

This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.


Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/copyright>



ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

 www.em-consulte.com

Médecine et
maladies infectieuses

Médecine et maladies infectieuses 39 (2009) 483–492

Texte d'experts

Pharmacodynamie des antibiotiques dans le LCR : principes et conséquences (facteurs prédictifs d'efficacité)[☆]

Pharmacodynamics of antibiotics in CSF: Principles and consequences (predictive factors of efficacy)

F. Van Bambeke^{a,b,*}, P.M. Tulkens^{a,b}

^a Unité de pharmacologie cellulaire et moléculaire, UCL7370, 73, avenue Mounier, 1200 Bruxelles, Belgique

^b Centre de pharmacie clinique, UCL7370, 73, avenue Mounier, 1200 Bruxelles, Belgique

Reçu le 15 janvier 2009 ; accepté le 20 février 2009

Disponible sur Internet le 4 juin 2009

Résumé

Le choix rationnel d'un antibiotique pour le traitement de la méningite doit prendre en considération des critères tels que son activité intrinsèque vis-à-vis des bactéries impliquées et ses propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. L'activité intrinsèque est évaluée par la mesure de la concentration minimale inhibitrice (CMI), qui ne renseigne toutefois pas sur le pouvoir bactéricide des antibiotiques (important dans un compartiment comme le liquide céphalorachidien (LCR) où les défenses de l'hôte sont insuffisantes). La capacité de l'antibiotique à rejoindre le compartiment infecté dépend de ses caractéristiques physicochimiques (poids moléculaire, lipophilie), et de sa liaison aux protéines plasmatiques, mais aussi des propriétés de la barrière hémato-méningée (perméabilité [modulée par l'inflammation] ; transporteurs actifs). La pharmacodynamie réunit activité intrinsèque et pharmacocinétique en déterminant la valeur optimale du rapport entre CMI et temps d'exposition, aire sous la courbe ou pic de concentration. Sur ces bases, les β -lactames apparaissent comme les antibiotiques de choix, moyennant l'utilisation de doses élevées et répétées, voire même de perfusion continue en raison de leur activité temps-dépendante. Le choix de la molécule dépendra de la sensibilité bactérienne. Parmi les alternatives possibles, le chloramphénicol présente une pharmacocinétique appropriée mais sa toxicité limite son usage. La moxifloxacine associe les critères de pénétration, pouvoir bactéricide et bonne activité intrinsèque sur la plupart des germes en cause, mais l'expérience clinique est limitée. La vancomycine et le linézolide sont des alternatives utiles pour les Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). La vancomycine est utilisable pour les streptocoques peu sensibles aux β -lactames. D'autres molécules nouvelles ou en développement sont également à l'étude.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Pharmacocinétique ; Pharmacodynamie ; Bactéricidie ; Méningites bactériennes

Abstract

The rational selection of antibiotics for the treatment of meningitis must take into account several criteria, among which their intrinsic activity against the causative bacteria, and their pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. The intrinsic activity is evaluated by the Minimal Inhibitory Concentration (MIC), which, however, does not give any information on the bactericidal potency of the drug (important property for infections localized in compartments with low immune defense such as the CSF). The capacity of the antibiotic to reach the infected compartment depends on its physicochemical properties (molecular weight, lipophilicity) and its protein binding capacity, but also on the properties of the blood-CSF barrier (permeability modulated by inflammation and activity of active transporters). Pharmacodynamics correlate intrinsic activity to pharmacokinetics by determining the optimal value of the ratio between MIC and time of exposure, area under the curve, or peak concentration. On these bases, β -lactams appear as first-line antibiotics, if used with large and repeated doses (or even as a continuous infusion), because of their time-dependent activity. The choice of the molecule is based on the susceptibility of the bacterium. Potential alternatives include chloramphenicol (limited however by its toxicity), moxifloxacin (showing high bactericidal effect, a low MIC, and appropriate penetration) but little clinically documented, linezolid and vancomycin

[☆] Texte d'expert de la 17^e conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse – Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né).

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : vanbambeke@facm.ucl.ac.be (F. Van Bambeke), tulkens@facm.ucl.ac.be (P.M. Tulkens).

URL: <http://www.facm.ucl.ac.be>.

for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), and vancomycin for penicillin non-susceptible pneumococci. Other molecules in clinical development are being evaluated for this indication.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Pharmacokinetics; Pharmacodynamics; Bactericidal activity; Bacterial meningitis

1. Introduction

L'établissement des bases rationnelles d'un traitement anti-infectieux implique l'étude des paramètres prédictifs de son activité, qui incluent la sensibilité des germes en cause, d'une part, et le profil pharmacocinétique des agents proposés, d'autre part. Le lien entre ces deux paramètres constitue ce qu'on appelle la pharmacodynamie, qui décrit comment une concentration et un temps d'exposition donnés conduisent à l'effet pharmacologique souhaité, dans le cas présent le contrôle du processus infectieux et, si possible, l'éradication de l'agent causal. Cette science, communément appelée PK/PD (acronyme des mots anglais «*pharmacokinetics/pharmacodynamics*»), a été créée dès les débuts de la chimiothérapie anti-infectieuse mais s'est fortement développée au cours de ces 20 dernières années dans le domaine des antibiotiques. Aujourd'hui, ses principes et les grandes applications en ce qui concerne les antibiotiques utilisés couramment en clinique sont repris dans la plupart des ouvrages de référence (voir par exemple [1] et l'édition en ligne correspondante <http://www.ppidonline.com> – chapitre 18 : *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents*). L'enregistrement de tous les nouveaux antibiotiques au niveau de l'Agence européenne du médicament [<http://emea.europa.eu/>] et la définition des points critiques («*breakpoints*») fixant leur limite d'efficacité en fonction des sensibilités mesurées *in vitro* (European committee for antibiotic susceptibility testing [Eucast]; <http://www.eucast.org>) utilisent ces concepts en ce qui concerne les grandes infections systémiques. Leur application dans des situations particulières demeure cependant sujette à des difficultés expérimentales, ce qui peut rendre hasardeuses les extrapolations qui peuvent en être faites en clinique humaine. Cette situation s'observe dans le cas de la méningite [2]. Néanmoins, il a été possible, dès les années 1999–2000, de définir plusieurs règles applicables à ce type d'infection [3,4]. Le but de cet article est de faire le point sur ce sujet en 2009 en tenant compte de l'évolution des connaissances, d'une part, et de la mise à disposition de nouveaux antibiotiques, d'autre part.

2. Principes généraux

Dans la méningite bactérienne, deux facteurs pharmacocinétiques et pharmacodynamiques expliquent les difficultés à atteindre la stérilisation du liquide céphalorachidien (LCR), à savoir :

- la nécessité de recourir à des antibiotiques bactéricides car les défenses locales sont insuffisantes, voire même déficientes ;

- le fait que les concentrations des antibiotiques dans le LCR sont faibles, et souvent en dessous du seuil nécessaire pour atteindre un effet réellement bactéricide.

La situation peut, cependant, être compliquée par le fait qu'un effet bactéricide rapide peut entraîner des effets indésirables, créant un dilemme pour le thérapeute [5]. Les aspects pharmacocinétiques et pharmacodynamiques seront abordés ici afin de définir les propriétés optimales que doit remplir un antibiotique et d'examiner ensuite dans quelle mesure celles-ci sont rencontrées avec les molécules disponibles pour le clinicien.

2.1. Aspects pharmacocinétiques

Le premier facteur à prendre en compte est la capacité de l'antibiotique à traverser, en quantités suffisantes, la barrière hémato-méningée, puis à y atteindre et à y maintenir des concentrations adéquates. Il convient de distinguer attentivement les aspects d'influx et d'efflux car ils sont susceptibles d'être liés à des propriétés différentes. D'une façon générale, les facteurs favorisant l'influx d'une molécule sont sa liposolubilité et un poids moléculaire faible. Inversement, l'ionisation et une forte liaison aux protéines plasmatiques exercent des effets défavorables [3]. Indépendamment de ces propriétés liées au médicament, l'influx est également favorisé, mais de façon non spécifique, par l'inflammation (et peut être réduit par l'administration d'un corticoïde [6]; données animales). En ce qui concerne l'efflux, le facteur le plus important est la reconnaissance des molécules par les transporteurs de médicaments. Ces facteurs sont analysés plus de détail ci-dessous.

2.1.1. Poids moléculaire et liposolubilité

La première caractéristique importante gouvernant la capacité de diffusion d'une molécule au travers des membranes biologiques est sa taille, qui peut être liée directement à son poids moléculaire dans la mesure où il s'agit toujours de petites molécules. Ce poids doit être inférieur à 800 [7], ce qui d'emblée exclut certaines molécules comme les glycopeptides. La deuxième propriété critique est le caractère lipophile qui est, le plus souvent, évalué par la mesure du coefficient de partage entre octanol et eau (voir la référence [8] pour une illustration de ce concept). Des molécules lipophiles, car globalement neutres à pH physiologique, comme les fluoroquinolones, la rifampicine, le chloramphénicol, les nitroimidazoles ou le linézolide diffusent donc rapidement [9]. Inversement, les β -lactames, qui possèdent toutes une fonction carboxylique ionisée à pH physiologique, ont une capacité de diffusion faible, mais qui peut être modulée par le caractère plus ou moins lipophile de leur chaîne latérale [10,11]. Les aminoglycosides, très polaires, ne

diffusent que très lentement dans le LCR dans des conditions physiologiques.

2.1.2. Liaison aux protéines et importance de la fraction libre

Seule la fraction libre d'un médicament est capable de diffuser depuis le sérum vers le LCR [3]. Cela entraîne que la concentration maximale que l'on peut atteindre dans ce liquide correspond en fait à cette fraction libre sérique (la concentration réelle pouvant être très inférieure à ce maximum théorique pour d'autres raisons, mais jamais supérieure). Le **Tableau 1** illustre clairement ce point en ce qui concerne le β -lactames à forte liaison aux protéines comme la ceftriaxone [12].

2.1.3. Transporteurs d'efflux

Les transporteurs d'efflux (appelés aussi « pompes à efflux ») jouent un rôle très général de protection des cellules contre l'invasion par des substances diffusibles, ce qui comprend les médicaments dont de nombreux antibiotiques [13]. Pour les transporteurs exprimés à la barrière hémato-méningée, la plupart transportent leurs substrats depuis le LCR vers le plasma. C'est le cas des *Multidrug resistance-associated Proteins* (MRP) (transporteurs de fluoroquinolones) ou des *Organic Anion Transporter* (OAT) (connus comme transporteurs de β -lactames et de certaines fluoroquinolones). En revanche, la P-glycoprotéine (P-gp), décrite comme transporteur de macrolides et de certaines céphalosporines et fluoroquinolones, transporte ces antibiotiques du plasma vers le LCR [14–16]. Le niveau de reconnaissance des molécules peut varier très fortement entre dérivés d'une même classe pharmacologique (en fonction de différences de structure parfois minimes) tout en affectant simultanément, comme on vient de le voir, des molécules de classes très différentes, ce qui rend les prédictions difficiles. La raison en est que cette reconnaissance se fonde davantage sur des propriétés biophysiques et de forme générale que sur la présence d'un pharmacophore précis comme dans le cas de la liaison d'un médicament à sa cible biologique [13]. Il n'y a d'ailleurs le plus souvent aucune relation entre activité antibiotique (que ce soit à propos du spectre ou du mode d'action) et reconnaissance par les transporteurs d'efflux.

Le **Tableau 1** montre les concentrations effectives observées dans le LCR pour les principaux antibiotiques enregistrés en Europe et ayant un potentiel d'usage dans le traitement des méningites (sur base de leurs propriétés antibactériennes générales, des données animales, ou de données cliniques). Il est important de souligner que la concentration d'une molécule donnée est, bien évidemment, toujours le reflet de sa concentration sérique (la plupart des antibiotiques cités ayant une pharmacocinétique linéaire). Cette concentration est donc directement liée à la posologie, d'une part, et aux propriétés pharmacocinétiques générales des molécules, d'autre part. Les données du **Tableau 1** doivent donc s'interpréter en fonction des doses indiquées et qui, toutes, le sont pour les formes intraveineuses de ces molécules (la forme orale est peu recommandable en raison de l'incertitude concernant la biodisponibilité réelle chez le patient atteint de méningite [vomissements], le retard à obtenir un taux sérique maximum, et généralement la moindre valeur de ce taux). Deux

autres aspects doivent également être pris en compte, à savoir la valeur de la fraction libre dans le LCR et les paramètres pharmacocinétiques propres à la molécule lorsqu'elle atteint ce compartiment. La fraction libre est en fait toujours très importante car la concentration en protéines est très inférieure à celle du sérum [3]. Les chiffres obtenus peuvent donc être mis assez directement en rapport avec les concentrations minimales inhibitrices (CMI) des germes responsables des infections du système nerveux (et qui sont également renseignées au **Tableau 1** en ce qui concerne les isolats sensibles). En revanche, il est difficile de lier les propriétés pharmacocinétiques sériques d'un antibiotique à celles qu'il peut montrer dans le LCR. En effet, le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale dans ce liquide dépend de la vitesse de pénétration, d'une part, et de la présence de transporteurs d'efflux, d'autre part, ainsi que du taux de renouvellement du liquide. En revanche, il n'y a que peu ou pas de métabolisme. Pour les molécules fortement diffusibles, on observe généralement que leur concentration maximale est atteinte très rapidement après celle du plasma et que leur demi-vie est similaire à celle observée dans le plasma [17]. Inversement, les molécules peu diffusibles, comme les β -lactames, présentent un retard important dans l'atteinte de leur concentration maximale associée, en l'absence de reconnaissance par les transporteurs d'efflux, à une longue durée de vie [17].

2.2. Aspects pharmacodynamiques

Dans la plupart des cas, l'antibiothérapie se fait de façon discontinue, c'est-à-dire que le patient reçoit la dose journalière en un nombre limité d'injections effectuées chacune sur une durée de temps courte. La concentration de l'antibiotique va donc montrer des variations importantes dans le plasma, et par extension, dans les autres compartiments comme le LCR. Nous envisagerons d'abord cette situation, en réservant, pour un paragraphe particulier, l'administration par perfusion continue.

L'activité d'un antibiotique en fonction des fluctuations de sa concentration au contact de la bactérie peut s'exprimer de façon très différente. Cette expression d'activité constitue l'aspect pharmacodynamique de l'action d'un antibiotique. Il est important de noter, dès le départ, que la chimiothérapie d'une infection grave comme la méningite, doit viser à obtenir l'effet maximal compatible avec une tolérance suffisante. Cette situation est très différente de celle souhaitée pour de nombreux autres médicaments agissant au niveau du système nerveux central (ou d'autres systèmes) où des réponses partielles, voire même suboptimales, peuvent être souhaitables. La raison est double. D'une part, et comme expliqué plus haut, le traitement doit viser à l'éradication de l'infection. D'autre part, il est maintenant bien admis que des traitements suboptimaux permettent la sélection de populations bactériennes à sensibilité diminuée et peuvent peut-être même favoriser l'apparition de mutants résistants (cas probable des fluoroquinolones [18–20] mais peut-être aussi d'autres antibiotiques).

Les propriétés pharmacodynamiques des antibiotiques sont maintenant bien établies pour la plupart des molécules existantes [1] et cela grâce à l'utilisation combinée de modèles in vitro, de

Tableau 1
Paramètres pharmacocinétiques. Synthèse concernant les principaux antibiotiques utilisés dans le traitement des infections du système nerveux central, en relation avec leur activité in vitro. Sur base de deux revues [3,4] avec mise à jour sur base de références récentes [49] et des données pharmacocinétiques disponibles dans les notices correspondantes.
Pharmacokinetic parameters. Summary for the main antibiotics used in the treatment of central nervous system infections, in relation with their in vitro activity. Based on two reviews [3,4] updated with recent references [49] and on pharmacokinetic data available in the package inserts of the corresponding marketed products.

Antibiotiques	Posologie		Paramètres pharmacocinétiques sériques						CMI typiques des germes sensibles responsables d'infections du SNC ^{b,c} [mg/L]								
	Dose journalière	Intervalle (h)	Pic sérique (mg/L)	t 1/2 (h)	AUC ^a (mg L ⁻¹ h)	Liaison prot (%)	Conc. LCR (mg/L)	% pénétration	S.p	H.i	N.m	S.a	L.m	E.c.	Pa	B.f	B.B.
<i>β-lactames</i>																	
Pénicilline G	24 10 ⁶ U	4	115	1	700	55	0,8–10	8	0,01	0,8	0,05		0,5				0,5
Ampicilline	12 g	4	48	1	1000	17	0,3–38	4–65	0,02	0,5	0,05		0,5				
Céfotaxime	8–12 g	4–6	214	1–1,7	750	35	1–83	4–55	0,01	0,06		2		0,12	16		0,06
Ceftazidime	6 g	8	160–185	1,5–2	780	17	2–30	14–45	0,25	0,06		8		0,25	2		
Ceftriaxone	4 g	12–24	216–280	5–10	2400	90	2–7	1,5–7	0,01	0,01		2		0,25	16		0,06
Méropénème	6 g	8	110	0,8–1	410	2	1–32	11	0,03	0,1	0,01	0,03	0,3	0,03	2		0,25
Aztréonam	6–8 g	6–8	204–255	1,3–2			30–60	2–28			0,12			0,25	16		
<i>Glycopeptides</i>																	
Vancomycine	2–3 g ^d	8–12	25	4–6	450		10–55	0,1–5	0–22	0,5			1				
<i>Phénicolés</i>																	
Chloramphénicol	4–6 g	6	10	4	394		25–50	2–23	20–66	1,6	0,8	0,8	8		6		
<i>Oxazolidinones</i>																	
Linézolide	600 mg	12	13	4,5	160	31	6		80	2	32		2	4			
<i>Aminoglycosides</i>																	
Gentamicine	3–5 mg/kg	24	12–20	2–3	74	<10	0–3	0–2,5		4			4	1	4		
Amikacine	15–mg/kg	24	34–50	2–3	240	<10	0,4–6	20–34		12				1	6		
<i>Sulfamidés</i>																	
Sulfaméthoxazole/triméthoprime	10–20 mg/kg	6–12		11	1200	70	50–150	0,5/0,3–93/19	8	4	0,25	0,12	4	8			
<i>Ansamycines</i>																	
Rifampicine	600 mg	24	17	2–5	41	80	0,3–5	4–21	0,06	1	0,03	0,02	0,12				
<i>Tétracyclines</i>																	
Doxycycline	100 mg	12	2,5	20		90	0,6–8,6	13–26	0,5	8	8			64			0,25
<i>Fluoroquinolones</i>																	
Ciprofloxacine	800 mg	12	9	3,5	70	15–30	0,4–3	26–37	2	< 0,6	<0,1	2	2	0,25	0,5		
Lévofloxacine	500 mg	12	5	6	94	24–38		16	1	0,03	0,02	0,25		0,12	2		
Moxifloxacine	400 mg	24	4	11	48	30–50	3–4		0,25	0,06	0,03	0,25		0,12	4	1	
<i>Nitroimidazoles</i>																	
Métronidazole	30 mg/kg	6	25	8	320	11	6–27	42–90									4

^a Calculé pour un patient de 1 m 75, 70 kg, avec une clairance à la créatinine de 100 ml/min.

^b Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) indiquées en gras correspondent à celles qui sont susceptibles d'entraîner un échec thérapeutique.

^c S.p.: *Streptococcus pneumoniae*; H.i: *Haemophilus influenzae*; N.m: *Neisseria meningitidis*; S.a: *Staphylococcus aureus*; L.m: *Listeria monocytogenes*; E.c: *Escherichia coli*; Pa: *Pseudomonas aeruginosa*; B.f: *B. fragilis*; B.b: *Borrelia burgdorferi*; AUC: Area Under the Curve.

^d Certains auteurs recommandent des doses jusque 60 mg/kg [32].

modèles animaux (infections expérimentales) et par l'analyse des résultats des études cliniques (y compris les méthodes de simulation). L'ensemble de ces éléments a permis de montrer qu'il existe trois grands groupes d'antibiotiques en fonction de leurs propriétés pharmacodynamiques, à savoir les antibiotiques dits :

- temps-dépendants ;
- aire sous la courbe-dépendants ;
- influencés à la fois par l'aire sous la courbe et la concentration au pic.

Dans les trois cas de figure, le paramètre pharmacocinétique indiqué est à rapporter à la CMI qui, d'une certaine façon, caractérise la bactérie et donc la cible de l'antibiotique.

Une difficulté évidente est que le paramètre CMI est une valeur à la fois statique dans sa mesure (sa valeur est obtenue après une incubation de 18 heures en présence de concentrations constantes d'antibiotique) et dans son effet (absence de croissance bactérienne). Or, nous avons vu que les antibiotiques à utiliser dans la méningite doivent, dans toute la mesure du possible, être bactéricides. Malheureusement, il n'existe aucun consensus sur l'emploi d'un autre paramètre d'activité que la CMI. Par ailleurs, certains auteurs observent que les données de sensibilité obtenues dans des milieux définis et riches (conditions standard recommandées) diffèrent de celles obtenues dans le LCR *in vitro* [21].

Une seconde difficulté, moins apparente mais réelle, est que la réponse d'une bactérie à un antibiotique est en fait toujours concentration-dépendante et obéit aux lois de l'action des masses, comme pour n'importe quel autre médicament. Cela est bien mis en évidence dans les modèles *in vitro* où il est possible d'examiner l'influence de la concentration sur une grande gamme de valeurs, de façon à étudier l'ensemble de la relation concentration-activité (études « dose-réponses » ; [22,23]). En réalité, les conditions cliniques sont telles que seule une étroite fenêtre de la relation concentration-activité peut être explorée. Nous verrons quelles en sont les conséquences pour les trois groupes d'antibiotiques cités ci-dessus.

2.3. Antibiotiques temps-dépendants

Ce groupe ne compte, aujourd'hui, que les β -lactames (les autres classes pharmacologiques en ayant été exclues pour des raisons discutées plus loin). Pour ces molécules, l'activité observée *in vivo* est systématiquement liée au temps pendant lequel la fraction libre de l'antibiotique demeure supérieure à la CMI du germe en cause (symbole : $fT > CMI$). Cela découle du fait que :

- l'activité des β -lactames tend à atteindre un maximum dès que leur concentration dépasse quatre fois la valeur de la CMI dans des systèmes statiques [24] ;
- ces molécules n'ont que peu ou pas d'effet postantibiotique, ce qui impose une présence suffisamment longue au contact de la bactérie.

Dans un mode d'administration discontinu, où le pic sérique excède largement la CMI, on peut donc considérer que l'activité maximale engendrée par toute valeur atteignant quatre fois la CMI permet de compenser, dans une certaine mesure, une période de temps où la concentration passe en dessous de cette valeur. La conséquence en est qu'une fraction de temps seulement est nécessaire. La valeur de cette fraction permettant d'obtenir un effet statique dans un grand nombre de modèles animaux oscille entre 20 et 40 % [3] et montre une efficacité maximale dans plusieurs situations d'infections humaines non graves [25]. Or, les concentrations des β -lactames dans le LCR peuvent ne pas atteindre, même au pic, une valeur de quatre fois la CMI. Dans ce type d'infection où seul un nombre limité de données expérimentales ou cliniques sont disponibles, l'extrapolation de la valeur du $fT > CMI$ pourrait être caduque, puisque fondée sur des études d'infections dans des milieux où la pénétration de l'antibiotique est meilleure. La réponse à cette question peut consister :

- soit à utiliser la concentration minimale bactéricide comme paramètre de sensibilité (éventuellement combiné avec un fT supérieur à cette valeur de 90 %, ce qui est possible vu le profil pharmacocinétique de plusieurs céphalosporines dans le LCR [11]) ;
- soit à réduire fortement le seuil de sensibilité aux β -lactames lorsqu'il s'agit de méningites, ce qui revient à augmenter la valeur $fT > CMI$ pour atteindre près de 100 %.

C'est la stratégie adoptée par l'EUCAST, qui définit des points critiques plus bas pour les β -lactames vis-à-vis des pneumocoques en cas de méningite (Tableau 2).

2.4. Antibiotiques aire sous la courbe-dépendants

Ce groupe rassemble un grand nombre de molécules (macrolides, tétracyclines, glycopeptides, linezolid) qui sont toutes caractérisées par une activité intrinsèquement temps-dépendante mais montrent toutes à la fois :

- une certaine activité postantibiotique (définie comme le maintien d'une inhibition de la croissance des bactéries pendant un temps donné après enlèvement de l'antibiotique) ;
- une demi-vie relativement longue de telle sorte que leur administration biquotidienne maintient en fait leur taux plasmatique à une valeur proche de la CMI (à condition que le germe soit sensible) tout au long de la période d'administration.

Dans ces conditions, le paramètre « aire sous la courbe rapportée à la CMI » (symbole : AUC_{24h}/CMI) devient prédominant. Il faut, en outre, savoir que ce paramètre est directement lié à la dose (car l' AUC_{24h} est en fait le rapport entre la dose et la clairance). Dès lors, tout changement de la dose sans changement du schéma d'administration modifie de façon simultanée et dans le même sens les paramètres $fT > CMI$ et AUC_{24h}/CMI (qui, comme le paramètre concentration maximale/CMI (C_{max}/CMI) analysé plus loin, sont des co-variables).

Tableau 2

Recommandations thérapeutiques et posologiques. Synthèse limitée à la méningite bactérienne aiguë chez l'adulte et proposée sur base de revues récentes [32,37], des considérations émises dans la présente synthèse, et de données récentes de la littérature.

Therapeutic and dosage guidelines for acute adult bacterial meningitis. Based on recent reviews [32,37], considerations made in this review, and recently published data.

Type de traitement (niveau de diagnostic causal)	Niveau de choix	Molécule(s) et posologie(s) par voie intraveineuse	Durée du traitement (j)
<i>Empirique (pas de diagnostic causal établi)</i>			
Suspicion de pneumocoque peu sensible ou résistant aux β -lactames	1 ^{er} choix	Ceftriaxone (2 g, 1 à 2 fois/j) ^b Céfotaxime (2 g, 3 à 4 fois/j)	10–14
	Alternatives	Méropénème (2 g, 3 fois/j) ^c Chloramphénicol (1-1,5 g, 4 fois/j) ^d	
Suspicion de <i>L. monocytogenes</i>		Ceftriaxone (2 g, 1 à 2 fois/j) ou céfotaxime (2 g, 3 à 4 fois/j) + vancomycine (60 mg/kg par 24 h avec dose de charge [15 mg/kg]) ^e Ceftriaxone (2 g, 1 à 2 fois/jr) ou céfotaxime (2 g, 3 à 4 fois/j) + ampicilline (ou amoxicilline) (2 g, 6 fois/j)	
<i>Ciblé (diagnostic causal confirmé)</i>			
Pneumocoque ou autre streptocoque sensible à la pénicilline	1 ^{er} choix	Pénicilline G (2,4 g 6 fois/j) ^f Ampicilline ou amoxicilline (2 g, 6 fois/j) Ceftriaxone (2 g, 1 à 2 fois/j) ou céfotaxime (2 g, 3 à 6 fois/j)	10–14
	Alternatives	Méropénème (2 g, 3 fois/j) ou vancomycine (voir ci-dessus) plus rifampicine (600 mg, 2 fois/j) ou moxifloxacine (400 mg, 1 fois/j) ^g ou chloramphénicol (voir posologie ci-dessus)	
Pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline (CMI \geq 0,06 mg/L) ^a	1 ^{er} choix	Ceftriaxone ou céfotaxime (plus vancomycine et éventuellement rifampicine) (voir posologie ci-dessus)	10–14
	Alternatives	Céfépime (2 g, 3 fois/j) ou moxifloxacine (400 mg, 1 fois/j) ou méropénème (2 g, 3 fois/j) ou linézolide (600 mg, 2 fois/j) plus rifampicine ou chloramphénicol (voir posologie ci-dessus)	
Pneumocoque résistant à la pénicilline (CMI pénicilline \geq 2 mg/L ou CMI ceftriaxone/céfotaxime $>$ 1 mg/L)	1 ^{er} choix	Ceftriaxone ou céfotaxime (plus vancomycine et éventuellement rifampicine)	
	Alternative	Moxifloxacine (400 mg, 1 fois/j)	
Méningocoque sensible à la pénicilline	1 ^{er} choix	Pénicilline G ou ceftriaxone ou céfotaxime ou ampicilline	5–7
	Alternatives	Ceftriaxone ou céfotaxime (voir posologie ci-dessus)	
Méningocoque à sensibilité réduite à la pénicilline (CMI \geq 0,1 mg/L)	1 ^{er} choix	Ceftriaxone ou céfotaxime (voir posologie ci-dessus)	
	Alternatives	Méropénème ou chloramphénicol ou moxifloxacine (voir posologie ci-dessus)	
<i>Haemophilus influenzae</i> non producteur de β -lactamase	1 ^{er} choix	Ampicilline ou amoxicilline (voir posologie ci-dessus)	7–14
	Alternatives	Ceftriaxone ou céfotaxime ou céfépime ou moxifloxacine ou chloramphénicol (voir posologie ci-dessus)	
<i>Haemophilus influenzae</i> producteur de β -lactamase	1 ^{er} choix	Ceftriaxone ou céfotaxime (voir posologie ci-dessus)	
	Alternatives	Céfépime ou moxifloxacine ou chloramphénicol (voir posologie ci-dessus)	
<i>Listeria monocytogenes</i>	1 ^{er} choix	Ampicilline ou amoxicilline (voir posologie ci-dessus) plus gentamicine (1 à 2 mg, 3 fois/j ou 5 mg/kg par jour) ^h	21
	Alternatives	Triméthoprim/sulfaméthoxazole (10 à 20 mg/kg, 2 à 4 fois/j) Méropénème (voir posologie ci-dessus)	
Staphylocoques	1 ^{er} choix	Flucloxacilline (2 g, 6 fois/j) ⁱ éventuellement associée à la rifampicine (voir posologie ci-dessus) ou oxacilline ou nafcilline (1,5–3 g, 6 fois/j)	
	Si allergie aux β -lactames Si MRSA	Vancomycine (voir posologie ci-dessus) Vancomycine plus rifampicine (voir posologie ci-dessus) ou linézolide (600 mg, 2 fois/j) ^j	

Tableau 2 (Suite)

Type de traitement (niveau de diagnostic causal)	Niveau de choix	Molécule(s) et posologie(s) par voie intraveineuse	Durée du traitement (j)
Entérobactéries	1 ^{er} choix	Ceftriaxone ou céfotaxime (voir posologie ci-dessus)	21–28
	Alternatives	Aztréonam (2 g, 3–4 fois/j) ou méropénème ou moxifloxacine ou ampicilline ou triméthoprim/sulfaméthoxazole	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 ^{er} choix	Méropénème éventuellement associé à la gentamicine ^k ou céfépime ou ceftazidime (voir posologie ci-dessus)	21–28
	Alternatives	Aztréonam ou ciprofloxacine (400 mg, 2–3 fois/j) éventuellement associée à la gentamicine	

^a L'European committee for antibiotic susceptibility testing (EUCAST) (<http://www.eucast.org>) indique que les isolats présentant une CMI > 0,06 mg/L doivent être rapportés comme résistants aux pénicillines dans le cadre de la méningite (en raison de la faible pénétration dans le liquide céphalorachidien [LCR]).

^b La ceftriaxone présente une faible pénétration dans le LCR (Tableau 1) mais elle est souvent choisie parmi les β-lactames en raison de sa longue durée de vie qui permet de réduire le nombre d'administrations quotidiennes (par comparaison au céfotaxime) comme le montrent les études animales [50].

^c Le méropénème est préféré systématiquement à l'imipénème, en raison de sa moindre tendance à induire des convulsions et du fait qu'il s'agit d'une préparation à un seul composant (l'imipénème doit toujours être associé à la cilastatine pour éviter sa dégradation rénale par une déhydropeptidase) [51]. L'EUCAST indique que seul le méropénème doit être utilisé dans la méningite et précise que les limites de sensibilité (mg/L) à considérer sont ≤ 0,25 (sensible) et > 1 (résistant) pour *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*, et ≤ 0,25 (sensible) et > 0,25 pour *Neisseria meningitidis*. L'ertapénème, quoique actif dans un modèle expérimental [52] et présentant une pharmacocinétique favorable (demi-vie sérique de quatre heures), n'est pas recommandé dans la mesure où il n'y a pas de rapport clinique publié.

^d Largement abandonné aujourd'hui dans les pays riches, cet antibiotique reste recommandé par l'OMS dans les pays à restriction économique, car son faible coût et la gravité de l'infection compensent largement les risques de toxicité médullaire [4].

^e Cette posologie élevée de la vancomycine se justifie par la faible pénétration de la molécule dans le LCR (et qui pourrait être réduite en cas d'administration concomitante de dexaméthasone [6]). Cette dose élevée pourrait, cependant, être associée à une néphrotoxicité accrue [53].

^f Ou 250 000 unités/kg par jour.

^g La moxifloxacine est préférée à la ciprofloxacine en raison de sa meilleure pénétration dans le LCR et à la lévofloxacine en raison de ses CMI plus favorables vis-à-vis de *Streptococcus pneumoniae*. Elle est supérieure à la vancomycine et la ceftriaxone dans des modèles animaux, y compris vis-à-vis de pneumocoques résistants aux β-lactames [54]. La moxifloxacine pourrait également s'avérer efficace dans la méningite à *Listeria monocytogenes* et constituer une alternative utile à l'amoxicilline sur base d'études animales et in vitro récentes [55,56] et d'une activité intracellulaire supérieure à celle de l'amoxicilline [57]. Il faut souligner toutefois que son usage est contre-indiqué chez les femmes enceintes, principale population à risque pour cette infection.

^h Le schéma unique quotidien (5–6 mg/kg une fois par jour) est à privilégier afin de réduire le risque de néphrotoxicité tout en gardant une efficacité semblable, cela sur base de résultats sur modèle expérimental animal [58]. Il n'y a cependant pas de données cliniques publiées.

ⁱ Sur base de données cliniques récentes [59], mais absence de données pharmacocinétiques précises concernant la pénétration dans le LCR. Des données cliniques plus anciennes [60] suggèrent une association flucloxaciline–chloramphénicol.

^j Cette proposition se justifie en raison de la haute pénétration du linézolide dans le LCR par comparaison à la vancomycine (Tableau 1) [61], mais se fonde essentiellement sur des rapports de cas isolés [62]. Il y a au moins deux rapports cliniques montrant un succès thérapeutique du linézolide après échec d'une association vancomycine–amikacine [63] ou vancomycine–rifampicine [64]. Une association vancomycine–rifampicine–cotrimoxazole et linézolide a été proposée dans un cas sévère associé à une thrombose caverneuse septique [65]. Un rapport récent souligne le risque de méningite à MRSA communautaire en Europe [66].

^k Le méropénème en monothérapie pourrait être aussi efficace qu'une association ceftazidime–tobramycine dans la méningite à *Pseudomonas aeruginosa* (expérimentation animale [67]).

2.5. Antibiotiques aire sous la courbe et concentration-dépendants

Ce groupe rassemble principalement les aminoglycosides et les fluoroquinolones.

Pour les fluoroquinolones, les modèles animaux et un grand nombre d'études cliniques indiquent que la réponse thérapeutique globale est, le plus souvent, liée aux paramètres AUC_{24h}/CMI. Dans ces conditions, le schéma d'administration serait, en principe, indifférent car il n'intervient pas dans les paramètres AUC_{24h} si la dose journalière totale reste inchangée. Néanmoins, les études de bactéricidie et les études animales ou humaines où un rapport C_{max}/CMI suffisant a été atteint indiquent que ce paramètre est également prédictif (voir [26] pour une synthèse). Or, le paramètre C_{max}/CMI est strictement lié au schéma d'administration de la dose journalière car il est égal au rapport entre la dose unitaire et le volume de distribution. Dans la pratique, le schéma d'administration des fluoroquinolones est dicté principalement par des consi-

dérations de tolérance (conduisant à éviter les pics élevés de ciprofloxacine, par exemple), de demi-vie (conduisant à utiliser une administration unique quotidienne pour la moxifloxacine et, aux États-Unis, pour la lévofloxacine) ou réglementaires (en Europe, les posologies enregistrées pour la lévofloxacine sont soit de 500 mg une fois par 24 heures soit 500 mg toutes les 12 heures).

Pour les aminoglycosides, le schéma unique quotidien est très généralement préféré car :

- il permet d'obtenir une éradication rapide, sur base de données in vitro et in vivo ;
- il diminue le risque de toxicité rénale et, peut-être aussi, auditive ;
- il simplifie la surveillance thérapeutique.

Comme explique plus haut, le paramètre AUC_{24h} reste constant quelle que soit la façon dont la dose journalière est divisée.

Le choix d'administrer la dose journalière en une seule injection ne diminue donc pas l'efficacité globale.

2.6. Perfusion continue

D'un point de vue pharmacodynamique, ce type d'approche peut être utilisé tant pour les antibiotiques temps-dépendants que ceux dont l'activité est liée à l'aire sous la courbe.

Dans le cas des β -lactames, on peut parler d'une modalité optimisée si on réalise une administration telle que la concentration de la forme libre demeure supérieure à la CMI pendant toute la durée du traitement (voir principes dans [27], un exemple d'application pour une β -lactame à forte liaison aux protéines [témocilline] dans [28] et une synthèse concernant l'efficacité dans [29]). La difficulté de ce type d'administration réside, en partie, dans le manque de stabilité de certaines β -lactames (voir [24] pour une revue) et des pénèmes (imipénème, méropénème) en particulier [30]. Cela a entraîné le développement d'un mode d'administration hybride pour ces molécules consistant en une perfusion de trois heures seulement, pour laquelle une application pour la méningite a été publiée [31].

La vancomycine a également été utilisée en perfusion continue pour de nombreuses indications. L'intérêt, ici, n'est pas tant l'optimisation pharmacocinétique (qui peut être obtenue sur base de l' AUC_{24h}) que de la facilité de l'administration et de la surveillance thérapeutique des taux sériques. Plusieurs applications ont été publiées pour la méningite avec proposition de dose élevée pour compenser la faible pénétration de cet antibiotique dans le LCR [32].

Le linézolide peut aussi être administré par perfusion continue (suivant le même raisonnement que pour la vancomycine) et certaines applications ont été examinées récemment en clinique [33], mais pas encore dans le cadre de la méningite.

2.7. Études de population

Une difficulté importante dans l'application des principes de pharmacocinétique/pharmacodynamie aux infections de compartiments difficiles d'accès, comme dans le cas de la méningite, est le manque de données pharmacocinétiques sur un nombre de patients suffisant et suffisamment variés en ce qui concerne leurs paramètres biométriques. Cela peut être compensé par les études de simulation de type Monte-Carlo et des applications dans le cadre de la méningite ont été réalisées afin de calculer la probabilité d'atteindre le seuil d'efficacité souhaité des β -lactames dans une population large [34,35] ou encore de calculer le point critique pharmacodynamique vis-à-vis d'un organisme précis [36].

3. Propositions thérapeutiques

Des synthèses récentes [32,37] présentent une vue d'ensemble des traitements actuels de la méningite bactérienne dont on peut extraire les recommandations posologiques reprises et commentées au Tableau 2. Ces propositions ne concernent que des agents commercialisés en Europe et pour lesquels une expérience est disponible (sans que, nécessaire-

ment, la molécule n'ait une indication reconnue par les autorités d'enregistrement pour la méningite). En ce qui concerne des molécules d'introduction récente, la tigécycline a été proposée dans le cas de méningites à *Acinetobacter* [38] ou à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline [39] mais on ne trouve qu'un seul rapport clinique [40]. Plus efficace que la vancomycine dans la méningite expérimentale causée par *S. aureus* [41] et par *Streptococcus pneumoniae* résistant à la pénicilline et aux fluoroquinolones [42], la daptomycine s'est montrée efficace (en association avec la rifampicine) dans un cas de méningite avec embole septique publié récemment [43]. En revanche, elle n'est pas recommandée en cas d'infection causée par *Listeria monocytogenes* en raison de CMI élevées [44]. Une série d'études assez limitée indique que le linézolide est efficace en cas d'échec d'autres thérapies ou en absence d'autre alternative valable dans le cas d'infections à staphylocoques, streptocoques, entérocoques ou *Nocardia* [45]. Plusieurs nouvelles molécules sont également à l'étude dans cette indication : ceftobiprole, dalbavancine, oritavancine, télavancine, pour les infections staphylococciques en remplacement de la vancomycine [39,46] ; doripénème en alternative au méropénème [47].

La ceftriaxone, la rifampicine et la ciprofloxacine sont efficaces dans la chimioprophylaxie de la méningite à *Neisseria meningitidis*, sur la base d'une analyse récente des synthèses Cochrane [48].

Références

- [1] Amsden GW, Ballou CH, Bertino JS, Kashuba ADM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 271–81.
- [2] Koedel U, Pfister HW. Models of experimental bacterial meningitis. Role and limitations. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13:549–77 [vi].
- [3] Andes DR, Craig WA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13:595–618.
- [4] Van Bambeke F, Tulkens PM. Médicaments anti-infectieux dans les pathologies infectieuses du SNC. In: Sindic C, editor. Neuro-infectiologie. France: Doin éditions; 2002. p. 355–88.
- [5] Tauber MG, Sande MA. Pharmacodynamics of antibiotics in experimental bacterial meningitis—two sides to rapid bacterial killing in the cerebrospinal fluid. *Scand J Infect Dis Suppl* 1990;74:173–8.
- [6] Ahmed A, Jafri H, Lutsar I, McCoig CC, Trujillo M, Wubbel L, et al. Pharmacodynamics of vancomycin for the treatment of experimental penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:876–81.
- [7] Kearney BP, Aweeka FT. The penetration of anti-infectives into the central nervous system. *Neurol Clin* 1999;17:883–900.
- [8] Nau R, Sorgel F, Prange HW. Lipophilicity at pH 7.4 and molecular size govern the entry of the free serum fraction of drugs into the cerebrospinal fluid in humans with uninflamed meninges. *J Neurol Sci* 1994;122:61–5.
- [9] Nau R, Sorgel F, Prange HW. Pharmacokinetic optimisation of the treatment of bacterial central nervous system infections. *Clin Pharmacokinet* 1998;35:223–46.
- [10] Radouane A, Pehourcq F, Tramu G, Creppy EE, Bannwarth B. Influence of lipophilicity on the diffusion of cephalosporins into the cerebrospinal fluid. *Fundam Clin Pharmacol* 1996;10:309–13.
- [11] Lutsar I, Friedland IR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cephalosporins in cerebrospinal fluid. *Clin Pharmacokinet* 2000;39:335–43.
- [12] Scheld WM, Rocha H, Sande MA, Bryan JP. Rationale for clinical trials evaluating ceftriaxone in the therapy of bacterial meningitis. *Am J Med* 1984;77:42–9.

- [13] Van Bambeke F, Balzi E, Tulkens PM. Antibiotic efflux pumps. *Biochem Pharmacol* 2000;60:457–70.
- [14] Van Bambeke F, Michot JM, Tulkens PM. Antibiotic efflux pumps in eukaryotic cells: occurrence and impact on antibiotic cellular pharmacokinetics, pharmacodynamics and toxicodynamics. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:1067–77.
- [15] Sun H, Dai H, Shaik N, Elmquist WF. Drug efflux transporters in the CNS. *Adv Drug Deliv Rev* 2003;55:83–105.
- [16] Nies AT. The role of membrane transporters in drug delivery to brain tumors. *Cancer Lett* 2007;254:11–29.
- [17] Lutsar I, McCracken Jr GH, Friedland IR. Antibiotic pharmacodynamics in cerebrospinal fluid. *Clin Infect Dis* 1998;27:1117–27 [quiz].
- [18] Chavanet P, Croisier D. Mutation window for the “pneumococcus-fluoroquinolone” couple. Contribution of experimental models. *Med Mal Infect* 2006;36:614–24.
- [19] Yang JC, Tsuji BT, Forrest A. Optimizing use of quinolones in the critically ill. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28:586–95.
- [20] Woodford N, Ellington MJ. The emergence of antibiotic resistance by mutation. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:5–18.
- [21] Sauer mann R, Schwameis R, Fille M, Camuz Ligios ML, Zeitlinger M. Antimicrobial activity of cefepime and rifampicin in cerebrospinal fluid in vitro. *J Antimicrob Chemother* 2008.
- [22] Regoes RR, Wiuff C, Zappala RM, Garner KN, Baquero F, Levin BR. Pharmacodynamic functions: a multiparameter approach to the design of antibiotic treatment regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:3670–6.
- [23] Baudoux P, Bles N, Lemaire S, Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM, Van Bambeke F. Combined effect of pH and concentration on the activities of gentamicin and oxacillin against *Staphylococcus aureus* in pharmacodynamic models of extracellular and intracellular infections. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:246–53.
- [24] Mouton JW, Vinks AA. Continuous infusion of beta-lactams. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:598–606.
- [25] Craig WA. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of beta-lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:479–501.
- [26] Van Bambeke F, Michot JM, Van Eldere J, Tulkens PM. Quinolones in 2005: an update. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:256–80.
- [27] Craig WA, Ebert SC. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:2577–83.
- [28] De Jongh R, Hens R, Basma V, Mouton JW, Tulkens PM, Carryn S. Continuous versus intermittent infusion of temocillin, a directed spectrum penicillin for intensive care patients with nosocomial pneumonia: stability, compatibility, population pharmacokinetic studies and breakpoint selection. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:382–8.
- [29] Roberts JA, Paratz J, Paratz E, Krueger WA, Lipman J. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe infections: a review of its role. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:11–8.
- [30] Viaene E, Chanteux H, Servais H, Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM. Comparative stability studies of antipseudomonal beta-lactams for potential administration through portable elastomeric pumps (home therapy for cystic fibrosis patients) and motor-operated syringes (intensive care units). *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2327–32.
- [31] Capitano B, Nicolau DP, Potoski BA, Byers KE, Horowitz M, Venkataramanan R, et al. Meropenem administered as a prolonged infusion to treat serious gram-negative central nervous system infections. *Pharmacotherapy* 2004;24:803–7.
- [32] Chaudhuri A, Martin PM, Kennedy PG, Andrew SR, Portegies P, Bojar M, 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.
- [33] Adembri C, Fallani S, Cassetta MI, Arrigucci S, Ottaviano A, Pecile P, et al. Linezolid pharmacokinetic/pharmacodynamic profile in critically ill septic patients: intermittent versus continuous infusion. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31:122–9.
- [34] Ellis JM, Kutl JL, Nicolau DP. Pharmacodynamic evaluation of meropenem and cefotaxime for pediatric meningitis: a report from the OPTAMA program. *Paediatr Drugs* 2006;8:131–8.
- [35] Lodise Jr TP, Nau R, Kinzig M, Jones RN, Drusano GL, Sorgel F. Comparison of the probability of target attainment between ceftriaxone and cefepime in the cerebrospinal fluid and serum against *Streptococcus pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;58:445–52.
- [36] Burgess DS, Frei CR, Lewis Ii JS, Fiebelkorn KR, Jorgensen JH. The contribution of pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling with Monte Carlo simulation to the development of susceptibility breakpoints for *Neisseria meningitidis*. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:33–9.
- [37] Goodwin SD, Hartis CE. Central nervous system infections. In: Chisholms MA, Wells BG, Schwinghammer TL, Malone PL, Kolesar JM, Rotschafer JC, et al., editors. *Pharmacotherapy principles and practice*. New York, NY: McGraw-Hill; 2008. p. 1033–47.
- [38] Gilad J, Carmeli Y. Treatment options for multidrug-resistant *Acinetobacter* species. *Drugs* 2008;68:165–89.
- [39] Drew RH. Emerging options for treatment of invasive, multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Pharmacotherapy* 2007;27:227–49.
- [40] Wadi JA, Al Rub MA. Multidrug resistant *Acinetobacter* nosocomial meningitis treated successfully with parenteral tigecycline. *Ann Saudi Med* 2007;27:456–8.
- [41] Gerber P, Stucki A, Acosta F, Cottagnoud M, Cottagnoud P. Daptomycin is more efficacious than vancomycin against a methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in experimental meningitis. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:720–3.
- [42] Cottagnoud P, Pfister M, Acosta F, Cottagnoud M, Flatz L, Kuhn F, et al. Daptomycin is highly efficacious against penicillin-resistant and penicillin- and quinolone-resistant pneumococci in experimental meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:3928–33.
- [43] Lee DH, Palermo B, Chowdhury M. Successful treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* meningitis with daptomycin. *Clin Infect Dis* 2008;47:588–90.
- [44] Spanjaard L, Vandenbroucke-Grauls CM. Activity of daptomycin against *Listeria monocytogenes* isolates from cerebrospinal fluid. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:1850–1.
- [45] Ntziora F, Falagas ME. Linezolid for the treatment of patients with central nervous system infection. *Ann Pharmacother* 2007;41:296–308.
- [46] Attwood RJ, LaPlante KL. Telavancin: a novel lipoglycopeptide antimicrobial agent. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64:2335–48.
- [47] Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, Thomson K, Rubinstein E, Hoban DJ, et al. Comparative review of the carbapenems. *Drugs* 2007;67:1027–52.
- [48] Prasad K, Karlupia N. Prevention of bacterial meningitis: an overview of Cochrane systematic reviews. *Respir Med* 2007;101:2037–43.
- [49] Kanellakopoulou K, Pagoulatou A, Stroumpoulis K, Vafiadou M, Kranidioti H, Giamarellou H, et al. Pharmacokinetics of moxifloxacin in non-inflamed cerebrospinal fluid of humans: implication for a bactericidal effect. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:1328–31.
- [50] Lutsar I, Ahmed A, Friedland IR, Trujillo M, Wubbel L, Olsen K, et al. Pharmacodynamics and bactericidal activity of ceftriaxone therapy in experimental cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2414–7.
- [51] Mouton JW, Touzw DJ, Horrevorts AM, Vinks AA. Comparative pharmacokinetics of the carbapenems: clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 2000;39:185–201.
- [52] Cottagnoud P, Pfister M, Cottagnoud M, Acosta F, Tauber MG. Activities of ertapenem, a new long-acting carbapenem, against penicillin-sensitive or -resistant pneumococci in experimental meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1943–7.
- [53] Ingram PR, Lye DC, Tambyah PA, Goh WP, Tam VH, Fisher DA. Risk factors for nephrotoxicity associated with continuous vancomycin infusion in outpatient parenteral antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:168–71.
- [54] Ostergaard C, Sorensen TK, Knudsen JD, Frimodt-Moller N. Evaluation of moxifloxacin, a new 8-methoxyquinolone, for treatment of meningitis caused by a penicillin-resistant pneumococcus in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1706–12.
- [55] Grayo S, Join-Lambert O, Desroches MC, Le Monnier A. Comparison of the in vitro efficacies of moxifloxacin and amoxicillin against *Listeria monocytogenes*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:1697–702.

- [56] Grayo S, Lott-Desroches MC, Dussurget O, Respaud R, Fontanet A, Join-Lambert O, et al. Rapid eradication of *Listeria monocytogenes* by moxifloxacin in a murine model of central nervous system listeriosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:3210–5.
- [57] Carryn S, Van Bambeke F, Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM. Comparative intracellular (THP-1 macrophage) and extracellular activities of beta-lactams, azithromycin, gentamicin, and fluoroquinolones against *Listeria monocytogenes* at clinically relevant concentrations. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2095–103.
- [58] Ahmed A, Paris MM, Trujillo M, Hickey SM, Wubbel L, Shelton SL, et al. Once-daily gentamicin therapy for experimental *Escherichia coli* meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:49–53.
- [59] Ritchie SR, Rupali P, Roberts SA, Thomas MG. Flucloxacillin treatment of *Staphylococcus aureus* meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:501–4.
- [60] Schafer F, Mattle HP. Neurologic manifestations of *Staphylococcus aureus* infections. Analysis of 43 patients. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 1994;145:25–9.
- [61] Myrianthefs P, Markantonis SL, Vlachos K, Anagnostaki M, Boutzouka E, Panidis D, et al. Serum and cerebrospinal fluid concentrations of linezolid in neurosurgical patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:3971–6.
- [62] Kessler AT, Kourtis AP. Treatment of meningitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with linezolid. *Infection* 2007;35:271–4.
- [63] Pistella E, Campanile F, Bongiorno D, Stefani S, Di Nucci GD, Serra P, et al. Successful treatment of disseminated cerebritis complicating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Endocarditis unresponsive to vancomycin therapy with linezolid. *Scand J Infect Dis* 2004;36:222–5.
- [64] Kallweit U, Harzheim M, Marklein G, Welt T, Pohlau D. Successful treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* meningitis using linezolid without removal of intrathecal infusion pump. Case report. *J Neurosurg* 2007;107:651–3.
- [65] Munckhof WJ, Krishnan A, Kruger P, Looke D. Cavernous sinus thrombosis and meningitis from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Intern Med J* 2008;38:283–7.
- [66] Valentini P, Parisi G, Monaco M, Crea F, Spanu T, Ranno O, et al. An uncommon presentation for a severe invasive infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone USA300 in Italy: a case report. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2008;7:11.
- [67] Maiques JM, Domenech A, Cabellos C, Fernandez A, Ribes S, Tubau F, et al. Evaluation of antimicrobial regimens in a guinea-pig model of meningitis caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbes Infect* 2007;9:435–41.