i>			
Gentamicine	→	Niveaux sériques élevés, libération d'endotoxine, présence d'inflammation	[16, 17]
Gentamicine	→	-	[18]
Ampicilline	→	Présence d'inflammation, vasoconstriction locale	[11]
Infection rénale à <i>Proteus vulgaris</i>			
Tétracycline	→	Débit plasmatique rénal, libération d'endotoxine, réaction inflammatoire	[20]
Septicémie à <i>E. coli</i>			
Gentamicine	→	Libération d'endotoxine	Données non publiées
Endotoxinémie			
Gentamicine	→	Altération du transport membranaire, interaction avec le récepteur membranaire, pharmacocinétique modifiée	[21, 31]
		Clairance diminuée	[23]
		Diminution de la libération des médiateurs de l'inflammation	[24]
		Diminution de la libération des prostaglandines	[25]
		Inhibition de l'action des thromboxanes	[26]
Vancomycine	→	Clairance diminuée	[22]
Céfalotine	→	-	[21]
Âge			
Gentamicine	→	Quantité de récepteurs membranaires	[27]
Jeûne			
Gentamicine	→	Diminution de la filtration glomérulaire	[28]
Tobramycine	→	Diminution de la filtration glomérulaire	[29]
Amphotéricine B	→	Interaction avec le cholestérol	Données non publiées

→ : Augmentation des concentrations intrarénales; → : aucun effet sur les concentrations intrarénales; ↘ : diminution des concentrations intrarénales.

Tableau IV

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ENTRE LES AMINOSIDES ET D'AUTRES MOLÉCULES INJECTÉES EN COMBINAISON

	Effets sur l'accumulation des aminosides	Mécanismes proposés par les auteurs	Effets sur la toxicité	Références
Injection concomitante d'autres molécules				
Acide poly-L-aspartique	→	Interaction électrostatique	→	[37]
Daptomycine	→	–	→	[30, 44]
Vancomycine	→	–	→	[30, 31]
Amphotéricine B	→	–	→	Données non publiées
Céfalotine	→	–	→	[32]
Carbenicilline	→	–	→	[32]
Ticarilline	→	–	→	[33]
Ceftriaxone	→	Charge en sodium	→	[12]
Piperacilline	→	Inhibition compétitive du transport	→	[34]
Fleroxacine	→	Exocytose accélérée	→	[50]

→ : augmentation; → : aucun effet; → : diminution.

La figure 1 montre l'influence de l'infection rénale sur la pénétration des antibiotiques dans le rein. En général, les concentrations de β -lactamines (pénicillines et céphalosporines) sont affectées négativement par l'infection, les niveaux de triméthoprime et de sulfaméthoxazole ne sont pas influencés par l'infection, les concentrations de quinolones sont légèrement augmentées dans les reins infectés alors que les aminosides se retrouvent en concentrations beaucoup plus élevées. Ces résultats expliquent en partie la piètre perfor-

mance des β -lactamines dans le traitement de la pyélonéphrite alors que le triméthoprime-sulfaméthoxazole, les quinolones et les aminosides sont les plus efficaces.

La libération systémique ou locale d'endotoxine bactérienne pourrait expliquer ces différences de pharmacocinétique intrarénale dans les reins infectés par l'*Enterococcus faecalis*, une bactérie à Gram (+), donc sans endotoxine, qui n'affecte que peu la pharmacocinétique des médicaments. En effet, l'injection d'endotoxine provoque une augmentation considé-

nable des concentrations intrarénales de gentamicine, de nétilmicine, de tobramycine et d'amikacine [21] et de vancomycine [22] alors qu'aucune différence n'a été observée pour la céfalotine [21]. Nous avons également montré que l'injection intraveineuse d'endotoxine réduisait la clairance de la gentamicine [23] et de la vancomycine [22].

Anti-inflammatoires

Les mécanismes par lesquels l'endotoxine favorise l'accumulation intracorticale des aminosides ne sont pas clairement connus. Différentes études ont été effectuées afin d'évaluer les effets de l'inhibition de divers médiateurs vasoactifs libérés après l'injection d'endotoxine. Des études de pharmacocinétique sérique et tissulaire de la gentamicine chez des animaux traités avec de l'endotoxine ont montré que des anti-inflammatoires tels que l'hydrocortisone [24], l'indométacine [25] et un antagoniste de la thromboxane A_2 [26] avaient un effet qui se surajoutait à celui de l'endotoxine sur l'accumulation corticale de la gentamicine, suggérant un rôle de la cascade des dérivés de l'acide arachidonique dans ces interactions.

L'âge et le jeûne

L'âge peut également modifier la distribution intrarénale des aminosides. En effet, un modèle de perfusion continue chez le rat nous a permis de

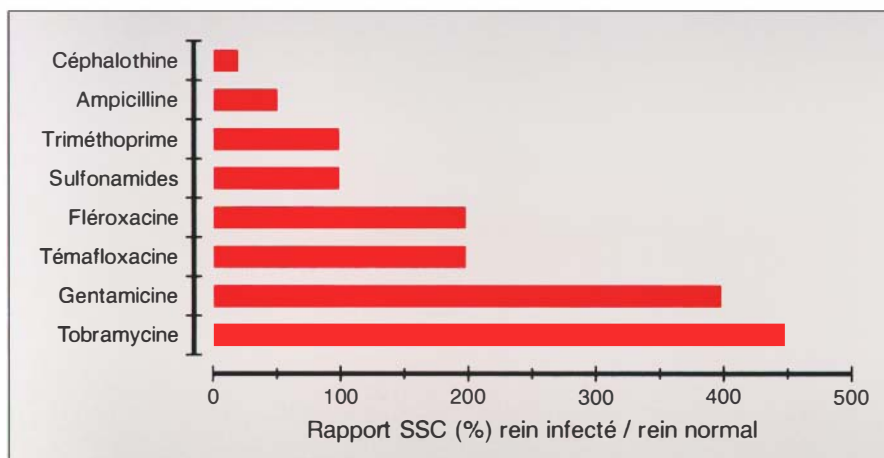


Figure 1. Rapport des surfaces sous la courbe (SSC) dans le tissu rénal (%) des concentrations de plusieurs antibiotiques mesurées dans les reins infectés par *Escherichia coli* aux concentrations mesurées dans les reins normaux.

démontrer que la cinétique d'accumulation intrarénale de la gentamicine était diminuée chez des animaux âgés de 6 mois comparés à des rats âgés de 2 mois [27]. Une diminution de la quantité de récepteurs membranaires au cours du vieillissement pourrait expliquer cette diminution de la capture des aminosides. Une courte période de jeûne (12 heures) précédant l'injection des antibiotiques a aussi modifié leur distribution intrarénale (*Tableau III*). Les concentrations intracorticales de gentamicine [28] et de tobramycine [29] sont plus élevées mais les niveaux tissulaires d'amphotéricine B sont plus faibles chez des rats à jeun que chez des rats ayant libre accès à la nourriture (*Tableau III*). Ces résultats suggèrent que la prise de nourriture et l'état nutritionnel des patients pourraient certainement contribuer à moduler la distribution et, par conséquent, la toxicité rénale des antibiotiques et que ces effets sont intimement liés aux mécanismes biochimiques de leur toxicité.

Interactions médicamenteuses

On utilise fréquemment des combinaisons de plusieurs antibiotiques pour contrôler les infections sérieuses. Ces combinaisons permettent d'élargir le spectre d'activité et induisent parfois un synergisme antibactérien. Les aminosides sont souvent utilisés seuls. L'interaction pharmacologique de cette classe de médicaments avec d'autres antibiotiques a donc été évaluée par plusieurs groupes et le *Tableau IV* résume l'ensemble de ces travaux. La daptomycine, la vancomycine [30, 31] et l'amphotéricine B ne modifient pas l'accumulation intracorticale de la gentamicine ou de la tobramycine mais modulent de façon positive ou négative la toxicité rénale des aminosides. Plusieurs études ont montré que les β -lactamines telles que la céfalotine et la carbenicilline [32], la ticarcilline [33], la piperacilline [34] et la ceftriaxone [12] diminuent les concentrations corticales des aminosides et/ou leur toxicité (*Tableau IV*). Les mécanismes suggérés sont un effet protecteur induit par une supplémentation en sodium plutôt qu'une interaction de la pénicilline avec l'aminoside dans la lumière tubulaire ou une interaction

compétitive du transport des aminosides par les cellules des tubules proximaux [34-36]. Une quinolone, la fléroxacine, a un effet similaire mais nos résultats semblent indiquer un mécanisme différent de celui des β -lactamines [50]. Enfin, l'acide poly-L-aspartique augmente de façon significative les concentrations corticales de la gentamicine tout en apportant un effet protecteur significatif contre sa toxicité [37]. Il a été proposé qu'une liaison électrostatique à l'intérieur du lysosome entre l'acide poly-L-aspartique chargé négativement et la gentamicine char-

gée positivement serait responsable de la plus grande rétention de la gentamicine dans la cellule [38]. L'acide poly-L-aspartique n'est cependant pas utilisé en clinique.

Distribution subcellulaire des antibiotiques

La localisation subcellulaire des antibiotiques est beaucoup plus complexe que la détermination de leur distribution tissulaire. Les aminosides constituent la classe d'antibiotiques qui a fait l'objet du plus grand nombre d'études sur leur distribution subcellulaire en raison de leur

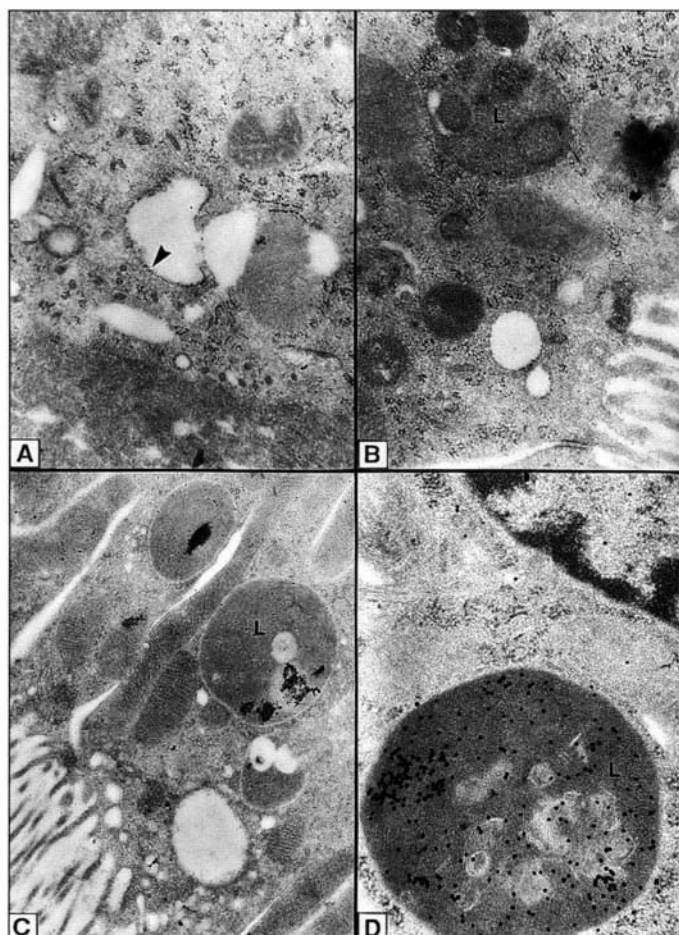


Figure 2. Localisation subcellulaire de la gentamicine dans les cellules des tubules proximaux du cortex rénal de rats 10 minutes (A), 1 heure (B) et 24 heures (C) suivant une injection unique de 40 mg/kg ou après un traitement de 10 jours (D) à une dose de 10 mg/kg/12 hrs, i.p. Les coupes de tissus ont été incubées avec des anticorps de mouton anti-gentamicine couplés à des billes d'or, dilués 1/500 et avec un complexe protéine A-or (15 nm) dilué 1/10. Les billes d'or étaient localisées essentiellement dans la matrice des lysosomes. Grossissement: A, x 41 000; B, x 41 000; C, x 25 000; D, x 51 072. L: lysosomes. Les billes d'or étaient localisées sur la membrane des vacuoles d'endocytose des cellules des tubules proximaux 10 minutes après l'injection de gentamicine (pointe de flèche).

néphrotoxicité [39]. L'évaluation par autoradiographie de la distribution cellulaire et subcellulaire de la [³H]-tobramycine dans les cellules rénales au cours d'une pyélonéphrite [40] ou après l'injection intraveineuse d'endotoxine [41] nous a permis de confirmer les résultats de nos travaux antérieurs montrant une augmentation de la capture du médicament dans ces conditions.

La distribution subcellulaire de divers antibiotiques a récemment été étudiée par immunocytochimie en microscopie électronique en utilisant des anticorps spécifiques marqués par des billes d'or. Nos études nous ont permis de suivre la pénétration cellulaire de la gentamicine de 10 minutes à 24 heures après une injection unique et après 10 jours de traitement [42]. Dix minutes après l'injection, la gentamicine était retrouvée sur la membrane à bordure en brosse et sur la membrane des vacuoles d'endocytose des cellules des tubules proximaux (figure 2A). Après 1 heure, une distribution semblable était observée et la gentamicine était également retrouvée dans la matrice des petits lysosomes situés près de la partie apicale des cellules (figure 2B). Après 24 heures, les billes d'or étaient localisées dans les lysosomes situés plus profondément dans la cellule (figure 2C). Après 10 jours de traitement, le marquage montrait une densité importante de billes d'or colloïdal sur les lysosomes de ces mêmes cellules (figure 2D). Dans ce modèle animal nous n'avons pas pu mettre en évidence l'entrée de la gentamicine par la membrane basolatérale des cellules des tubules proximaux comme cela a été montré sur les cellules LLC-PK₁ en culture *in vitro* [43] bien que la partie basale de ces cellules ait été exposée à des concentrations largement supérieures aux concentrations sériques normalement retrouvées chez l'homme.

La distribution subcellulaire de la tobramycine et de la vancomycine, injectées seules ou en combinaison, a également été étudiée après 10 jours de traitement [44]. La tobramycine était retrouvée essentiellement dans de petites régions circulaires des lysosomes des cellules des tubules proximaux. La distribution subcellulaire de la vancomycine

n'avait jamais été étudiée auparavant. Ces résultats ont montré que la vancomycine s'accumule également dans les lysosomes des cellules des tubules proximaux. L'accumulation au même site subcellulaire des aminosides et de la vancomycine injectés seuls ou en combinaison peut certainement expliquer l'effet synergique observé sur la néphrotoxicité de ces agents [30, 31].

La daptomycine est un antibiotique de la famille des lipopeptides possédant le même spectre d'activité antimicrobienne que la vancomycine. Injectée en combinaison avec un aminoside, la daptomycine diminue significativement la toxicité des aminosides sans toutefois réduire leur accumulation corticale [30, 45]. Cependant, les concentrations intracorticales de daptomycine étaient plus élevées lorsqu'elle était injectée en combinaison avec la tobramycine [45]. Les études de la distribution subcellulaire de la daptomycine ont montré que cet antibiotique injecté

seul était localisé principalement dans la matrice des lysosomes des cellules des tubules proximaux mais il était aussi retrouvé associé aux phospholipides accumulés dans les lysosomes (corps myéloïdes) chez les animaux traités en combinaison avec la tobramycine [46] ou la gentamicine [47].

Conclusions

Nos travaux de recherche ainsi que ceux de nombreuses équipes nous ont permis de montrer que la pyélonéphrite est une infection parenchymateuse sérieuse qui nécessite l'utilisation d'antibiotiques dont les concentrations intrarénales ne soient pas diminuées par l'infection et qui dépassent de plusieurs fois la concentration minimale nécessaire pour inhiber l'agent pathogène. Tout comme dans l'endocardite bactérienne, les microorganismes responsables de la pyélonéphrite sont dans un environnement privilégié, la

Summary

Pharmacologic principles of pyelonephritis treatment. Distribution, efficiency and renal toxicity of antibiotics

Although antibiotics have been used for more than sixty years, no rational and standard approaches have been defined for the treatment of urinary tract infections. Antibiotics given for the treatment of pyelonephritis must kill bacteria embedded within the renal parenchyma. Up to now, investigators have considered that antibiotics must concentrate in sufficient amount in the urine of infected patients to be effective in treating pyelonephritis. Results presented in the present paper show that the efficacy of an antibiotic for the treatment of pyelonephritis is proportional to its capacity to concentrate in high concentration not only in the urine but also in the renal parenchyma as serum and urine levels of antibiotics are poor predictors of the intrarenal levels. Our experimental studies have shown that antibiotics behaved differently within the kidney and that the intrarenal pharmacokinetic of antibiotic was a determinant factor of efficacy in pyelonephritis. Aminoglycosides and quinolones which penetrate well renal tissue were shown effective agents for the treatment of pyelonephritis. We have also shown that multiple factors such as renal infection, septicemia, endotoxemia, age, and starvation could significantly modify the intrarenal pharmacokinetic and toxicity of antibiotics. Drug interactions between aminoglycosides and other antimicrobial agents have also been shown to influence the renal accumulation and toxicity of aminoglycosides. In general, factors increasing the renal levels of aminoglycoside also increase their toxicity while those decreasing their accumulation decrease their toxicity. Several studies on the subcellular distribution of antibiotics have contributed to a better understanding of the mechanisms of toxicity and how they interact with other drugs. A better understanding of the factors modulating the pharmacodynamic and the toxicity of antibiotics used in pyelonephritis should contribute to a more rational use of these drugs while limiting their toxicity.

médullaire rénale qui, comme les valves cardiaques, est difficile à pénétrer par les antibiotiques et où les défenses de l'hôte sont peu efficaces. Il n'y a que peu de corrélation entre les concentrations urinaires, sanguines et rénales d'antibiotiques. Enfin, il n'y a pas de relation directe entre la concentration urinaire d'un antibiotique et le succès thérapeutique dans la pyélonéphrite. Plusieurs facteurs dont l'infection, la libération locale ou systémique d'endotoxine, les agents anti-inflammatoires, etc., peuvent affecter leur distribution rénale, leur efficacité et leur toxicité. L'utilisation de modèles expérimentaux associés à des techniques modernes de suivi des antibiotiques au niveau cellulaire et subcellulaire vont sûrement nous aider à mieux cerner les antibiotiques les plus efficaces et les moins toxiques pour la cellule rénale infectée. Malgré leur toxicité, la vancomycine et les aminosides demeurent des antibiotiques de choix dans le traitement d'infections sévères ou causées par des bactéries résistantes aux autres antibiotiques. Une meilleure connaissance des mécanismes de toxicité des antibiotiques et de leur modulation permettra une utilisation plus éclairée et plus rationnelle de ces médicaments tout en limitant leur toxicité ■

RÉFÉRENCES

- Bergeron MG. Treatment of pyelonephritis in adults. *Med Clin North Am* 1995; 79: 619-49.
- Bergeron MG. Currents concepts in the treatment of pyelonephritis. *Int Med* 1989; 10: 65-85.
- Chamberland S, L'Écuyer J, Lessard C, Bernier M, Provencher P, Bergeron MG, the Canadian Study group. Antibiotic susceptibility profiles of 941 Gram negative bacteria isolated from septicemic patients throughout Canada. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 615-28.
- McCabe WR, Jackson GG. Treatment of pyelonephritis: bacterial, drug, and host factors in success or failure among 252 patients. *N Engl J Med* 1965; 272: 1037-44.
- Bergeron MG, Thabet M, Roy R, Lessard C, Foucault P. Norfloxacin penetration into human renal and prostatic tissues. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28: 349-50.
- Bergeron MG. Therapeutic potential of high renal levels of aminoglycosides in pyelonephritis. *J Antimicrob Chemother* 1985; 15: 4-8.
- Bergeron MG, Beauchamp D, Poirier A, Bastille A. Continuous vs intermittent administration of antimicrobial agents: tissue penetration and efficacy *in vivo*. *Rev Infect Dis* 1981; 3: 84-97.
- Bergeron MG, Bastille A, Lessard C, Gagnon PM. Significance of intrarenal concentration of gentamicin for the outcome of experimental pyelonephritis in rats. *J Infect Dis* 1982; 146: 91-6.
- Whelton A, Gordon G, Bryant HH, Fox L, Walker G. Therapeutic implications of gentamicin accumulation in severely diseased kidneys. *Arch Intern Med* 1976; 136: 172-6.
- DeBroe ME, Verbist L, Verpooten GA. Influence of dosage schedule on renal cortical accumulation of amikacin and tobramycin in man. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27: 41-7.
- Trottier S, Bergeron MG. Intrarenal concentrations of ampicillin in acute pyelonephritis. *Antimicrob Agents Chemother* 1981; 19: 761-5.
- Beauchamp D, Thériault G, Grenier L, Gourde P, Perron S, Bergeron Y, Fontaine L, Bergeron MG. Ceftriaxone protects against tobramycin nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 750-6.
- Trottier S, Bergeron MG, Lessard C. Intrarenal distribution of trimethoprim and sulfamethoxazole. *Antimicrob Agents Chemother* 1980; 17: 383-8.
- Bergeron MG, Marois Y. Benefit from high levels of gentamicin in the treatment of *E. coli* pyelonephritis. *Kidney Int* 1986; 30: 481-7.
- Penn RG, Preheim LC, Sanders CC, Giger DK. Comparison of moxalactam and gentamicin in the treatment of complicated urinary tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 24: 494-9.
- Bergeron MG, Trottier S, Lessard C, Beauchamp D, Gagnon PM. Disturbed intrarenal distribution of gentamicin in experimental pyelonephritis due to *Escherichia coli*. *J Infect Dis* 1992; 146: 436-9.
- Beauchamp D, Poirier A, Bergeron MG. Increased nephrotoxicity of gentamicin in pyelonephritic rats. *Kidney Int* 1985; 28: 106-13.
- Miller T, Phillips S, North D. Pharmacokinetics of gentamicin in the treatment of renal infection: a therapeutic anomaly explained. *Kidney Int* 1979; 15: 160-6.
- Auclair P, Lessard C, Bergeron MG. Renal pharmacokinetic changes of gentamicin during enterococcal pyelonephritis. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 736-9.
- Romas NA, Clark I. The distribution of tetracycline in renal tissue during pyelonephritis. *J Urol* 1969; 102: 541-6.
- Bergeron MG, Bergeron Y. Influence of endotoxin on the intrarenal distribution of gentamicin, netilmicin, tobramycin, amikacin, and cephalothin. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 29: 7-12.
- Ngeleka M, Auclair P, Tardif D, Beauchamp D, Bergeron MG. Intrarenal distribution of vancomycin in endotoxemic rats. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1575-9.
- Tardif D, Beauchamp D, Bergeron MG. Influence of endotoxin on the intracortical accumulation kinetics of gentamicin in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 576-80.
- Bergeron MG, Bergeron Y, Beauchamp D. Influence of hydrocortisone on the intrarenal accumulation of gentamicin in endotoxemic rats. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 1816-21.
- Bergeron MG, Bergeron Y, Tardif M, Marchand S, Beauchamp D. Influence of indomethacin on the intrarenal uptake of gentamicin in endotoxemic rats. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1342-5.
- Tardif M, Bergeron Y, Beauchamp D, Bergeron MG. Increased renal uptake of gentamicin in endotoxemic rats receiving concomitant thromboxane A₂ antagonist therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 2727-32.
- Beauchamp D, Gourde P, Bergeron MG. Effect of age on the intracortical accumulation kinetics of gentamicin in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 2006-8.
- Beauchamp D, Collin P, Grenier L, Couture M, LeBrun M, Labrecque G, Bergeron MG. Effects of fasting on the temporal variations in the nephrotoxicity of gentamicin in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 670-6.
- Lin L, Grenier L, LeBrun M, Bergeron MG, Labrecque G, Beauchamp D. Day-night treatment difference of tobramycin serum and intrarenal drug distribution and nephrotoxicity in rats: effects of fasting. *Chronobiol Int* 1996; 13: 113-21.
- Beauchamp D, Pellerin M, Gourde P, Pettigrew M, Bergeron MG. Effects of daptomycin and vancomycin on tobramycin nephrotoxicity in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 139-47.
- Ngeleka M, Beauchamp D, Tardif D, Auclair P, Gourde P, Bergeron MG. Endotoxin increases the nephrotoxic potential of gentamicin and the combination vancomycin-gentamicin. *J Infect Dis* 1990; 161: 721-7.
- Bloch R, Luft FC, Rankin LI, Sloan RS, Yum MN, Maxwell DR. Protection from gentamicin nephrotoxicity by cephalothin and carbenicillin. *Antimicrob Agents Chemother* 1979; 15: 46-9.
- English JD, Gilbert DN, Koelhepp S, Koehn PW, Mayor G, Houghton DC, Bennett WM. Attenuation of experimental tobramycin nephrotoxicity by ticarcillin. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 27: 897-902.
- Hayashi T, Watanabe Y, Kumano K, Kitayama R, Yasuda T, Saikawa I, Katahira J, Kumada T, Shimizu K. Protective effect of piperacillin against nephrotoxicity of cephaloridine and gentamicin in animals. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 912-8.

RÉFÉRENCES

35. Bennett WM, Harnett MN, Gilbert DN, Houghton DC, Porter GA. Effect of sodium intake on gentamicin nephrotoxicity in the rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 1976; 151: 736-8.
36. Ohnishi A, Bryant TD, Branch KR, Sabra R, Branch RA. Role of sodium in the protective effect of ticarcillin on gentamicin nephrotoxicity in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 928-32.
37. Beauchamp D, Laurent G, Maldague P, Abid S, Kishore BK, Tulkens PM. Protection against gentamicin-induced early renal alterations (phospholipidosis, increased DNA synthesis) by co-administration of polyaspartic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 255: 858-66.
38. Kishore BK, Kallay Z, Lambricht P, Laurent G, Tulkens PM. Mechanism of protection afforded by polyaspartic acid against gentamicin-induced phospholipidosis. I. Polyaspartic acid binds gentamicin and displaces it from negatively charged phospholipid layers *in vitro*. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 255: 867-74.
39. Tulkens P, Trouet A. The uptake and intracellular accumulation of aminoglycoside antibiotic in lysosomes of cultured rat fibroblasts. *Biochem Pharmacol* 1978; 27: 415-24.
40. Bergeron MG, Marois Y, Kuhen C, Silberblatt FJ. Autoradiographic study of tobramycin uptake by proximal and distal tubules of normal and pyelonephritic rats. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 1359-64.
41. Bergeron MG, Bergeron Y, Marois Y. Autoradiography of tobramycin uptake by the proximal and distal tubules of normal and endotoxin-treated rats. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 29: 1005-9.
42. Beauchamp D, Gourde P, Bergeron MG. Subcellular localization of gentamicin in proximal tubular cells by immunogold labeling. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 2173-9.
43. Ford DM, Dahl RH, Lamp CA, Molitoris BA. Apically and basolaterally internalized aminoglycosides colocalize in LLC-PK, lysosomes and alter cell function. *Am J Physiol* 1994; 266: C52-7.
44. Beauchamp D, Gourde P, Bergeron MG. Subcellular localization of tobramycin and vancomycin given alone and in combination in proximal tubular cells determined by immunogold labeling. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 2204-10.
45. Couture M, Simard M, Gourde P, Lesard C, Gurgani K, Lin L, Carrier D, Bergeron MG, Beauchamp D. Daptomycin may attenuate experimental tobramycin nephrotoxicity by electrostatic complexation to tobramycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 742-9.
46. Beauchamp D, Gourde P, Simard M, Bergeron MG. Subcellular distribution of daptomycin given alone or with tobramycin in renal proximal tubular cells. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 189-94.
47. Thibault N, Grenier L, Simard M, Bergeron MG, Beauchamp D. Attenuation by daptomycin of gentamicin-induced experimental nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 1027-35.
48. Bergeron MG, Trottier S. Influence of single or multiple doses of gentamicin and netilmicin on their cortical, medullary and papillary distribution. *Antimicrob Agents Chemother* 1979; 15: 635-41.
49. Lin L, Grenier L, Bergeron Y, Simard M, Bergeron MG, Labrecque L, Beauchamp D. Temporal changes of pharmacokinetics, nephrotoxicity, and subcellular distribution of tobramycin in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 54-60.
50. Beauchamp D, Laurent G, Grenier L, Gourde P, Zanen J, Henson-Stiennon JA, Bergeron MG. Attenuation of gentamicin-induced nephrotoxicity in rats by fleroxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1237-45.

TIRÉS À PART

M.G. Bergeron.

Remerciements

Les auteurs désirent remercier les organismes subventionnaires publics tels que le Conseil de Recherches médicales du Canada, le Fonds de la Recherche en Santé du Québec, et la Fondation Canadienne des Maladies du Rein, ainsi que les organismes privés tels que Eli Lilly Canada Inc., Hoffmann LaRoche Limitée, Merck Frosst Canada Inc., La Compagnie Upjohn du Canada, Laboratoires Abbott Limitée, et Schering Canada Inc. pour leur support financier. Nous aimerions également remercier les investigateurs qui ont apporté leur expertise dans ces travaux, soit Dr Sylvie Trottier, Dr Paul Gagnon (Université Laval), Dr Gaston Labrecque (Université Laval), Dr Danielle Carrier (Université d'Ottawa), et Dr Guy Laurent (Université de Mons-Hainaut, Belgique). Les auteurs sont également reconnaissants aux étudiants postgradués Alain Bastille, Yves Bergeron, Louis Grenier, Pierre Auclair, Michèle Couture, Albert Kaboré, Michel Lebrun, Fabienne Leclerc, Lesheng Lin, Yves Marois, Nathalie Morin, Mangu Ngeleka, Nathalie Ouellet, Martine Pettigrew, André Poirier, Chantal Rioux, Dominique Tardif, Manon Tardif, Nathalie Thibault, et aux associés de recherche Jeanne Desmeules, Pierrette Gourde, Céline Lessard, Marie Simard et Guy Thériault pour la réalisation des expérimentations.

NEURO MED

PREMIÈRE CONFÉRENCE MÉDITERRANÉENNE DE NEUROSCIENCES

Conférences-cours d'enseignements, posters, tables rondes, programmes d'ordinateur pour l'enseignement

3-6 septembre 1997 - Le Corum - Montpellier - France

Président : Y. Ben Ari

CONFÉRENCES

J.-P. Changeux (France), P. Swata (Italie), T. Freund (Hongrie), G. Innocenti (Suisse), M. Abeles (Israël), S. Pogun (Turquie), Y. Ben-Ari (France)

COURS D'ENSEIGNEMENT

C. Blakemore (Royaume-Uni), W. Singer (Allemagne), A. Nistri (Italie), I. Parnas (Israël), C. Hammond (France), J. Meldolesi (Italie), J. Bockaert (France), O. Kiehn (Danemark)

SYMPOSIA

Développement du SNC

L. Puellas (Espagne), P. Charay (France), C. Goridis (France), A. Ghysen (France), R. Gallego (Espagne), M. Vidal-Sanz (Espagne)

Récepteurs du glutamate

J. Lenna (Espagne), R. Miles (France), R. Malgaroli (Italie), Y. Parnas (Israël), M. Khrestchatsky (France), F. Nicoletti (Italie)

Trafic intracellulaire

G. Gennarini (Italie), J. Avila (Espagne), L. Ginzburg (Israël), D. Karagozeos (Grèce), A. Triller (France), L. Fehat (France)

Ca²⁺ et fonctions neuronales

M. Segal (Israël), P. Mollard (France), M. Valdeolmillos (Espagne), R. Rahaminoff (Israël), M. Seagar (France), J. Nargeot (France)

Facteurs neurotrophiques

C. Henderson (France), E. Cattaneo (Italie), D. Martin-Zanca (Espagne), P. Carrol (France), J.X. Comella (Espagne)

Épilepsie et ischémie

J. de Felipe (Espagne), S. Rivera (France), J. Valmier (France), G. Kostopoulos (Grèce), T. Dalkara (Turquie), P. Calabresi (Italie)

Oscillations et activités synchrones

E. Cherubini (Italie), F. Charac (France), W. Buno (Espagne), Y. Yarom (Israël), R. Khazipov (France), Y. Yaari (Israël)

Autres

M. Raiteri (Italie), E. Barkai (Israël), G. Pellegrini (Italie), A. Ambrosini (Italie)

Sous l'égide des sociétés des neurosciences de France, de Grèce, d'Israël, d'Italie, d'Espagne, de Turquie et EAC-IBRO.

Renseignements-inscriptions : Y. Ben-Ari - Inserm U. 29 - 123, boulevard de Port-Royal - 75014 Paris, France - Tél. : 01 53 73 79 20 - Fax : 01 46 34 16 56. e-mail: neuromed@cochin.inserm.fr

Prix d'inscription : 700 FF incluant participation, banquet et déjeuner

avec le soutien de Sanofi Winthrop - Cnrs - Conseil Général de l'Hérault - Laboratoires Cassenne - Ministère des Affaires Étrangères - Municipalité, ville de Montpellier - Novartis