CHAPITRE

20

Médicaments anti-infectieux dans les pathologies infectieuses du SNC

Françoise Van Bambeke, Paul Tulkens

Les infections du SNC incluent un grand nombre de situations cliniques d'étiologies très variées. Ces infections sont classiquement divisées en deux catégories, appelées, respectivement, septiques et aseptiques, ce terme s'appliquant en fait à la démonstration de la présence de l'agent infectieux dans le liquide céphalorachidien (LCR). Les infections dites septiques sont toujours d'origine bactérienne et procèdent le plus souvent d'une dissémination hématogène à partir d'un site primaire, souvent paraméningé, ou d'un traumatisme. La symptomatologie de ces affections est évidente et le diagnostic étiologique est en général aisément posé sur la base de l'examen direct du LCR. La nécessité d'une antibiothérapie efficace s'impose donc d'elle-même. Les infections dites aseptiques recouvrent non seulement des infections virales, pour lesquelles la nécessité de mettre en place un traitement anti-infectieux est moins bien établie (on verra néanmoins le traitement des infections à virus Herpès, Cytomégalovirus et HIV), mais aussi des infections bactériennes à développement lent (syphilis, maladie de Lyme, tuberculose), des infections fongiques et des infections parasitaires. Dans tous ces cas, une chimiothérapie efficace est essentielle pour éviter le développement de lésions irréversibles.

Ce chapitre examinera la chimiothérapie des infections du système nerveux central (SNC) en suivant la démarche méthodologique qui s'est avérée efficace dans la plupart des pathologies infectieuses. Dans une première étape, il s'agit d'examiner successivement et de façon analytique les propriétés des organismes infectants, celles des médicaments potentiellement actifs sur ces organismes, et la situation de l'hôte. Dans un deuxième temps, ces divers éléments sont intégrés afin de proposer une démarche globale rationnelle qui permette la mise en place d'un traitement le plus efficace possible (algorithmes de traitement et recommandations ou *guidelines*).

I Bases rationnelles du traitement des infections du SNC

L'établissement des bases rationnelles d'un traitement anti-infectieux inclut :
- au niveau de l'organisme infectant, l'étude de cet organisme et de sa sensibilité aux

agents anti-infectieux, cette dernière étant idéalement déterminée de façon précise au laboratoire ou, à tout le moins, extrapolée de façon raisonnable à partir d'une connaissance de l'épidémiologie locale ;

- au niveau de l'agent anti-infectieux, l'étude des paramètres prédictifs de son activité, c'est-à-dire son profil pharmacocinétique et ses propriétés pharmacodynamiques, ainsi que les paramètres relatifs à sa sécurité d'emploi (effets secondaires dans et hors du SNC, contre-indications, interactions médicamenteuses) ;
- au niveau du patient, la prise en compte de son âge, de son statut immunitaire (qui sont souvent indicatifs des pathogènes les plus probables), d'éventuelles pathogies sous-jacentes et de sa sensibilité potentielle aux effets secondaires des médicaments et de ses risques de présenter des interactions médicamenteuses.

Si ces trois éléments sont indissociables et s'influencent mutuellement *(fig. 20.1)*, il est indispensable d'adopter, dans un premier temps, une démarche analytique pour pouvoir fixer, par la suite, une attitude thérapeutique rationnelle. Cette démarche est présentée dans la suite de ce chapitre, qui consistera à examiner d'abord l'activité *in vitro* des différentes classes d'antibiotiques vis-à-vis des agents responsables d'infections du SNC, à sélectionner ensuite ceux qui possèdent les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques adéquates et, enfin, à adapter le choix aux caractéristiques propres du patient. Cette analyse servira ensuite de base à l'examen des données cliniques actuelles.

A Organisme infectant et sensibilité intrinsèque aux antibiotiques

Le *tableau 20.I* reprend les principaux agents pathogènes responsables d'infections du SNC, avec leur fréquence et leurs localisations préférentielles. Considérant d'abord les bactéries, les trois agents pathogènes le plus fréquemment incriminés dans les méningites sont *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* (ce dernier est devenu moins fré-

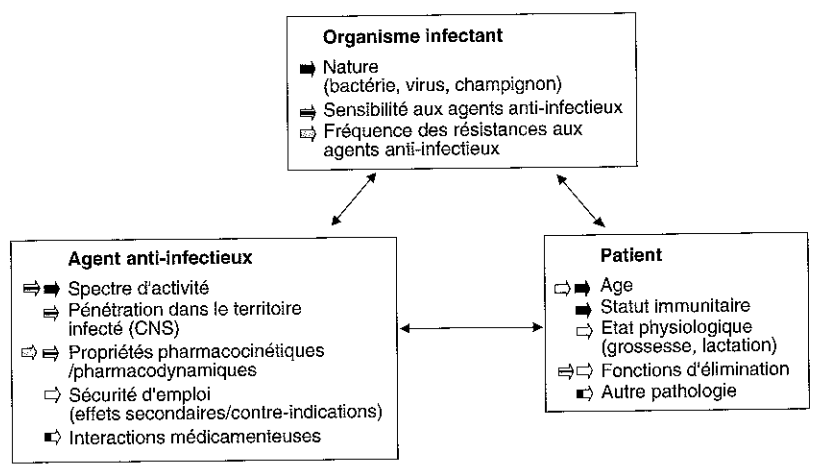

Figure 20.1 Facteurs susceptibles d'aider le clinicien à établir un choix thérapeutique rationnel dans le cadre du traitement d'une infection du SNC. Ces facteurs concernent l'organisme infectant, les propriétés microbiologiques et pharmacologiques de l'agent anti-infectieux et les caractéristiques propres au patient. Plusieurs de ces facteurs sont étroitement liés et, en conséquence, s'influencent mutuellement ou entraînent des effets communs. Ces interactions sont identifiées par des flèches identiques placées au regard des facteurs correspondants dans les 3 tableaux.

Tableau 20.I Principales étiologies des infections du SNC.

Agent causal	Localisation		
	Méningite	**Encéphalite**[1]	**Abcès**
Bactéries	***N. meningitidis***	***Rickettsia spp.***	***Streptococcus spp.***[2]
	S. pneumoniae	*M. tuberculosis*	***S. aureus***
	H. influenzae	*Chlamyddia spp.*	***B. fragilis***
	L. monocytogenes	*Mycoplasma spp.*	**Entérobactéries**
	S. aureus	*L. pneumophila*	*H. influenzae*
	B. burgdorferi	*Brucella spp.*	
	Streptocoques du groupe B	*L. monocytogenes*	
	Entérobactéries	*T. pallidum*	
	P. aeruginosa		
	M. tuberculosis[4]		
	T. pallidum		
Virus	**Entérovirus**	**Entérovirus**	
	Virus des oreillons[3]	Arbovirus	
	Virus *Herpes*	***Herpes simplex***	
	VIH	***Varicella zoster***	
		Cytomégalovirus[3]	
		Papovavirus[3]	
		VIH	
Champignons	***Cryptococcus neoformans***	***Cryptococcus***	*Candida albicans*
	Aspergillus fumigatus[4]	***neoformans***[3]	*Aspergillus fumigatus*
	Candida albicans[4]	*Histoplasma capsulatum*[3]	Mucormycoses
Parasites	Amibes libres	*Toxoplasma gondii*[3]	*Taenia solium* (cysticercose, kystes hydatiques)
		Pneumocystis carinii[3]	*Entamoeba histolytica*
		Trypanosoma spp.	Schistozoma spp. (granulomes)

Les organismes indiqués en caractères gras sont le plus fréquemment incriminés.
1. Un grand nombre de virus sont responsables d'encéphalomyélites.
2. *S. pneumoniae* est rare dans les abcès.
3. Chez les patients immunodéprimés.
4. Uniquement méningites chroniques.

quent en raison du succès de la vaccination). Dans des populations particulières, on ne peut négliger la possibilité d'infections causées par les streptocoques du groupe B, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, des bacilles entériques Gram négatif et, enfin, *Pseudomonas aeruginosa* [20.1]. Les encéphalites sont causées par une grande variété de germes, parmi lesquels il faut citer en particulier *Rickettsia* spp. [20.2]. *Borrelia burgdorferi* peut être à l'origine de manifestations neurologiques variées, touchant tant le SNC que le système nerveux périphérique. Au stade précoce de la maladie, la dissémination de l'agent infectieux cause au niveau central une méningite et des neuropathies intracrâniennes et, au niveau périphérique, des paresthésies, des radiculonévrites et des troubles moteurs au niveau des extrémités. Au stade tardif, les manifestations les plus fréquentes sont des encéphalomyélites, des encéphalopathies et des neuropathies périphériques. Les syndromes varient cependant selon l'espèce en cause [20.3]. Enfin, les abcès cérébraux sont généralement causés par des streptocoques, *S. aureus*, des entérobactéries et des anaérobies [20.4]. Parmi les virus, les

entérovirus sont les plus fréquents tant dans les méningites que dans les encéphalites, tandis que *Herpes simplex*, *Varicella zoster* et le VIH sont essentiellement responsables d'encéphalites [20.1, 20.2]. En Europe centrale et aux Etats-Unis, des encéphalopathies à arbovirus transmises par des tiques ne sont pas rares. Parmi les champignons, *Aspergillus* et *Candida* causent tant des méningites que des abcès, tandis que les encéphalites impliquent davantage *Histoplasma*. *Cryptococcus*, est, de façon générale, le champignon le plus souvent incriminé dans les infections du SNC, toutes manifestations confondues [20.1, 20.4]. Enfin, parmi les parasites, les amibes sont des agents potentiels de méningites, *Toxoplasma gondii* cause des encéphalites et occasionnellement des abcès chez le sujet immunodéprimé [20.4]. *Trypanosoma cruzi* (essentiellement présent en Amérique du Sud) cause des abcès cérébraux chez les patients sidéens, tandis que les espèces africaines (*T. gambiense* et *T. rhodesiense*) induisent des méningo-encéphalites.

L'analyse critique de la sensibilité intrinsèque et de la résistance des agents infectieux vis-à-vis de molécules précises est surtout nécessaire pour les bactéries, et ce point est donc développé ci-dessous. La sensibilité des virus et des champignons ne sera donc analysée que dans les sections consacrées aux traitements *(voir 20.II.C et 20.II.D, tab. 20.XI et 20.XII)*.

Le *tableau 20.II* montre l'activité intrinsèque des antibiotiques vis-à-vis des différentes bactéries citées au *tableau 20.I* (on définit l'activité intrinsèque d'un antibiotique comme celle qui est observée *in vitro* pour des organismes n'ayant pas encore développé de mécanisme de résistance spécifique : souches dites « sauvages »). Ce tableau doit être examiné en parallèle avec le *tableau 20.III*, qui renseigne les principaux mécanismes de résistance d'importance clinique. En considérant chaque organisme particulier, il apparaît clairement que des choix précis devront être faits par le clinicien.

1 *S. pneumoniae*

Cet organisme est intrinsèquement bien sensible aux β-lactames et à l'ensemble des antibiotiques dirigés vers les Gram positif (glycopeptides, macrolides, lincosamides, streptogramines et oxazolidinones), ainsi qu'aux antibiotiques à large spectre (tétracyclines, sulfamidés, rifamycines, phénicolés). En revanche, il est peu sensible aux fluoroquinolones de première et de deuxième générations (seules les molécules de troisième génération, dont le spectre est davantage tourné vers les Gram positif, peuvent donc être envisagées).

L'émergence des résistances complique cependant la situation. Les CMI des β-lactames sont en augmentation progressive (par mutation des PBP, ou *Penicillin Binding Proteins*, la cible pharmacologique de ces antibiotiques), mais des doses élevées permettent néanmoins de traiter encore efficacement les patients [20.5]. Des mutations dans les cibles respectives des fluoroquinolones, des rifamycines et des macrolides, lincosamides et streptogramines, réduisent également l'activité des antibiotiques correspondants mais, à l'inverse des β-lactames, une augmentation des doses ne permet pas de retrouver une efficacité satisfaisante. En parallèle, des mécanismes d'efflux actif diminuent la concentration intrabactérienne des fluoroquinolones et des macrolides et ce mécanisme peut à lui seul rendre le traitement inefficace. Enfin, des résistances aux tétracyclines et au chloramphénicol sont également décrites. En résumé, on peut considérer que *S. pneumoniae* a la capacité de résister à toutes les classes d'antibiotiques douées d'une activité à son égard, ce qui impose de connaître, de façon directe ou indirecte, la sensibilité du germe en cause au moment de l'initiation du traitement.

2 *H. influenzae* et *N. meningitidis*

La meilleure activité s'observe pour les β-lactames (cette activité varie cependant entre les diverses familles de molécules) *(tab. 20.II)* et le chloramphénicol. Les

Tableau 20.II Activité *in vitro* des principales classes d'antibiotiques vis-à-vis des principaux germes responsables d'infections du SNC.

Classe d'antibiotiques	Bactéries								
	S. pneumoniae	*H. influenzae*	*N. meningitidis*	*S. aureus*	*L. monocytogenes*	*E. coli*	*P. aeruginosa*	*B. burgdorferi*	*Rickettsia*	Anaérobies
β-lactames										
Pénicilline G	++	±	++	(+)[5]	+	–	–	+		–
Pénicillines résistantes aux pénicillinases[1]	+	–	±	+	–	–	–	+		–
Aminopénicillines[2]	++	++	+	(+)[5]	++	±	–	+		
Carboxypénicillines[3]	+	+	+	+	±	±	±			±
Uréidopénicillines[4]	+	+	+	+	+	+	++	+		±
Céphalosporines I	+	–	–	+	–	±	–	–		–
Céphalosporines II	+	+	+	+	–	+	–	+		–
Céphalosporines III :	+	+	+	+	–	+		+		+
– ceftazidime							+			
– céfotaxime							–			
– ceftriaxone							–			
Céphalosporines IV	+	+	+	+	–	+	+	±		+
Carbapénèmes[6]	+	+	+	+	+	+	+	+		+
Monobactames[7]	–	+	+	–	–	+	+			–
Glycopeptides[8]	+	–	±	+	+	–	–	+		
Macrolides[9]	+	±	+	+	+	–	–	+	+	
Lincosamides[10]	+	–	–	+	±	–	–	+		+
Streptogramines[11]	+	–	–	+	±	–	–	+		
Oxazolidinones[12]	+	–	–	+	±	–	–			
Tétracyclines	+	±	+	+	+	–	–	+	+	+
Phénicolés[13]	++	++	++	±	±	+	–	+	+	+
Aminoglycosides[14]	–	+	–	+	+	+	+	–		
Sulfamidés	+	+	+	±	+	+	+	–		

Classe d'antibiotiques	Bactéries									
	S. pneumoniae	*H. influenzae*	*N. meningitidis*	*S. aureus*	*L. monocytogenes*	*E. coli*	*P. aeruginosa*	*B. burgdorferi*	*Rickettsia*	Anaérobies
Rifamycines[15]	+	+	+	+	+		–	–		
Fluoroquinolones 2e génération[16]	±	+	+	±	±	+	+	–	+	
Fluoroquinolones 3e génération[17]	+	+	+	+	+	+	+	–	+	+
Nitrofuranes	–	–	–	–	–	+	–	–		
Nitro-imidazolés[18]	–	–	–	–	–	–	–	–		++

1. Oxacilline, cloxacilline, dicloxacilline, flucloxacilline.
2. Ampicilline, amoxycilline.
3. Témocilline, ticarcilline.
4. Pipéracillline, mezlocilline, azlocilline.
5. Toutes les souches sont productrices de β-lactamases, rendant ces classes d'antibiotiques inefficaces.
6. Imipénem, méropénem.
7. Aztréonam.
8. Vancomycine, teicoplanine (uniquement en Europe ; la teicoplanine est très fortement liée aux protéines et de ce fait pénètre mal dans le SNC).
9. Erythromycine, roxithromycine (uniquement en Europe et en Amérique du Sud), clarithromycine, azithromycine (cette dernière se caractérise par une très importante accumulation tissulaire, mais cela ne se traduit pas par une activité significative vis-à-vis des infections du SNC).
10. Clindamycine (la lincomycine, principalement à usage vétérinaire mais utilisée en médecine humaine dans certains pays, n' a pas été étudiée dans les infections du SNC chez l'homme).
11. Seule l'association quinupristine/dalfopristine est utilisée en médecine humaine (sous le nom commercial de Synercid®).
12. Seul le linézolid est commercialisé à ce jour (Amérique du Nord ; commercialisation projetée en Europe).
13. Chloramphénicol (les études concernant le thiamphénicol sont très limitées).
14. Gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine, isépamicine (Europe et Japon uniquement), dibékacine (certains pays d'Europe et Japon), arbékacine (Japon).
15. Rifampicine (rifampine) ; les études concernant les autres ansamycines sont très limitées.
16. Norfloxacine, ofloxacine, ciprofloxacine, péfloxacine (enregistrées en Europe) ; l'activité de ces agents contre les streptocoques, et en particulier *S. pneumoniae*, est jugée insuffisante par la plupart des auteurs.
17. Moxifloxacine, gatifloxacine (enregistrée en Amérique du Nord), gémifloxacine (non encore enregistrée), trovafloxacine (enregistrée mais avec indications restreintes [infections graves menaçant la vie du patient]) en Amérique du Nord et commercialisation suspendue en Europe pour raison de toxicité hépatique rare mais grave). La lévofloxacine est fréquemment considérée comme une fluoroquinolone de 3e génération, mais s'agissant en fait de l'isomère actif de l'ofloxacine, sa place se situe davantage dans le groupe des fluoroquinolones de deuxième génération ; son activité deux fois supérieure la fait accepter comme antibiotique actif contre *S. pneumoniae* mais les posologies conventionnelles (500 mg/j) sont insuffisantes à cet égard.
18. Métronidazole, tinidazole, ornidazole.

17. Moxifloxacine, gatifloxacine (enregistrée en Amérique du Nord), gémifloxacine (non encore enregistrée), trovafloxacine (enregistrée mais avec indications restreintes [infections graves menaçant la vie du patient]) en Amérique du Nord et commercialisation suspendue en Europe pour raison de toxicité hépatique rare mais grave). La lévofloxacine est fréquemment considérée comme une fluoroquinolone de 3e génération, mais s'agissant en fait de l'isomère actif de l'ofloxacine, sa place se situe davantage dans le groupe des fluoroquinolones de deuxième génération ; son activité deux fois supérieure la fait accepter comme antibiotique actif contre *S. pneumoniae* mais les posologies conventionnelles (500 mg/j) sont insuffisantes à cet égard.
18. Métronidazole, tinidazole, ornidazole.

Tableau 20.III Mécanismes de résistance aux différentes classes d'antibiotiques développés par les bactéries responsables d'infections du SNC.

Bactérie	Haut niveau de résistance par inactivation de l'antibiotique	Résistance de niveau croissant par mutation de la cible	Résistance de niveau modéré par efflux	Autres mécanismes de résistance
S. pneumoniae	Chloramphénicol	β-lactames Macrolides, lincosamides, streptogramines Fluoroquinolones Rifampicine	Fluoroquinolones Macrolides à 14 et 15 atomes Tétracyclines	Protection du ribosome (tétracyclines)
H. influenzae	Pénicillines, céphalosporines I et II Chloramphénicol		Tétracyclines Macrolides, rifampicine	
N. meningitidis	Pénicillines, céphalosporines I et II Chloramphénicol	β-lactames Rifampicine		Synthèse d'une seconde cible insensible (sulfamidés)
S. aureus	Pénicilline (céphalosporines)	β-lactames	Fluoroquinolones Chloramphénicol Tétracyclines	Multiplication de la cible (glycopeptides)
L. monocytogenes	Macrolides, lincosamides, céphalosporines			Protection du ribosome (tétracyclines)
E. coli	β-lactames (variable selon la β-lactamase) Chloramphénicol	Aminoglycosides Fluoroquinolones Rifampicine	Nombreux transporteurs pour les β-lactames, tétracyclines, macrolides, aminoglycosides, fluoroquinolones, chloramphénicol, rifampicine, sulfamidés	Synthèse d'une seconde cible insensible (sulfamides)
P. aeruginosa	Aminoglycosides β-lactames (variable selon la β-lactamase) Chloramphénicol	Fluoroquinolones	Nombreux transporteurs pour les β-lactames, tétracyclines, macrolides, aminoglycosides, fluoroquinolones, chloramphénicol, rifampicine, sulfamidés	Imperméabilisation (β-lactames – carbapénèmes –, fluoroquinolones)
Anaérobies	Pénicillines Chloramphénicol	β-lactames Lincosamides	Fluoroquinolones Tétracyclines	Imperméabilisation (β-lactames) Diminution de l'activation par réduction en composé inactif (nitro-imidazolés) Protection du ribosome (tétracyclines)

rifamycines, tétracyclines, sulfamidés et fluoroquinolones sont également potentiellement utiles tandis que les macrolides, actifs sur *N. meningitidis*, sont peu efficaces vis-à-vis de *H. influenzae*. La résistance aux β-lactames chez ces deux organismes procède de mécanismes différents. Chez *H. influenzae*, elle est le plus fréquemment associée à la production de β-lactamases [20.6], enzymes qui catalysent l'ouverture du cycle β-lactame et inactivent donc l'antibiotique. A l'heure actuelle, les β-lactamases de *H. influenzae* inactivent les pénicillines et les céphalosporines de première génération et certaines de deuxième génération, de telle sorte que seuls le céfuroxime d'une part et les céphalosporines de troisième ou quatrième génération d'autre part peuvent être envisagés. Chez *N. meningitidis*, la résistance procède le plus souvent d'une mutation de la cible [20.7], comme chez *S. pneumoniae*, et peut donc être compensée par un réajustement des doses. Cependant, on recense aussi quelques souches productrices de β-lactamases et qui, dès lors, comme dans le cas de *H. influenzae*, résistent aux pénicillines et aux céphalosporines de première et deuxième générations. Tant *H. influenzae* que *N. meningitidis* produisent également une chloramphénicol-acétyltransférase et peuvent encore présenter d'autres mécanismes de résistance plus rares, résumés au *tableau 20.III*.

3 *Staphylococcus aureus*

Depuis de nombreuses années, la plupart des souches cliniques de *S. aureus* sont productrices de β-lactamases. Cet organisme doit donc être considéré aujourd'hui comme intrinsèquement résistant aux pénicillines (à l'exception de celles conçues spécifiquement pour ne pas être inactivées par ces enzymes – essentiellement oxacilline et dérivés). En revanche, il reste sensible aux associations aminopénicilline-inhibiteur de β-lactamases (amoxycilline-acide clavulanique ; ampicilline-sulbactam), aux céphalosporines de première (sauf la céphaloridine) et de deuxième générations, à certaines céphalosporines de troisième génération et aux carbapénèmes. Au-delà de cette situation très courante, il faut toujours redouter, chez les patients hospitalisés ou venant de maisons de soins, la présence de souches de *S. aureus* résistant à l'ensemble des β-lactames par mutation de leur PBP (souches dites « résistantes à la méthicilline » ou MRSA, pour *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*). Celles-ci présentent souvent une résistance à d'autres classes d'antibiotiques (fluoroquinolones, macrolides, lincosamides, aminoglycosides, tétracyclines, et, moins fréquemment, chloramphénicol, rifampicine et sulfamidés [20.8]). Les glycopeptides constituent donc souvent la dernière arme vis-à-vis de ces souches. Malheureusement, on décrit, depuis quelques années, l'émergence de souches de MRSA présentant une résistance de bas niveau aux glycopeptides [20.9] qui a conduit récemment à des échecs thérapeutiques, car elles résistent également aux autres antibiotiques dirigés vers les Gram positif et aux antibiotiques à large spectre.

4 Entérobactéries et *P. aeruginosa*

Les antibiotiques les plus actifs sont les β-lactames à activité renforcée contre les Gram négatif, c'est-à-dire, les carboxy et uréidopénicillines, les céphalosporines de deuxième génération (entérobactéries) et de troisième et quatrième générations *(P. aeruginosa)*, les carbapénèmes et monobactames, les aminoglycosides, les fluoroquinolones et les sulfamidés (vis-à-vis des entérobactéries). Les mécanismes de résistance sont cependant nombreux, surtout chez *Pseudomonas*, et touchent tous les antibiotiques potentiellement actifs. On y retrouve en effet des enzymes inactivant les aminoglycosides, les β-lactames et le chloramphénicol, des mutations dans les cibles des fluoroquinolones, une réduction de la perméabilité des porines et, enfin, des mécanismes d'efflux capables de conférer une résistance croisée à de très nombreuses classes d'antibiotiques tant leur spécificité de substrat est faible.

5 Anaérobies

Les nitro-imidazolés sont bien actifs et on ne rencontre que très peu de résistance (il convient de rappeler que le mécanisme d'action des nitro-imidazolés exclut toute activité vis-à-vis de bactéries aérobies). Les fluoroquinolones de troisième génération, les tétracyclines, le chloramphénicol, les lincosamides et certaines β-lactames sont également actives.

6 Autres bactéries

Parmi les β-lactames, seules les pénicillines (surtout l'ampicilline) et les carbapénèmes sont actives vis-à-vis de *L. monocytogenes* (l'inactivité des céphalosporines serait liée à un manque d'affinité des PBP, particulières chez cette bactérie, et à la présence de mécanismes d'efflux expulsant sélectivement les céphalosporines [20.10]). Les autres antibiotiques actifs vis-à-vis de *L. monocytogenes* sont les aminoglycosides, macrolides, fluoroquinolones (surtout celles de troisième génération), le chloramphénicol, les glycopeptides, les tétracyclines et les sulfamidés [20.11]. Peu de mécanismes de résistance sont décrits chez *Listeria*. Ils ne concernent que les macrolides, les lincosamides et les tétracyclines *(tab. 20.III)*. *B. burgdorferi* est sensible à certaines β-lactames, aux macrolides, lincosamides et streptogramines, aux tétracyclines et au chloramphénicol. Vis-à-vis des *Rickettsia*, les quelques données disponibles indiquent une activité des macrolides, tétracyclines, fluoroquinolones et du chloramphénicol. *Mycobacterium tuberculosis* n'est bien sensible qu'à des agents spécifiques (isoniazide, éthambutol, pyrazinamide) et à certains antibiotiques généraux (rifampicine, rifabutine, aminoglycosides).

On voit donc que, globalement, *sur la base de la seule activité antibiotique in vitro* et tenant compte du niveau de résistance actuel, les β-lactames peuvent être considérées comme des armes relativement universelles vis-à-vis des agents responsables d'infections du SNC. Le chloramphénicol et la rifampicine sont actifs vis-à-vis de l'ensemble des germes impliqués, à l'exception des Gram négatif (*P. aeruginosa* et entérobactéries). Les fluoroquinolones de troisième génération ont également un spectre très large, si l'on exclut les agents atypiques (*Borrelia* et *Rickettsia*), qui leur sont largement résistants. Les macrolides pourraient offrir un intérêt vis-à-vis de *S. pneumoniae* (mais cet intérêt est très dépendant du niveau de résistance, qui varie considérablement d'un pays à l'autre ; un niveau de résistance aux macrolides supérieur à 20 %, comme on peut l'observer en Belgique ou en France, devrait les faire éliminer de cette liste d'antibiotiques de premier choix), *L. monocytogenes* ou *B. burgdorferi*. Les aminoglycosides, enfin, pourraient être utiles pour les infections à germes Gram négatif ou à *Listeria*. Les nitro-imidazolés doivent être réservés aux infections anaérobies. Les sulfamidés et tétracylines ont perdu de leur intérêt depuis longtemps car leur usage très large a promu l'émergence de trop nombreuses résistances.

L'ensemble de ces considérations doit maintenant être nuancé en fonction des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques et des profils de tolérance de ces mêmes molécules.

B Propriétés pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et profil de tolérance des agents anti-infectieux

L'efficacité clinique d'un agent anti-infectieux résulte de la combinaison de ses propriétés antimicrobiennes intrinsèques, de ses paramètres pharmacocinétiques (qui décrivent sa concentration en fonction du temps dans le sang et, si possible, au site d'infection) et de ses paramètres pharmacodynamiques (qui établissent la relation entre les variations de concentration et l'activité pharmacologique). Par ailleurs, la toxicité potentielle de certains antibiotiques doit être mise en balance avec le bénéfice attendu et guider le choix final du praticien.

1 Paramètres pharmacocinétiques

Dans le cas qui nous occupe, le premier paramètre pharmacocinétique essentiel à considérer est la capacité de l'agent anti-infectieux à traverser, en quantité suffisante, les barrières hémato-encéphalique et hémato-méningée et à présenter ainsi une concentration locale adéquate au niveau du LCR et du tissu cérébral. La notion de concentration tissulaire n'a cependant qu'un intérêt limité dans le cadre des infections bactériennes discutées ici, car la plupart d'entre elles sont extracellulaires. En outre, la distribution subcellulaire des antibiotiques est le plus souvent hétérogène et l'expression d'activité très variable. Il n'y a que peu de données précises à ce sujet en ce qui concerne spécifiquement le tissu nerveux. Le *tableau 20.IV* indique quels sont les paramètres qui modulent le passage de la barrière hématoméningée [20.12].

Tableau 20.IV Paramètres déterminant la pénétration des antibiotiques dans le SNC.

Propriétés des	**Paramètres entraînant une diffusion**	
	Elevée	**Faible**
Antibiotiques	Liposolubilité Faible poids moléculaire	Charge Liaison aux protéines plasmatiques
Barrières biologiques	Inflammation	Pompes à efflux

a Importance de la fraction libre

Seule la fraction libre du médicament est susceptible de diffuser depuis le sérum vers le tissu nerveux. La concentration maximale que l'on peut atteindre dans le LCR correspond donc à la fraction libre dans le sérum (la concentration réelle étant le plus souvent inférieure à ce maximum théorique). L'exemple le plus frappant est celui de la ceftriaxone : en raison de sa liaison quasi totale aux protéines plasmatiques, sa concentration maximale dans le liquide céphalorachidien n'atteint que quelques % du pic sérique. De la même manière, la plupart des inhibiteurs de protéase de VIH sont fortement liés aux protéines plasmatiques (> 95 %) de telle sorte que leur concentration dans le liquide céphalorachidien à l'équilibre est très faible (sauf celle de l'indinavir, lié seulement à 60 % [20.13]).

b Propriétés physicochimiques

La diffusibilité d'une molécule au travers de la barrière hématoméningée dépend de façon critique de ses propriétés physicochimiques [20.14]. La première caractéristique importante est le poids moléculaire de l'antibiotique (qui doit être inférieur à 800 [20.13], ce qui est le cas de la plupart des anti-infectieux, à l'exception des glycopeptides). La deuxième propriété critique est la lipophilie, qui permet la dissolution et le passage au travers des lipides membranaires. Les molécules les plus lipophiles sont celles qui sont neutres au pH physiologique, comme les fluoroquinolones, la rifampicine, le chloramphénicol ou les nitro-imidazolés [20.15]. Les β-lactames, en revanche, possèdent une fonction acide libre (acide carboxylique) chargée négativement au pH physiologique. Leur diffusibilité sera donc faible mais peut varier considérablement en fonction du caractère plus ou moins lipophile de leur chaîne latérale. Les aminoglycosides, très polaires et donc peu solubles dans les lipides, ne diffusent que très peu vers le SNC.

c Pompes à efflux

Originellement décrites dans le cadre de l'étude des agents anticancéreux, les pompes à efflux jouent un rôle général dans la protection des cellules contre l'invasion par des substances étrangères diffusibles et, dès lors, un grand nombre de médicaments (y compris les antibiotiques [20.16]). Elles sont présentes à la surface de nombreux épithélia, y compris au niveau de la barrière hémato-encéphalique, où elles modulent les transports de médicaments. Ainsi, certaines

d'entre elles reconnaissent les anions organiques *(Multiple Resistance Proteins)* et sont capables d'expulser des compartiments centraux tant les fluoroquinolones que les β-lactames [20.17] ou encore les antiviraux de type analogues nucléosidiques (inhibiteurs de la transcriptase inverse [20.18]). Des études comparatives de différentes β-lactames indiquent cependant que les aminopénicillines, l'imipénème, le céfotaxime et la ceftriaxone seraient probablement de moins bons substrats des pompes à efflux que la pénicilline G [20.17]. De façon similaire, la P-glycoprotéine, qui reconnaît les molécules chargées positivement, expulse les inhibiteurs de protéase du VIH [20.19] et l'itraconazole [20.20].

d Importance de l'inflammation

La perméabilité de la barrière hématoméningée à tous les antibiotiques est accrue lors des processus inflammatoires qui accompagnent généralement les infections du SNC [20.13]. L'inflammation apparaît donc comme un élément utile au bon succès de la thérapie anti-infectieuse, mais cet effet s'atténue au cours du traitement. Ce paramètre est difficile à contrôler mais pourrait expliquer une diminution progressive de l'efficacité d'un traitement par les β-lactames.

La concentration des antibiotiques dans le tissu nerveux apparaît donc comme la résultante de plusieurs paramètres, et le *tableau 20.V* classe les anti-infectieux en fonction de leur pénétration effective dans le LCR [20.21]. La concentration d'une molécule donnée est bien évidemment toujours le reflet de sa concentration sérique et est donc aussi liée à sa posologie et à ses propriétés pharmacocinétiques générales. Le *tableau 20.VI* indique, pour les principaux antibiotiques discutés jusqu'ici et pour les doses généralement recommandées et admi-

Tableau 20.V Pénétration des médicaments anti-infectieux dans le LCR (d'après [20.13, 20.21]).

Concentration dans le LCR	Antibiotiques	Antiviraux	Antifongiques
Niveau thérapeutique	Sulfamidés, triméthoprime Phénicolés Rifampicine Nitro-imidazolés Isoniazide Pyrazinamide Cyclosérine	Zidovudine, stavudine, lamivudine, didanisine Névirapine	
Niveau thérapeutique si inflammation	Pénicillines Céphalosporines III Carbapénèmes Monobactames Fluoroquinolones Vancomycine Ethambutol	Aciclovir, ganciclovir Foscarnet Vidarabine	Fluconazole Flucytosine
Niveau généralement insuffisant	Aminoglycosides Céphalosporines I et II Céfopérazone Clindamycine Macrolides Téracyclines	Saquinavir Efavirenz[1]	Itraconazole Kétoconazole Amphotéricine B[2]

1. Faible pénétration, mais l'activité intrinsèque est excellente, permettant d'atteindre des taux thérapeutiques suffisants vis-à-vis de certaines souches de VIH.
2. Utilisé faute d'alternative efficace (généralement, le taux est néanmoins suffisant vis-à-vis de *Cryptococcus*).

nistrées par voie systémique en cas d'infection du SNC, les paramètres pharmacocinétiques sériques critiques (concentrations pic, temps de demi-vie, surface sous la courbe – SSC –, liaison aux protéines) en regard des limites de concentration que l'on peut observer dans le LCR. Il n'est malheureusement guère possible d'établir un parallélisme précis entre les données pharmacocinétiques sériques et celles du LCR. En effet, le temps nécessaire pour y atteindre la concentration pic dépend de la vitesse de pénétration du médicament et la demi-vie est fonction de la présence de transporteurs actifs et du taux de renouvellement du liquide céphalorachidien. En revanche, la fraction libre y est importante car la concentration en protéines est inférieure à celle du sérum et la métabolisation est inexistante [20.12]. Les chiffres donnés peuvent donc être mis assez directement en rapport avec les CMI des germes responsables des infections du SNC (qui sont également renseignées, en ce qui concerne les germes sensibles, au *tableau 20.VI*). La rifampicine, les oxazolidinones et le chloramphénicol atteignent dans le compartiment central des taux très supérieurs aux CMI des germes qui leur sont sensibles. Les β-lactames n'atteignent facilement des taux potentiellement thérapeutiques qu'en cas d'inflammation méningée, la pénétration variant de moins de 5 % (pénicilline G) à plus de 50 % (céfuroxime), selon la molécule. La faible pénétration des glycopeptides et des aminoglycosides (environ 10 % de leur concentration sérique) place ces agents à la limite d'une activité acceptable. Les fluoroquinolones de deuxième génération telle la ciprofloxacine, qui diffusent mieux que les β-lactames, souffrent du fait que leurs taux sériques sont faibles, ce qui ne permet pas d'obtenir des concentrations suffisantes dans le LCR au regard des CMI des germes d'intérêt. Macrolides et tétracyclines, globalement, n'atteignent pas des taux suffisants.

Sur la base des propriétés pharmacocinétiques, nous voyons donc se restreindre les classes d'antibiotiques utiles pour le traitement des infections du SNC aux β-lactames, à la rifampicine et au chloramphénicol (en principe, les oxazolidinones pourraient également être prises en considération, mais on manque encore de recul vis-à-vis de ces molécules d'introduction récente). Les glycopeptides et les fluoroquinolones pourraient constituer une alternative utile ; dans le cas des fluoroquinolones, les nouvelles molécules (moxifloxacine, gatifloxacine), douées d'activité intrinsèque meilleure, pourraient devenir des premiers choix. On peut aussi mentionner ici la trovafloxacine, qui présente une activité élevée tant vis-à-vis des organismes aérobies Gram positif et négatif que vis-à-vis des anaérobies. Cette molécule, dont la commercialisation a été fortement réduite ou suspendue (selon les pays) en raison d'une toxicité hépatique très rare mais grave, est actuellement étudiée pour le traitement des méningites en raison du rapport bénéfice/inconvénient intéressant qu'elle pourrait offrir dans ces infections. Les aminoglycosides, macrolides et tétracyclines, perdent considérablement de leur intérêt.

2 Paramètres pharmacodynamiques

L'activité de l'antibiotique en fonction des fluctuations de sa concentration au contact de la bactérie peut s'exprimer de façon très différente. Les propriétés pharmacodynamiques des antibiotiques ont été particulièrement bien établies pour les β-lactames, les fluoroquinolones, les aminoglycosides et, dans une moindre mesure, pour les autres classes d'antibiotiques [20.22-20.25], par l'utilisation combinée de modèles *in vitro*, de modèles animaux (infections expérimentales) et par l'analyse des résultats des études cliniques (y compris les méthodes de simulation).

Ces modèles ont permis de démontrer qu'il existe deux catégories principales d'antibiotiques. Le premier groupe reprend les antibiotiques dits « concentration-dépendants ». Ils montrent une activité directement proportionnelle à leur concentration au contact de la bactérie. Ils sont généralement rapidement bactéricides et présentent

Tableau 20.VI Paramètres pharmacocinétiques des principaux antibiotiques utilisés dans le traitement des infections du SNC, en relation avec leur activité *in vitro*.

Antibiotiques		Posologie		Paramètres pharmacocinétiques sériques				Conc. LCR (µg/mL)	CMI typiques des germes responsables d'infections du SNC[2,3] (µg/mL)								
		Dose journalière	Intervalle (h)	Pic sérique (mg/L)	T 1/2 (h)	SSC[1] (mg.L^{-1}.h)	Liaison Prot. (%)		Sp	Hi	Nm	Sa	Lm	Ec	Pa	Bf	Bb
β-lactames	Pénicilline G	24 10^6 U	4	115	1	700	55	0,8-10	0,01	**0,8**	0,05		**0,5**					**0,5**
	Ampicilline	12 g	4	48	1	1 000	17	0,3-38	0,02	0,5	0,05		0,5					
	Céfotaxime	8-12 g	4-6	214	1-1,7	750	35	1-83	0,01	0,06		**2**		0,12	**16**		0,06
	Ceftazidime	6 g	8	160-185	1,5-2	780	17	2-30	0,25	0,06		**8**		0,25	**2**		
	Ceftriaxone	4 g	12-24	216-280	5-10	2 400	90	2-7	0,01	0,01		**2**		0,25	**16**		0,06
	Méropénem	6 g	8	110	0,8-1	410	2	1-32	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**		
Glycopeptides	Vancomycine	2-3 g	8-12	25	4-6	450	10-55	0,1-5	**0,5**			**1**					
Phénicolés		4-6 g	6	10	4	394	25-50	2-23	**1,6**	0,8	0,8	**8**		**6**			
Aminoglycosides	Gentamicine	3-5 mg/kg	24	12-20	2-3	74	< 10	0-3		**4**			**4**	1	**4**		
	Amikacine	15 mg/kg	24	34-50	2-3	240	< 10	0,4-6		**12**				**1**	**6**		
	Isépamicine	15 mg/kg	24	51	2-3		< 10										
Sulfamidés		10-20 mg/kg	6-12		11	1 200	70	50-150	8	4	0,25	0,12	4	8			
Rifampicine		600 mg	24	17	2-5	41	80	0,3-5	0,06	**1**	0,03	0,015	**0,12**				
Fluoroquinolones	Ciprofloxacine	800 mg	12	9	3,5	70	15-30	0,4-3	**2**	**<0,6**	< 0,1	**2**	**2**	**0,25**	**0,5**		
Nitro-imidazolés	Métronidazole	30 mg/kg	6	25	8	320	11	6-27								4	

1. Calculé pour un patient de 1,75 m, 70 kg, avec une clairance à la créatinine de 100 mL/min.
2. Les CMI indiquées en caractères gras correspondent à celles qui sont susceptibles d'entraîner un échec thérapeutique.
3. Sp : *S. pneumoniae* ; Hi : *H. influenzae* ; Nm : *N. meningitidis* ; Sa : *S. aureus* ; Lm : *L. monocytogenes* ; Ec : *Escherichia coli* ; Pa : *P. aeruginosa* ; Bf : *B. fragilis* ; Bb : *Borrelia burgdorferi*.

des effets persistants marqués (effet post-antibiotique, effet sub-CMI, effet de sensibilisation aux leucocytes), de telle sorte que le temps d'exposition est relativement peu important. L'exemple typique est constitué par les aminoglycosides, pour lesquels le dosage correct devra viser à augmenter au maximum le rapport pic/CMI (bactéricidie rapide) tandis que le temps entre administrations successives peut atteindre 24 heures. Les fluoroquinolones obéissent dans une large mesure aux mêmes règles, mais leurs effets persistants sont moins importants. Dès lors, un rapport pic/CMI élevé reste utile pour garantir une bactéricidie rapide mais l'efficacité globale du traitement dépendra davantage du rapport surface sous la courbe (SSC)/CMI, un paramètre qui mesure la quantité utile totale d'antibiotique à laquelle est exposée la bactérie pendant le traitement.

Le second groupe d'antibiotiques, appelés « temps-dépendants », reprend les molécules dont l'activité est peu influencée par la concentration une fois que celle-ci est supérieure à la CMI. Ces antibiotiques sont souvent statiques ou lentement bactéricides. Ils nécessitent donc un contact prolongé avec la bactérie. Leur activité dépendra dès lors essentiellement du temps pendant lequel leur concentration reste supérieure à la CMI du germe. C'est le cas des β-lactames, des glycopeptides ou des macrolides, et, dans une moindre mesure, des tétracyclines. Le schéma thérapeutique optimal visera dans ce cas à fractionner la dose autant que nécessaire pour assurer un contact prolongé à des concentrations supérieures aux CMI. Le nombre d'administrations quotidiennes sera donc dicté tout autant par la demi-vie du produit que par la sensibilité du germe.

L'application de ces concepts aux infections du SNC se heurte au fait que la plupart des études réalisées à ce jour concernent (ou miment, dans le cas des modèles *in vitro* ou animaux) des infections autres que celles du SNC. L'extrapolation est rendue difficile par les différences de profil pharmacocinétique entre sérum et liquide céphalorachidien, évoquées plus haut, et par les différences potentielles de croissance bactérienne dans le liquide céphalorachidien [20.12]. L'activité de l'antibiotique peut aussi être altérée dans le liquide céphalorachidien purulent [20.26]. Le paramètre le plus utile pour estimer l'exposition de l'agent infectieux au médicament apparaît être, en pratique, la surface sous la courbe dans le liquide céphalorachidien [20.13], mais cette valeur est difficile à mesurer chez l'homme, car elle nécessite des prélèvements multiples [20.12]. Des modèles animaux d'infections méningées ont néanmoins montré les points suivants :

- l'efficacité d'une β-lactame est optimale lorsque sa concentration dans le liquide céphalorachidien reste supérieure à la CMI pendant plus de 75 % du temps et un succès thérapeutique est déjà obtenu lorsque ce critère est rempli pendant 50 % du temps [20.27]. Ce critère peut également être rempli indirectement par l'utilisation de doses élevées (assurant des rapports concentration/CMI supérieurs à 10) qui prolongent le temps pendant lequel la bactérie est exposée à une concentration efficace [20.28] ;
- l'efficacité d'un aminoglycoside est assurée si l'on parvient à optimaliser le rapport pic/CMI (qui doit être supérieur à 8). Dans la pratique, cela peut s'obtenir par une administration uniquotidienne [20.22, 20.29] ;
- l'efficacité d'une fluoroquinolone dépendra du rapport SSC/CMI [20.23]. En pratique, il faudra, en cas d'usage de molécules à demi-vie courte, répéter l'administration de doses faibles à intervalles réguliers [20.30], car il n'est pas recommandé, pour des raisons de neurotoxicité, de créer des pics sériques élevés ;
- l'efficacité de la vancomycine est obtenue lorsque la concentration dans le liquide céphalorachidien est supérieure à 5 fois la CMI, mais indifféremment au nombre d'administrations, ce qui suggère à nouveau que l'efficacité dépend du rapport SSC/CMI [20.12] ;

- de façon paradoxale, l'efficacité de la rifampicine est meilleure lorsque la concentration dans le liquide céphalorachidien est inférieure à 5 mg/L [20.31], sans qu'une explication claire puisse en être donnée.

Il faut noter enfin que certains antibiotiques présentent une synergie importante lorsqu'ils sont administrés ensemble, comme par exemple les β-lactames et les aminoglycosides [20.32, 20.33], les premières favorisant par leur action sur la paroi la pénétration des seconds. Cela explique le rôle potentiel des aminoglycosides dans le traitement de certaines infections du SNC en dépit de leurs insuffisances pharmacocinétiques.

3 Profils de tolérance (effets secondaires et interactions médicamenteuses)

La sécurité d'emploi est un élément à ne pas négliger dans le choix d'un traitement médicamenteux, même si l'on peut plus facilement tolérer des effets secondaires importants lorsque la pathologie traitée menace la vie du patient. Le *tableau 20.VII* reprend les principaux éléments à examiner dans le cas des antibiotiques. Ceux-ci peuvent être regroupés en cinq catégories principales.

a Effets secondaires généraux et sérieux

La toxicité hépatique de la rifampicine et la toxicité médullaire du chloramphénicol, deux des antibiotiques les plus efficaces vis-à-vis des agents des méningites, contribuent en pratique à limiter leur usage, s'il existe des alternatives valables, à des expositions courtes dans le cas de la rifampicine (prophylaxie), et selon l'analyse critique du rapport risque/avantage dans le cas du chloramphénicol.

b Effets secondaires touchant le SNC

β-lactames et fluoroquinolones sont connues pour leur potentiel épileptogène, proportionnel à leur concentration dans le SNC. Cela impose d'autant plus la prudence que la pénétration des β-lactames est accrue par l'inflammation des méninges. Parmi les carbapénèmes, le méropénem induit nettement moins de convulsions que l'imipénem [20.34] et sera donc préféré pour le traitement des infections du SNC (l'imipénem n'est d'ailleurs pas enregistré pour les infections du SNC).

c Effets secondaires imposant une surveillance thérapeutique

La toxicité rénale et auditive des aminoglycosides et les risques de potentialisation de cette toxicité par la vancomycine imposent un suivi régulier de la fonction rénale et peuvent également justifier une mesure des taux sériques.

d Effets secondaires vis-à-vis de populations particulières

Tétracyclines et fluoroquinolones sont déconseillées chez les enfants en raison de leur fixation irréversible aux dents d'une part et au cartilage d'autre part. La plupart des antibiotiques, à l'exception des β-lactames, sont déconseillés chez la femme enceinte ou allaitante.

e Interactions médicamenteuses

Par leur interaction avec les cytochromes P450, plusieurs classes d'antibiotiques peuvent être à l'origine d'interactions médicamenteuses potentiellement dangereuses. Ainsi, la rifampicine, en induisant l'activité de ces enzymes, accroît le métabolisme de nombreux médicaments, créant un sous-dosage et donc une inefficacité thérapeutique de ceux-ci. Inversement, les macrolides et les fluoroquinolones inhibent l'activité de certains de ces cytochromes, réduisant le métabolisme de plusieurs médicaments et conduisant à un surdosage. Ce type d'interaction a été clairement mis en évidence dans les torsades de pointes induites par la terfénadine, l'intoxication aux digitaliques ou l'ergotisme en cas de coadministration de

Tableau 20.VII Principaux inconvénients associés à l'usage des antibiotiques.

Classe d'antibiotique[1]	Type d'inconvénient		
	Effets indésirables	**Interactions médicamenteuses**	**Contre-indications**
β-lactames	Convulsions, encéphalopathies		Allergie
Glycopeptides	Toxicité rénale		Insuffisance rénale : prudence
Macrolides	Intolérance digestive, hépatite	Inhibition du métabolisme des substrats du CYP3A3,4 (théophylline, anticoagulants coumariniques, hypoglycémiants oraux, nombreux antiépileptiques, ciclosporine, ergotamine, terfénadine, digoxine)	Insuffisance hépatique
Lincosamides	Diarrhée (colite pseudo-membraneuse)		Insuffisance rénale : prudence avec la lincomycine
Streptogramines	(troubles digestifs)		
Tétracyclines	Photosensibilisation Irritation œsophagienne Liaison irréversible aux dents		Enfants (< 8 ans), grossesse, allaitement
Phénicolés	Myélosuppression, anémie aplastique	Inhibition du métabolisme hépatique (tolbutamide, phénytoïne, anticoagulants coumariniques...)	Insuffisance médullaire, femmes enceintes, enfants
Aminoglycosides	Toxicité rénale Toxicité auditive	Incompatibilité chimique avec les molécules chargées négativement (β-lactames, par exemple)	Insuffisance rénale : prudence Grossesse
Sulfamidés	Réactions toxi-allergiques Neutropénie, thrombopénie Troubles digestifs Troubles neurologiques : céphalée, asthénie Hémolyse (déficience en glucose-6P-déshydrogénase)	Déplacement de la liaison aux protéines et potentialisation de l'effet des anticoagulants coumariniques, du méthotrexate, des hypoglycémiants oraux Inhibition du métabolisme des phénytoïnes	Insuffisance rénale ou hépatique : prudence Troubles hématologiques Grossesse, allaitement

Sulfamidés	Réactions toxi-allergiques Neutropénie, thrombopénie Troubles digestifs Troubles neurologiques : céphalée, asthénie Hémolyse (déficience en glucose-6P-déshydrogénase)	Déplacement de la liaison aux protéines et potentialisation de l'effet des anticoagulants coumariniques, du méthotrexate, des hypoglycémiants oraux Inhibition du métabolisme des phénytoïnes	Insuffisance rénale ou hépatique : prudence Troubles hématologiques Grossesse, allaitement

Classe d'antibiotique[1]	**Type d'inconvénient**		
	Effets indésirables	**Interactions médicamenteuses**	**Contre-indications**
Rifamycines	Toxicité hépatique Réactions immunologiques	Induction du métabolisme des substrats des CYP 2C9, 3A3,4 (hypoglycémiants oraux, phénytoïne, anticoagulants oraux, macrolides, ciclosporine, midazolam, vérapamil, terfénadine théophylline, ergotamine, terfénadine, digoxine)	Insuffisance hépatique
Fluoroquinolones	Atteinte du SNC : Convulsions, céphalées, troubles visuels Liaison irréversible aux cartilages, tendinite Phototoxicité Troubles digestifs Toxicité rénale, hépatique (rares)	Inhibition du métabolisme des substrats du cytochrome P450 1A2 : théophylline, cimétidine, anticoagulants oraux	Enfants, grossesse, allaitement
Nitrofuranes	Troubles digestifs Infiltrations pulmonaires Hémolyse (déficience en glucose-6P-déshydrogénase)		Insuffisance rénale Grossesse
Nitro-imidazolés	Troubles neurologiques (rare) Mutagenèse (chez l'animal)	Effet antabuse Inhibition du métabolisme des anticoagulants oraux	Grossesse (1er trimestre), allaitement

1. Voir le *tableau 20.II* pour les noms des antibiotiques les plus courants dans chaque classe.

ces médicaments avec les macrolides, mais le nombre de médicaments potentiellement impliqués est important *(tab. 20.VII)*.

Sur la base de la sécurité d'emploi, il apparaît donc clairement que le chloramphénicol et la rifampicine perdent une grande partie de leur intérêt si l'on dispose d'alternatives efficaces. Fluoroquinolones, aminoglycosides et glycopeptides doivent être utilisés avec prudence.

En conclusion, l'analyse des paramètres pharmacocinétiques et des profils de tolérance, liée à l'examen des activités intrinsèques, montre que les β-lactames constituent globalement un premier choix optimal. Elles combinent en effet les avantages d'une activité suffisante vis-à-vis de l'ensemble des germes en cause (si on choisit la molécule adéquate) et d'un accès suffisant au territoire infecté, tout en garantissant une sécurité d'emploi assez exemplaire (si l'on exclut les patients allergiques et si l'on surveille les tendances épileptiques). Les considérations pharmacodynamiques conduiront à recommander un schéma posologique fractionné, ce qui, indirectement, réduit le risque de convulsions qui est lié aux taux sériques élevés. Les autres antibotiques trouveront des indications et des usages plus spécifiques, qui seront discutés plus loin *(voir 20.II)*. Les autres classes d'antibiotiques ne devront donc être envisagées qu'à titre de second choix ou pour répondre à des situations particulières.

C Patient

Le patient exerce de toute évidence une influence essentielle sur le choix final de l'antibiothérapie. Les éléments les plus critiques sont l'âge, l'état du système immunitaire, les pathologies sous-jacentes, la possibilité d'exposition à des agents peu communs et les considérations toxicologiques générales.

1 Age du patient

L'âge permet avant tout d'orienter le diagnostic des méningites bactériennes *(tab. 20.VIII)*, sans que cela ne dispense de la nécessité d'une identification formelle du germe en cause [20.1, 20.21, 20.35]. Le nouveau-né est particulièrement susceptible d'être infecté par les streptocoques du groupe B (*S. agalactiae* principalement) par transmission mère-enfant (premiers jours après la naissance) ou transversale (après le cinquième jour). Au cours de l'enfance et de l'adolescence, *H. influenzae* du type B apparaît comme le plus fréquent (mais cela pourrait changer en raison de l'introduction et du succès de la vaccination). *N. meningitidis* peut s'observer à tout âge entre 3 mois et 50 ans, mais est le plus fréquent chez l'adulte jeune. *S. pneumoniae* est fréquent chez le très jeune enfant et après 50 ans, en relation avec l'augmentation d'incidence des infections respiratoires chez les personnes âgées. Ici aussi, la vaccination pourrait modifier ce fait.

2 Déficience immunitaire

Celle-ci prédispose aux infections par *L. monocytogenes*, aux infections fongiques à *Cryptococcus neoformans* et à l'encéphalite à *Varicella zoster*. Les patients infectés par le VIH sont en outre susceptibles de développer des manifestations neurologiques de leur infection. Le traitement de ces affections particulières est développé ci-dessous *(voir 20.II.C et 20.II.D)*.

3 Pathologies sous-jacentes

L'endocardite est une source connue d'infections par les streptocoques ou *S. aureus*, tandis que les abcès divers (abcès dentaires, entre autres) peuvent conduire à une infection mixte incluant des streptocoques. Une intervention chirurgicale fait courir le risque d'infection par divers staphylocoques (y compris les MRSA dans les conditions actuelles de résistance en milieu hospitalier ou en maison de soins). Une infection par staphylocoques doit également mener à un

Tableau 20.VIII Traitement empirique des infections bactériennes du SNC, sur une base probabiliste (sur la base des recommandations de [20.1, 20.37, 20.46]).

Type d'infection	Patient	Pathogènes les plus probables	Antibiotiques de choix
Méningite	Age < 1 mois	Streptocoques du groupe B *L. monocytogenes* Entérobactéries	Ampicilline[1] + céphalosporine III[2, 3]
	Age 1-3 mois	*H. influenzae* *S. pneumoniae* *N. meningitidis* Streptocoques du groupe B *L. monocytogenes* Entérobactéries	Ampicilline[1] + céphalosporine III[2]
	Age < 10 ans	*H. influenzae* *S. pneumoniae* *N. meningitidis*	Céphalosporine III[2] (± ampicilline)
	Age < 30 ans	*N. meningitidis* *S. pneumoniae* *H. influenzae*	Céphalosporine III[2] (± ampicilline)
	Age < 50 ans	*N. meningitidis* *S. pneumoniae*	Céphalosporine III[2]
	Age > 50 ans	*S. pneumoniae* *L. monocytogenes* Entérobactéries	Ampicilline + céphalosporine III[2]
	Immunodéficient	*L. monocytogenes* Entérobactéries *P. aeruginosa*	Ampicilline + céphalosporine III[2]
	Intervention neurochirurgicale/ traumatisme	Staphylocoques[4] Entérobactéries *P. aeruginosa*	Céphalosporine III + vancomycine ou pénicilline antistaphylococcique (oxacillines)
Abcès		Streptocoques Anaérobies Gram –	Céphalosporine III + métronidazole
		Staphylocoques[4]	Pénicilline antistaphylococcique + céphalosporine III (vancomycine si MRSA)

1. L'ampicilline est associée en raison de l'insensibilité de *Listeria* aux céphalosporines.
2. Le céfotaxime et la ceftriaxone sont préférés en raison de leur bonne activité vis-à-vis des Gram+. Le méropénem peut représenter une alternative utile en cas d'infection par des souches de *S. pneumoniae* non sensibles aux céphalosporines mais l'expérience clinique demeure limitée.
3. La thérapie des méningites à *S. agalactiae* implique une association systématique d'une β-lactame (pénicilline, ampicilline) et d'un aminoglycoside (gentamicine, amikacine) en raison de la synergie entre ces antibiotiques et de l'émergence de souches tolérantes à la pénicilline.
4. Les méningites à *S. aureus* peuvent être consécutives à des endocardites, des infections épidurales, ou résulter d'une bactériémie trouvant son origine dans des sites divers ; ce type de méningite est souvent non diagnostiqué mais est traité à l'insu du praticien à l'occasion du traitement de l'infection du site non méningé.

examen des shunts et autres cathéters sur lesquels se fixent les bactéries, et à leur enlèvement.

4 Exposition à des agents peu communs

L'anamnèse détaillée et la connaissance de l'environnement, même occasionnel, du patient seront utiles pour orienter le diagnostic étiologique et, dès lors, le choix de l'agent anti-infectieux. L'infection par des organismes comme *Borrelia*, certaines rickettsies ou *Leptospira* spp. sont en effet associées à des expositions précises.

5 Considérations toxicologiques générales

On évitera l'usage des fluoroquinolones ou des tétracyclines chez les enfants, celui des aminoglycosides ou des glycopeptides chez les insuffisants rénaux et celui de la rifampicine chez les insuffisants hépatiques. On évaluera toujours avec la plus grande prudence le choix de l'antibiotique chez la femme enceinte ou allaitante.

II Recommandations actuelles pour le traitement anti-infectieux des infections du SNC

A Principes généraux

Une infection bactérienne du SNC constitue toujours une urgence thérapeutique. La mise en place du traitement doit donc être la plus précoce possible, de façon à limiter la production de toxines et la multiplication des bactéries [20.36-20.38]. Dès lors, il est communément admis d'établir un traitement empirique sur la base du pathogène le plus probable *(tab. 20.VIII)* mais de réajuster ce traitement lorsqu'on est en possession des résultats du laboratoire. Dans la mesure du possible, la ponction lombaire doit être effectuée avant la première administration de l'antibiotique, de manière à éviter toute interférence (on estime néanmoins que les résultats de la ponction lombaire restent interprétables si celle-ci est réalisée moins de 24 heures après le début du traitement).

L'administration préalable d'antibiotiques oraux pour suspicion d'infection respiratoire par le médecin généraliste peut poser problème dans ce cadre. En effet, elle peut avantageusement réduire la mortalité des méningites à méningocoques [20.39] ou le développement de complications [20.40, 20.41], mais elle peut aussi retarder le diagnostic [20.42]. L'injection au domicile d'une dose de pénicilline G en cas de suspicion de méningite réduit elle aussi la mortalité [20.36], même si dans certains cas, on observe une détérioration transitoire de l'état du patient suite à la libération massive d'endotoxines et à la production de cytokines pro-inflammatoires [20.36, 20.37, 20.43].

En parallèle au traitement anti-infectieux proprement dit, un traitement symptomatique sera également mis en place, afin d'éviter l'apparition de séquelles neurologiques ou de convulsions et de contrôler l'inflammation [20.21, 20.37, 20.44]. La place des anti-inflammatoires reste cependant controversée, dans la mesure où un certain degré d'inflammation est nécessaire à la pénétration des antibiotiques de type β-lactames dans les méninges [20.1, 20.37, 20.45].

B Infections bactériennes

1 Traitement empirique

Le traitement empirique des méningites bactériennes est résumé au *tableau 20.VIII* [20.1, 20.37, 20.46]. Il doit prendre en compte à la fois la nature des germes les plus probables et la possibilité d'une présence de bactéries résistantes [20.47]. Cela explique pourquoi on recommandera en général l'administration d'une céphalosporine de troisième génération (avec un choix préférentiel du céfotaxime ou de la ceftriaxone en raison de leur activité bien balancée) plutôt qu'une pénicilline (le méropénem

peut être proposé en cas de suspicion d'une infection par des souches de *S. pneumoniae* résistantes aux céphalosporines). On associera de l'ampicilline à cette céphalosporine chez les enfants de moins de 3 mois, les personnes âgées ou celles dont les défenses immunitaires sont compromises, de façon à couvrir *Listeria* (qui est insensible aux céphalosporines). Peterson *et al.* [20.21] conseillent une combinaison de céphalosporine de troisième génération et de vancomycine chez les patients âgés de 1 mois à 60 ans si le taux local de résistance des *S. pneumoniae* aux β-lactames est élevé. Cependant, cette attitude ne correspond pas aux politiques européennes de restriction de l'usage de la vancomycine [20.48-20.51] et a peu de sens dans les régions où ces streptocoques restent sensibles aux céphalosporines de troisième génération. Chez les patients immunodéprimés, on peut encore envisager d'ajouter un aminoglycoside destiné à une meilleure couverture des bactéries Gram négatif. Nous avons évoqué plus haut la mauvaise pénétration de ces antibiotiques dans le SNC. Leur usage est donc justifié principalement par le souci de prévenir l'invasion du SNC depuis le sang et, par ailleurs, par la synergie de leur action avec celle des β-lactames (qui pourrait leur permettre d'exercer une certaine activité locale même à concentration suboptimale). Enfin, les méningites consécutives à une intervention neurochirurgicale seront traitées par une combinaison d'une céphalosporine de troisième génération active sur *P. aeruginosa* (ceftazidime) et de vancomycine, de façon à couvrir tant les bactéries Gram négatif que les *S. aureus*. La vancomycine peut être remplacée par une pénicilline antistaphylococcique dans les centres hospitaliers qui ne sont pas confrontés à des MRSA.

Le traitement empirique des abcès cérébraux consiste quant à lui dans l'administration d'une céphalosporine de troisième génération anti-Gram positif (ceftriaxone, céfotaxime) associée au métronidazole, de façon à agir sur les streptocoques, les entérobactéries et les anérobies. Une suspicion d'infection par *S. aureus* sera plutôt traitée par la combinaison proposée dans le cas des méningites (pénicilline antistaphylococcique, ou vancomycine, associée à une céphalosporine de troisième génération).

2 Traitement fondé sur l'identification du pathogène

Dès que l'identification du germe est connue et, si possible, sa sensibilité aux antibiotiques établie (de préférence, par mesure de la CMI), le traitement empirique à large spectre doit être réadapté pour cibler de façon précise l'organisme en cause. Cette mesure a pour but tant d'augmenter les chances de succès du traitement que d'éviter la sélection de souches résistantes. Les recommandations actuelles sont résumées au *tableau 20.IX* et les doses adéquates présentées au *tableau 20.X* [20.1].

Ainsi, les streptocoques du groupe B présentent une bonne sensibilité à la pénicilline G ou à l'ampicilline. On ajoutera la gentamicine dans un but synergique [20.37, 20.52]. *H. influenzae* est en principe sensible à l'ampicilline. Cependant, la proportion élevée de souches possédant des β-lactamases (d'après le rapport de l'Institut d'hygiène et d'épidémiologie, 21 % des souches invasives en Belgique en 1999, 19 % des souches françaises en 1997, de 5 à 24 % selon les pays en 1998 [20.53-20.55]) lui fait souvent préférer une céphalosporine de troisième génération, surtout si la sensibilité du germe est inconnue [20.56, 20.57].

N. meningitidis est très sensible à la pénicilline ou à l'ampicilline. Des souches de sensibilité diminuée sont décrites (CMI comprises entre 0,1 et 1 µg/mL [20.58, 20.59]), mais les doses des antibiotiques qui sont utilisés sont généralement suffisantes pour être actives vis-à-vis de ces germes *(tab. 20.VI)*. Si on devait cependant se heurter à une réponse inadéquate, on peut considérer le passage à une céphalosporine de troisième génération [20.1]. Cette règle s'applique aussi aux souches productrices de β-lactamases [20.60].

Tableau 20.IX Traitement des infections du SNC sur la base de l'identification de la bactérie en cause.

Pathogène		Premier choix	Alternatives	Régions à contraintes économiques	Durée minimale du traitement
Streptocoques du groupe B		Pénicilline G (+ gentamicine)	Ampicilline (+ gentamicine)	Ampicilline (+ gentamicine ou chloramphénicol)	10-14 jours
H. influenzae		Céphalosporine III	Ampicilline	Chloramphénicol ou ampicilline si sensible	7-10 jours
N. meningitidis		Pénicilline G ou ampicilline	Céphalosporine III	Chloramphénicol + ampicilline	7 jours
S. pneumoniae	CMI péni < 0,1	Pénicilline G	Céphalosporine III	Chloramphénicol + ampicilline	10 jours
	CMI péni < 1	Céphalosporine III	Céphalosporine IV ou méropénem	(chloramphénicol) + céphalosporine III	
	CMI péni > 1	Céphalosporine III (haute dose)	Céphalosporine IV ou méropénem	Chloramphénicol + céphalosporine III	
	CMI céphalo > 0,5	Céphalosporine III + vancomycine	Méropénem, fluoro-quinolone III	Chloramphénicol + céphalosporine III	
S. aureus	MSSA	Oxacilline			
	MRSA	Vancomycine + rifampicine			
L. monocytogenes		Ampicilline + gentamicine	Corimoxazole		10-14 jours
Entérobactéries		Céphalosporine III	Céphalosporine IV ou méropénem		> 21 jours
P. aeruginosa		Ceftazidime + amino-glycoside	Céphalosporine IV ou méropénem		> 21 jours
M. tuberculosis		Isoniazide + rifampicine + éthambutol + pyrazina-mide Suivi de isoniazide + rifampicine	Isoniazide + rifampicine + pyrazinamide (+ strep-tomycine) Suivi de isoniazide + rifampicine		2 mois 4 mois (adulte) 10 mois (enfant)
B. burgdorferi		Ceftriaxone	Pénicilline G (doxycycline)		14 jours ou plus

M. tuberculosis	Isoniazide + rifampicine + éthambutol + pyrazinamide Suivi de isoniazide + rifampicine	Isoniazide + rifampicine + pyrazinamide (+ streptomycine) Suivi de isoniazide + rifampicine	2 mois 4 mois (adulte) 10 mois (enfant)
B. burgdorferi	Ceftriaxone	Pénicilline G (doxycycline)	14 jours ou plus

Tableau 20.X Dosages recommandés dans le traitement des infections du SNC.

Antibiotique	Adulte		Nouveau-né (< 7 jours)		Nouveau-né < 1 mois		Enfant > 1 mois	
	Dose/24 h	Intervalle (h)	Dose/24 h	Intervalle (h)	Dose/24 h	Intervalle (h)	Dose/ 24 h	Intervalle (h)
Pénicilline G	24.10^6 U	4	0,1-0,15 mU/kg	8-12	0,15 mU/kg	6-8	0,25-0,4 mU/kg	4-6
Ampicilline	12 g	4	100-150 mg/kg	8-12	150-200 mg/kg	6-8	200-300 mg/kg	4-6
Oxacilline	9-12 g	4						
Nafcilline	9-12 g	4	100-150 mg/kg	8-12	150-200 mg/kg	6-8	200 mg/kg	6
Céfotaxime	8-12 g	4-6	100 mg/kg	12	150-200 mg/kg	6-8	200 mg/kg	6-8
Ceftazidime	6 g	8	60 mg/kg	12	90 mg/kg	8	125-150 mg/kg	8
Ceftriaxone	4 g	12-24					80-100 mg/kg	12-24
Méropénem	6 g	8						
Aztréonam	6-8 g	6-8						
Vancomycine	2-3 g	8-12	20 mg/kg	12	30-40 mg/kg	8	40-60 mg/kg	6-8
Doxycycline	200-400 mg	12						
Chloramphénicol	4-6 g	6	25 mg/kg	24	50 mg/kg	12-24	75-100 mg/kg	6
Gentamicine	3-5 mg/kg	8*	5 mg/kg	12	7,5 mg/kg	8	7,5 mg/kg	8
Amikacine	15 mg/kg	8*	15-20 mg/kg	12	20-30 mg/kg	8	20-30 mg/kg	8
Isépamicine	15 mg/kg	8*	15-20 mg/kg	12	20-30 mg/kg	8	20-30 mg/kg	8
Cotrimoxazole	10-20 mg/kg	12					10-20 mg/kg	6-12
Rifampicine	600 mg	4					10-20 mg/kg	12-24
Ciprofloxacine	800 mg	12						
Métronidazole	30 mg/kg	6						
Isoniazide	300 mg						10-20 mg/kg	
Pyrazinamide	15-30 mg/kg						15-30 mg/kg	
Ethambutol	25 mg/kg						15-25 mg/kg	

* La connaissance de la pharmacodynamie des aminoglycosides et des mécanismes de leur toxicité (capture saturable dans les organes cibles) justifierait plutôt de donner la dose journalière en une seule administration (schéma uniquotidien).

S. pneumoniae est en principe extrêmement sensible à la pénicilline G ou à l'ampicilline. La proportion de souches à sensibilité réduite peut cependant imposer le choix d'alternatives (en 1998, 32 % de souches en moyenne étaient résistantes [20.53] ; 16,5 % des souches isolées en Belgique présentaient en 1999 une CMI supérieure à 0,06 mg/L, dont un tiers une CMI supérieure à 1 mg/L, d'après les statistiques de l'Institut d'hygiène et d'épidémiologie ; 66 % des souches françaises ont été répertoriées de sensibilité réduite en 1998 [20.53, 20.54]). Ces alternatives consistent le plus souvent dans une céphalosporine de troisième ou de quatrième génération [20.61, 20.62]. Si la souche devait être peu sensible aux céphalosporines, on envisagera une combinaison avec de la vancomycine [20.62]. Cette combinaison s'est montrée synergique dans des modèles animaux [20.63] mais on dispose de peu d'expérience clinique [20.64]. Une autre possibilité consiste dans l'administration de méropénem. Les études favorables publiées à ce jour concernent cependant uniquement des patients infectés par des streptocoques sensibles à la pénicilline [20.65], à l'exception d'un rapport isolé indiquant un succès vis-à-vis d'une souche multirésistante [20.66]. La prudence reste donc de mise [20.67]. Enfin, les fluoroquinolones de troisième génération pourraient représenter une alternative tentante en raison de leur bonne pénétration et de l'absence de résistance croisée avec les β-lactames (du moins vis-à-vis des streptocoques ; rappelons qu'il existe des systèmes d'efflux communs à ces deux classes d'antibiotiques chez les Gram négatif). Leur efficacité est bien démontrée dans des modèles animaux [20.68-20.70]. Leur place en clinique humaine n'est toutefois pas encore clairement établie, dans la mesure où l'on redoute toujours la possibilité d'induire des effets secondaires sur le SNC et où leur usage est déconseillé chez les enfants.

S. aureus répond bien à l'oxacilline ou à la nafcilline [20.71]. Seules les souches résistantes à la méthicilline (MRSA) seront traitées par de la vancomycine, à laquelle on peut associer de la rifampicine [20.72].

L. monocytogenes est particulièrement sensible à l'ampicilline [20.73]. L'association avec la gentamicine est couramment recommandée pour des raisons de synergie [20.52]. Ce traitement pose toutefois la question de l'éradication des formes intracellulaires de *Listeria*, dans la mesure où ces deux classes d'antibiotiques se distribuent préférentiellement dans les compartiments extracellulaires [20.74]. Le traitement alternatif consiste dans l'administration de cotrimoxazole [20.75]. La vancomycine a également été proposée en alternative, mais des échecs thérapeutiques ont été rapportés [20.76, 20.77]. Le méropénem présente une bonne activité *in vitro* ou dans des modèles animaux [20.78], mais à nouveau, on manque de données cliniques.

Les méningites à Gram négatif seront traitées par une céphalosporine de troisième génération, la ceftazidime étant la plus active sur *Pseudomonas* [20.79-20.81]. La ceftriaxone est évitée chez les nouveau-nés en raison de sa métabolisation hépatique, de sa longue demi-vie qui rend plus difficile l'ajustement des doses, et de sa capacité à déplacer la bilirubine de sa liaison aux protéines [20.82]. L'augmentation des taux libres de bilirubine peut en effet être responsable d'une toxicité cérébrale et d'une cholécystite vésiculaire. L'association avec un aminoglycoside peut être envisagée dans un but de synergie. On dispose cependant de peu de données cliniques en cas d'infection par des souches multirésistantes de *P. aeruginosa*. Les antibiotiques les plus prometteurs *in vitro* sont le méropénem [20.34, 20.78], l'aztréonam [20.83-20.85] et la ciprofloxacine [20.86, 20.87].

Les manifestations neurologiques des infections à *Borrelia burgdorferi* doivent être traitées par une β-lactame intraveineuse (pénicilline G ou céphalosporine de troisième génération [20.88]). La ceftriaxone pourrait montrer un avantage clinique par rapport à la pénicilline [20.89]. Les macrolides ou tétracyclines sont utilisés pour le traitement des manifestations cutanées ou

articulaires, en raison de leur faible concentration dans le SNC [20.90]. La doxycycline, à une dose d'au moins 200 mg, peut toutefois être envisagée pour le traitement d'atteintes neurologiques limitées ou chez les patients allergiques aux β-lactames [20.91]. Les méningites à *Mycobacterium tuberculosis* nécessitent toujours un traitement long, comportant une phase de quadri (voire de penta) thérapie de 2 mois, suivie d'une phase de bithérapie de 7 mois [20.21]. Les antituberculeux classiques peuvent être utilisés. Le pyrazinamide et l'isoniazide pénètrent bien dans le LCR. La pénétration de la rifampicine n'est que partielle, mais suffisante pour être thérapeutique. En revanche, la pénétration des aminoglycosides, y compris de la streptomycine, est probablement insuffisante.

3 Adaptation du choix des antibiotiques pour les pays à restriction économique

La difficulté essentielle pour les pays en voie de développement consiste dans l'utilisation des céphalosporines de troisième génération. L'Organisation mondiale de la santé s'est penchée sur ce problème et a établi des recommandations pour assurer un traitement optimal et à moindre frais des méningites bactériennes. On recommande l'usage du chloramphénicol, qui, nous l'avons vu, présente une bonne activité vis-à-vis de la plupart des agents responsables de méningite. Le risque rare de développer des altérations sanguines irréversibles (anémie aplastique) est en effet incomparablement plus faible que celui du non-traitement ou d'un traitement insuffisant par carence économique. La difficulté majeure qui subsiste est le traitement des méningites à *S. pneumoniae* résistant aux pénicillines, vis-à-vis duquel le chloramphénicol est peu actif et qui requiert dès lors l'usage de céphalosporines. Les méningites à Gram négatif qui nécessitent elles aussi un traitement à l'aide de molécules chères sont en général rares (4 % des méningites contre 19 % dans les pays développés selon un rapport OMS).

4 Durée du traitement

Il n'existe pas de données précises sur ce point. La durée minimale de traitement classiquement recommandée est indiquée dans le *tableau 20.IX* [20.1]. Cette durée doit en tout état de cause être adaptée en fonction de la réponse thérapeutique, qui peut être évaluée sur la base de la normalisation de la vitesse de sédimentation ou de la *C-reactive-protein* [CRP] [20.37].

C Infections virales

Les seules infections virales pour lesquelles il existe à l'heure actuelle une thérapie antiinfectieuse sont celles à virus *Herpes* et VIH. Les molécules d'intérêt dans ce cadre sont mentionnées au *tableau 20.XI*.

1 Pharmacocinétique et pharmacodynamie

Les médicaments mentionnés présentent tous, à l'exception du foscarnet et de l'indinavir, une concentration dans le LCR très supérieure aux concentrations assurant une inhibition de 50 % de la multiplication virale *in vitro* (EC50). Toutes ces molécules sont cependant essentiellement virostatiques et on ne connaît pas avec précision les rôles respectifs des concentrations recommandées et des temps d'exposition. Les posologies proposées le sont donc sur une base essentiellement empirique. Par ailleurs, les valeurs d'EC50 renseignées sont celles de souches sauvages. Si les souches résistantes sont rares dans le cas d'*Herpes simplex* ou du CMV chez les sujets immunocompétents, il n'en est pas de même, pour ces mêmes virus, chez le sujet immunodéprimé. Les EC50 des médicaments ciblant le virus VIH, quant à elles, présentent systématiquement une augmentation significative au cours du traitement et doivent donc être réévaluées régulièrement.

2 Recommandations thérapeutiques

Dans le cas des infections à virus *Herpes*, le traitement de choix est l'aciclovir (10 mg/kg

Tableau 20.XI Pénétration dans le LCR des médicaments antiviraux.

Antiviral	Dosage	Ratio LCR/plasma	Concentration dans le LCR (µg/mL)	Virus ciblé	EC50 typique vis-à-vis du virus ciblé
Aciclovir	10 mg/kg, 3 x/j	0,5[2]	10[2]	HSV	0,01-0,9 µg/mL[1]
Foscarnet	90 mg/kg	0,66 ± 0,11[2]	308 ± 155[2]	CMV	33-100 µg/mL (100-300 µm)[1]
Zidovudine	200-125 mg/j	0,04-2,62[2]	0,014-0,283[2]	VIH	0,005 µg/mL (0,02 µm)[4]
Stavudine	40 mg, 2 x/j	0,02-6,3[2]	0,045-0,06[2]	VIH	0,02 µg/mL (0,09 µm)[4]
Névirapine	200 mg, 1 ou 2 x/j	0,278 ± 0,06[2]	0,889-11,84[2]	VIH	0,011 µg/mL (0,04 µm)[4]
Indinavir	800 mg, 3 x/j	0,02-0,06[2]	0,07-0,1[2]	VIH	0,061 µg/mL (0,1 µm)[4]
Efavirenz	600 mg/j	0,26-0,99[3]	0,002-0,02 (6-57 nM)[3]	VIH	0,0005-0,001 µg/mL (0,0015-0,003 µm)[4]

EC50 : dose effective pour inhiber 50 % de la réplication virale.
1. Données de [20.92].
2. Données de [20.13].
3. Données de [20.93].
4. Données de <http://www.niaid.nih.gov/daids/dtpdb/intro.htm>

3 fois/j), la vidarabine (15 mg/kg/j) pouvant constituer une alternative utile en cas de résistance [20.21]. L'encéphalite par CMV pourrait quant à elle être traitée avec succès par une combinaison de ganciclovir (5 mg/kg 2 fois/j) et de foscarnet (90 mg/kg) [20.94].

Il n'y a pas de recommandation particulière pour le traitement des localisations méningées du VIH. La règle de plurithérapie est assurément de mise, dans la mesure où l'émergence de résistance sera certainement favorisée dans le liquide céphalorachien, car les concentrations en antiviraux sont plus faibles que dans le sérum. Par conséquent, le choix des molécules devrait dans ce cas considérer le passage de la barrière hématoméningée *(tab. 20.XI)*. La meilleure pénétration est obtenue pour les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse [20.13]. Celle des inhibiteurs non nucléosidiques est limitée par leur liaison aux protéines importante, sauf dans le cas de la névirapine, liée seulement à 60 %. L'éfavirenz, caractérisé par une meilleure activité intrinsèque, atteint lui aussi des concentrations susceptibles d'inhiber la réplication virale [20.93]. Les inhibiteurs de protéase, également fortement liés aux protéines, pénètrent faiblement. Seul l'indinavir, lié pour seulement 60 %, peut atteindre des concentrations thérapeutiques [20.95].

D Infections fongiques

Le choix thérapeutique est restreint dans le cas des infections fongiques du SNC.

1 Propriétés pharmacologiques

Les éléments pertinents de pharmacocinétique sont mentionnés dans le *tableau 20.XII*. On voit que les antifongiques qui traversent le mieux la barrière hémato-encéphalique sont la 5-flucytosine et le fluconazole. L'amphotéricine B en revanche pénètre faiblement *(tab. 20.V* et *tab. 20.XII)*. Cependant, l'usage de doses élevées permet d'atteindre des taux thérapeutiques. Peu de choses sont connues concernant la pharmacodynamie des antifongiques, sauf que l'activité de l'amphotéricine B est concentration-dépendante (ce qui cadre bien avec son mode d'action qui lui confère un effet fongicide

Tableau 20.XII Pénétration dans le LCR des antifongiques (d'après [20.13]).

Antifongique	Dosage	Ratio LCR/ plasma	Concentration dans le LCR (µg/mL)	CMI des organismes cibles (µg/mL)[1]		
				C. neoformans	*C. albicans*	*A. fumigatus*
Amphotéricine B	20 mg[2]	< 0,1	< 0,56	0,5	0,5	0,6
5-flucytosine	150 mg/kg/j		36-390	2	0,125	
Fluconazole	100 mg[2]	0,25-0,88	2,6 ± 10,5	1	1	
Itraconazole					0,25	0,7

1. Données de [20.96, 20.97].
2. Ces dosages sont trop faibles pour être thérapeutiques.

marqué), tandis que l'activité des azolés dépend clairement de la surface sous la courbe (ce qui impose un traitement à intervalles répétés et cadre bien avec leur effet fongistatique). La 5-flucytosine ne peut s'utiliser seule en raison de l'émergence rapide de résistances vis-à-vis de cet antifongique.

D'un point de vue tolérance, il faut rappeler la toxicité rénale de l'amphotéricine B, les altérations de la fonction hépatique et de la formule sanguine induites par la 5-flucytosine et l'inhibition par les azolés et surtout par l'itraconazole de la métabolisation hépatique des substrats des cytochromes P450 2C9 et 3A4 (parmi lesquels figurent les inhibiteurs de protéase du VIH) [20.98].

2 Recommandations thérapeutiques

Sur ces bases, les recommandations actuelles sont résumées au *tableau 20.XIII*. Elles sont surtout bien établies pour *C. neoformans*, qui est le plus fréquemment impliqué.

a C. neoformans

Chez le patient immunocompétent, la thérapie standard consiste dans l'administration d'une combinaison d'amphotéricine B et de 5-flucytosine pendant au moins 6 semaines. On peut envisager de remplacer cette combinaison par du fluconazole après 2 semaines. Il est prudent ensuite de maintenir le patient sous fluconazole pendant plusieurs mois. Chez le patient immunodéprimé (y compris le patient VIH positif), on appliquera le même schéma, mais on maintiendra le fluconazole à vie ou, à tout le moins, tant que la trithérapie antirétrovirale n'aura pas rétabli une immunité satisfaisante [20.99]. Une mention particulière doit être faite à propos de l'amphotéricine B encapsulée dans des liposomes ou associée à des formulations lipidiques. Ces préparations ont montré une efficacité antifongique au moins comparable à celle des formes conventionnelles, mais avec une toxicité rénale nettement diminuée [20.100, 20.101].

On manque cependant de données sur l'équivalence thérapeutique par rapport à la forme non encapsulée pour la recommander de façon systématique, sauf chez les insuffisants rénaux [20.102]. Le fluconazole peut être remplacé par l'itraconazole, quoique le premier reste le traitement de choix pour la thérapie à long terme chez le patient VIH positif [20.103].

Tableau 20.XIII Schéma de traitement des infections fongiques du SNC.

Agent	Patient		Traitement d'attaque			Traitement à long terme		
			Antifongique	Dose	Durée	Antifongique	Dose	Durée
C. neoformans	Immunocompétent	A	Amphotéricine B + 5-flucytosine	0,7-1 mg/kg/j 100 mg/kg/j	6-10 semaines	Fluconazole	200-400 mg/j	6-12 mois
		B	Amphotéricine B + 5-flucytosine Fluconazole	0,7-1 mg/kg/j 100 mg/kg/j 400 mg/j	2 semaines 10 semaines	Fluconazole	200-400 mg/j	6-12 mois
	Immunodéprimé	A	Amphotéricine B + 5-flucytosine Fluconazole	0,7-1 mg/kg/j 100 mg/kg/j 400 mg/j	2 semaines 10 semaines	Fluconazole	200-400 mg/j	A vie
		B	Amphotéricine B + 5-flucytosine Fluconazole	0,7-1 mg/kg/j 100 mg/kg/j 400 mg/j	2 semaines 10 semaines	Fluconazole	200-400 mg/j	A vie
C. albicans	Immonocompétent		Amphotéricine B + 5-flucytosine	0,3-0,6 mg/kg/j 100-150 mg/kg/j	4-6 semaines			
	Immunodéprimé		Amphotéricine B + 5-flucytosine	0,3-0,6 mg/kg/j 100-150 mg/kg/j	4-6 semaines	Amphotéricine B + 5-flucytosine		Administration prolongée
A. fumigatus	Immunocompétent	A	Amphotéricine B	0,8-1 mg/kg/j	Selon l'évolution			
		B	Itraconazole	800 mg/j	5 mois	Itraconazole	400 mg/j	4 mois
	Immunodéprimé		Amphotéricine B	1-1,25 mg/kg/j	Selon l'évolution			

b C. albicans

Une combinaison d'amphotéricine B et de 5-flucytosine s'avère également être le traitement de choix ; le traitement doit être poursuivi pendant au moins 4 à 6 semaines [20.104]. Le fluconazole pourrait constituer une alternative utile sur la base de sa bonne pénétration et de sa bonne tolérance, mais des échecs thérapeutiques ont été rapportés, de telle sorte qu'il vaut mieux initier la thérapie avec la combinaison d'amphotéricine B et de 5-flucytosine [20.104].

c A. fumigatus

Les seuls antifongiques actifs sont l'amphotéricine B et l'itraconazole, mais ce dernier pénètre mal dans le SNC *(tab. 20.V)*. Le traitement de choix consistera donc en l'administration d'amphotéricine B. L'itraconazole devrait être administré à doses élevées [20.105], mais l'expérience clinique publiée est très limitée à ce jour. Une vigilance particulière s'impose chez les patients recevant des médicaments inducteurs du cytochrome P450, tels que la rifampicine, qui vont accroître le métabolisme de l'itraconazole et encore réduire sa concentration dans la circulation.

Immunodéprimé Amphotéricine B 1-1,25 mg/kg/j Selon l'évolution

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier le Dr Y. Van Laethem (Clinique des maladies infectieuses, centre hospitalo-universitaire Saint-Pierre, Bruxelles, Belgique) pour sa lecture critique de ce texte et ses suggestions constructives.

Bibliographie

[20.1] Tunkel AR, Scheld M. Acute meningitis. *In :* Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. 5th edition. Philadelphie : Churchill-Livingstone, 2000 : 959-96.

[20.2] Griffin DE. Encephalitis, myelitis and neuritis. *In :* Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. 5th edition. Philadelphie : Churchill-Livingstone, 2000 : 1009-15.

[20.3] Reik L, Lyme disease. *In* : Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT, eds. Infections of the central nervous system. Philadelphie : Lippincott-Raven, 1997 : 685-718.

[20.4] Tunkel AR, Wispelwey B, Scheld WM. Brain abcesses. *In :* Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. 5th edition. Philadelphie : Churchill-Livingstone, 2000 : 1016-27.

[20.5] Musher DM, *Streptococcus pneumoniae. In :* Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. 5th edition. Philadelphie : Churchill-Livingstone, 2000 : 2128-46.

[20.6] Moxon ER, Murphy TF. *Haemophilus influenzae. In :* Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. 5th edition. Philadelphie : Churchill-Livingstone, 2000 : 2369-77.

[20.7] Apicella MA. *Neisseria meningitidis. In :* Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. 5th edition. Philadelphie : Churchill-Livingstone, 2000 : 2242-58.

[20.8] Santos Sanchez I, Mato R *et al.* Patterns of multidrug resistance among methicillin-resistant hospital isolates of coagulase-positive and coagulase-negative staphylococci collected in the international multicenter study RESIST in 1997 and 1998. Microb Drug Resist 2000 ; 6 : 199-211.

[20.9] Hiramatsu K. The emergence of *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin in Japan. Am J Med 1998 ; 104 : 7S-10S.

[20.10] Mata MT, Baquero F, Perez-Diaz JC. A multidrug efflux transporter in *Listeria monocytogenes*. FEMS Microbiol Lett 2000 ; 187 : 185-8.

[20.11] Lorber B. *Listeria monocytogenes. In :* Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. 5th edition. Philadelphie : Churchill-Livingstone, 2000 : 2208-14.

[20.12] Andes DR, Craig WA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in meningitis. Infect Dis Clin N Am 1999 ; 13 : 595-618.

[20.13] Kearney BP, Aweeka FT. The penetration of anti-infectives into the central nervous system. Neurol Clin 1999 ; 17 : 883-900.

[20.14] 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 human with uninflamed meninges. J Neurol Sci 1994 ; 122 : 61-5.

[20.15] Nau R, Sorgel F, Prange HW. Pharmacokinetic optimisation of the treatment of bacterial central nervous system infections. Clin Pharmacokinet 1998 ; 35 : 223-46.

[20.16] Van Bambeke F, Balzi E, Tulkens PM. Antibiotic efflux pumps. Biochem Pharmacol 2000 ; 60 : 457-70.

[20.17] Suzuki H, Terasaki T, Sugiyama Y. Role of efflux transport across the blood-brain barrier and blood-cerebrospinal fluid barrier on the disposition of xenobiotics in the central nervous system. Adv Drug Deliver Rev 1997 ; 25 : 257-85.

[20.18] Li X. Transport, metabolism and elimination mechanisms of anti-HIV agents. Adv Drug Deliver Rev 1999 ; 39 : 81-103.

[20.19] Kim RB, Fromm MF, Wandel C *et al.* The drug transporter P-glycoprotein limits oral absorption and brain entry of HIV-1 protease inhibitors. J Clin Invest 1998 ; 101 : 289-94.

[20.20] Miyama T, Takanaga H, Matsuo H *et al.* P-glycoprotein-mediated transport of itraconazole across the blood-brain barrier. Antimicrob Agents Chemother 1998 ; 42 : 1738-44.

[20.21] Peterson ML, Hoang AD, Wright DH, Rotschafer JC. Central nervous system infections. *In* : DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC *et al.*, eds. Pharmacotherapy : a pathophysiologic approach. 4th edition. Stamford : Appleton and Lange, 1999 : 1634-50.

[20.22] Craig WA. Choosing an antibiotic on the basis of pharmacodynamics. Ear Nose Throat J 1998 ; 77 : 7-12.

[20.23] Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters : rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis 1998 ; 26 : 1-12.

[20.24] Van Bambeke F, Tyteca D, Ouadhriri Y, Tulkens PM. Optimisation des traitements antibactériens sur la base des propriétés pharmacodynamiques des antibiotiques. Louvain Med 1999 ; 118 : 43-63.

[20.25] Amsden GW, Ballow CH, Bertino JS. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents. *In :* Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. 5th edition. Philadelphie : Churchill-Livingstone, 2000 : 253-60.

[20.26] Chowdhury MH, Tunkel AR. Antibacterial agents in infections of the central nervous system. Infect Dis Clin North Am 2000 ; 14 : 391-408.

[20.27] Lutsar I, Ahmed A, Friedland IR *et al.* Pharmacodynamics and bactericidal activity of ceftriaxone therapy in experimental cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. Antimicrob Agents Chemother 1997 ; 41 : 2414-7.

[20.28] Taüber MG, Doroshow CA, Hackbarth CJ *et al.* Antibacterial activity of β-lactam antibiotics in experimental meningitis due to *Streptococcus pneumoniae.* J Infect Dis 1984 ; 149 : 568-74.

[20.29] Ahmed A, Paris MM, Trujillo M *et al.* Once-daily gentamicin therapy for experimental *Escherichia coli* meningitis. Antimicrob Agents Chemother 1997 ; 41 : 49-53.

[20.30] Lutsar I, Friedland IR, Wubbel L *et al.* Pharmacodynamics of gatifloxacin in cerebrospinal fluid in experimental cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. Antimicrob Agents Chemother 1998 ; 42 : 2650-5.

[20.31] Nau R, Kaye K, Sachdeva M *et al.* Rifampin for therapy of experimental pneumococcal meningitis in rabbits. Antimicrob Agents Chemother 1994 ; 38 : 1186-9.

[20.32] Scheld WM, Fletcher DD, Fink FN, Sande MA. Response to therapy in an experimental rabbit model of meningitis due to *Listeria monocytogenes.* J Infect Dis 1979 ; 140 : 287-94.

[20.33] Swingle HM, Bucciarelli RL, Ayoub EM. Synergy between penicillins and low concentrations of gentamicin in the killing of group B streptococci. J Infect Dis 1985 ; 152 : 515-20.

[20.34] Klugman KP, Dagan R. Carbapenem treatment of meningitis. Scand J Infect Dis 1995 ; 96 (Suppl) : 45-8.

[20.35] Leib SL, Taüber MG. Acute and chronic meningitis. *In :* Armstrong D, Cohen J, eds. Infectious diseases. Vol 2. London : Mosby, Harcourt Publishers Ltd, 1999 : 15.1-15.12.

[20.36] Cartwright KAV. Early management of meningococcal disease. Infect Dis Clin N Am 1999 ; 13 : 661-84.

[20.37] Saez-Llorens X, McCracken H Jr. Antimicrobial and anti-inflammatory treatment of bacterial meningitis. Infect Dis Clin N Am 1999 ; 13 : 619-36.

[20.38] Hussein AS, Shafran SD. Acute bacterial meningitis in adults. A 12-year review. Medecine (Baltimore) 2000 ; 79 : 360-8.

[20.39] Goldacre MJ. Acute bacterial meningitis in childhood : aspects of prehospital care in 687 cases. Arch Dis Child 1977 ; 52 : 501-3.

[20.40] Sullivan TD, La Scolea LJ. *Neisseria* meningitidis bacteremia in children : quantitation of bacteremia and spontaneous clinical recovery without antibiotic therapy. Pediatrics 1987 ; 80 : 63-7.

[20.41] Wang VJ, Malley R, Fleisher GR *et al.* Antibiotic treatment of children with unsuspected meningococcal disease. Arch Pediatr Adolesc Med 2000 ; 154 : 556-60.

[20.42] Moller K, Skinhoj P. Guidelines for managing acute bacterial meningitis. Br Med J 2000 ; 320 : 1290.

[20.43] Friedland IR, Jafari H, Ehrett S *et al.* Comparison of endotoxin release by different antimicrobial agents and the effect on inflammation in experimental *Escherichia coli* meningitis. J Infect Dis 1993 ; 168 : 657-62.

[20.44] Rauf SHJ, Roberts NJ Jr. Supportive management in bacterial meningitis. Infect Dis Clin N Am 1999 ; 13 : 647-59.

[20.45] Thomas R, Le Tulzo Y, Bouget J *et al.* Trial of dexamethasone treatment for severe bacterial meningitis in adults. Adult meningitis steroid group. Intensive Care Med 1999 ; 25 : 475-80.

[20.46] Sanford JP, Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA. The Sanford guide to antimicrobial therapy. *In :* Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA, eds. Antimicrobial therapy. 13th edition of the Belgian/ Luxembourg version. Vermont, USA Inc. : Antimicrobial therapy Inc 1999 : 246 p.

[20.47] Klugman KP, Madhi SA. Emergence of drug resistance. Infect Dis Clin N Am 1999 ; 13 : 637-46.

[20.48] Nachega J, Van Bambeke F, Vandercam B, Tulkens PM. Usages cliniques actuels et raisonnables des glycopeptides. Louvain Med 1997 ; 116 : 162-74.

[20.49] Gordts B, Maertens J, Firre E *et al.* Recommandations pour l'utilisation rationnelle des glycopeptides. *In :* The Infectious Disease Advisory Board, Belgium, 1999 : 48 p.

[20.50] HICPAC. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Infect Control Hosp Epidemiol 1995 ; 16 : 105-13.

[20.51] Nourse C, Byrne C, Leonard L, Butler K. Glycopeptide prescribing in a tertiary referral pediatric hospital and applicability of hospital infection control practices advisory committee (HICPAC) guidelines to children. Eur J Pediatr 2000 ; 159 : 193-7.

[20.52] Azimi PH, Koranyi K, Lindsey KD. *Listeria monocytogenes* : synergistic effects of ampicillin and gentamicin. Am J Clin Pathol 1979 ; 72 : 974-7.

[20.53] Thornsberry C, Sahm DF. Antimicrobial resistance in respiratory tract pathogens : results of an international surveillance study. Chemotherapy 2000 ; 46 : 15-23.

[20.54] Sahm DF, Jones ME, Hickey ML *et al.* Resistance surveillance of *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolated in Asia and Europe, 1997-1998. J Antimicrob Chemother 2000 ; 45 : 457-66.

[20.55] Felmingham D, Gruneberg RN. The Alexander Project 1996-1997 : latest susceptibility data from this international study of bacterial pathogens from community-acquired lower respiratory tract infections. J Antimicrob Chemother 2000 ; 45 : 191-203.

[20.56] Del Rio M, Chrane D, Shelton S. Ceftriaxone *versus* ampicillin and chloramphenicol for treatment of bacterial meningitis in children. Lancet 1983 ; 1 (8336) : 1241-4.

[20.57] Jacobs RF, Wells TG, Steele RW. A prospective randomized comparison of cefotaxime *vs* ampicillin and chloramphenicol for bacterial meningitis in children. J Pediatr 1985 ; 107 : 129-33.

[20.58] Van Esso D, Fontanals D, Uriz S. *Neisseria meningitidis* with decreased susceptibility to penicillin. Pediatr Infect Dis 1987 ; 6 : 438-9.

[20.59] Florez C, Garcia-Lopez JL, Martin-Mazuelos E. Susceptibilities of 55 strains of *Neisseria meningitidis* isolated in Spain in 1993 and 1994. Chemotherapy 1997 ; 43 : 168-70.

[20.60] Oppenheim BA. Antibiotic resistance in *Neisseria meningitidis*. Clin Infect Dis 1997 ; 24 : S98-S101.

[20.61] Tunkel AR, Scheld WM. Acute bacterial meningitis. Lancet 1995 ; 346 : 1675-80.

[20.62] American Academy of Pediatrics Commettee for Infectious Diseases. Therapy for children with invasive pneumococcal infections. Pediatrics 1997 ; 99 : 289-99.

[20.63] Friedland IR, Paris M, Ehrett S *et al.* Evaluation of antimicrobial regimens for treatment of experimental penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. Antimicrob Agents Chemother 1993 ; 37 : 1630-6.

[20.64] Doit C, Barre J, Cohen R *et al.* Bactericidal activity against intermediately cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in cerebrospinal fluid of children with bacterial meningitis treated with high doses of cefotaxime and vancomycin. Antimicrob Agents Chemother 1997 ; 41 : 2050-2.

[20.65] Schmutzhard E, Williams KJ, Vukmirovits G. A randomised comparison of meropenem with cefotaxime or ceftriaxome for the treatment of bacterial meningitis in adults. J Antimicrob Chemother 1995 ; 36 : S85-S97.

[20.66] John CC, Aouad G, Berman B, Schreiber JR. Successful meropenem treatment of multiple resistant pneumococcal meningitis. Pediatr Infect Dis 1997 ; 16 : 1009-11.

[20.67] Pikis A, Donkersloot JA, Akram S *et al.* Decreased susceptibility to imipenem among penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. J Antimicrob Chemother 1997 ; 40 : 105-8.

[20.68] Schmidt H, Dalhoff A, Stuertz K *et al.* Moxifloxacin in the therapy of experimental pneumococcal meningitis. Antimicrob Agents Chemother 1998 ; 42 : 1397-407.

[20.69] McCracken GH Jr. Pharmacodynamics of gatifloxacin in experimental models of pneumococcal meningitis. Clin Infect Dis 2000 ; 31 : S45-S50.

[20.70] Smirnov A, Wellmer A, Gerber J *et al.* Gemifloxacin is effective in experimental pneumococcal meningitis. Antimicrob Agents Chemother 2000 ; 44 : 767-70.

[20.71] Schlesinger LS, Ross SC, Schaberg DR. *Staphylococcus aureus* meningitis : a broad-based epidemiologic study. Medicine (Baltimore) 1987 ; 66 : 148-56.

[20.72] Kaufman BA, Tunkel AR, Pryor JC. Meningitis in the neurosurgical patient. Infect Dis Clin North Am 1990 ; 4 : 677-701.

[20.73] Mylonakis E, Hohmann EL, Calderwood SB. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. 33 years' experience at a general hospital and review of 776 episodes from the literature. Medicine (Baltimore) 1998 ; 77 : 313-36.

[20.74] Tulkens PM. Intracellular distribution and activity of antibiotics. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1991 ; 10 : 100-6.

[20.75] Roos KL, Tunkel AR, Scheld M. Acute bacterial meningitis in childrens and adults. *In* : Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT, eds. Infections of the central nervous system. Philadelphie : Lippincott-Raven, 1997 : 335-402.

[20.76] Richards SJ, Lambert CM, Scott AC. Recurrent *Listeria monocytogenes* meningitis treated with intraventricular vancomycin. J Antimicrob Chemother 1992 ; 29 : 351-3.

[20.77] Baldassarre JS, Ingerman MJ, Nansteel J, Santoro J. Development of *Listeria* meningitis during vancomycin therapy : a case report. J Infect Dis 1991 ; 164 : 221-2.

[20.78] Nairn K, Shepherd GL, Edwards JR. Efficacy of meropenem in experimental meningitis. J Antimicrob Chemother 1995 ; 36 : 73-84.

[20.79] Fong IW, Tomkins KB. Review of *Pseudomonas aeruginosa* meningitis with special emphasis on treatment with ceftazidime. Rev Infect Dis 1985 ; 7 : 604-12.

[20.80] Norrby SR. Role of cephalosporins in the treatment of bacterial meningitis in adults. Overview with special emphasis on ceftazidime. Am J Med 1985 ; 79 : 56-61.

[20.81] Puthucheary SD, Goldsworthy PJ. Ceftazidime and cefotaxime – The clinician's choice. Clin Ther 1989 ; 11 : 186-204.

[20.82] Wadsworth SJ, Suh B. *In vitro* displacement of bilirubin by antibiotics and 2-hydroxybenzoylglycine in newborns. Antimicrob Agents Chemother 1988 ; 32 : 1571-5.

[20.83] Modai J, Vittecoq D, Decazes JM *et al.* Penetration of aztreonam into cerebrospinal fluid of patients with bacterial meningitis. Antimicrob Agents Chemother 1986 ; 29 : 281-3.

[20.84] Strausbaugh LJ, Bodem CR, Laun PR. Penetration of aztreonam into cerebrospinal fluid and brain of noninfected rabbits and rabbits with experimental meningitis caused by *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 1986 ; 30 : 701-4.

[20.85] Kilpatrick M, Girgis N, Farid Z, Bishay E. Aztreonam for treating meningitis caused by Gram-negative rods. Scand J Infect Dis 1991 ; 23 : 125-6.

[20.86] Wong-Beringer A, Beringer P, Lovett MA. Successful treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* meningitis with high-dose ciprofloxacin. Clin Infect Dis 1997 ; 25 : 936-7.

[20.87] Lipman J, Allworth A, Wallis SC. Cerebrospinal fluid penetration of high doses of intravenous ciprofloxacin in meningitis. Clin Infect Dis 2000 ; 31 : 1131-3.

[20.88] Steere AC. Lyme disease. N Engl J Med 1989 ; 321 : 586-96.

[20.89] Dattwyler RJ, Volkman DJ, Halperin J, Luft BJ. Treatment of late Lyme borreliosis – Randomized comparison of ceftriaxone and penicillin. Lancet 1988 ; 1 (8596) : 1191-4.

[20.90] Van Bambeke F, Bigaignon G, Ninane J, Tulkens PM. La maladie de Lyme : diagnostic et thérapeutique rationnels. Louvain Med 1998 ; 117 : 375-88.

[20.91] Karlsson M, Hammers-Berggren S, Lindquist L *et al.* Comparison of intravenous penicillin G and oral doxycycline for the treatment of Lyme neuroborreliosis. Neurology 1994 ; 44 : 1203-7.

[20.92] Hayden FG. Antiviral drugs (other than antiretrovirals). *In* : Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. 5th edition. Philadelphie : Churchill-Livingstone, 2000 : 460-91.

[20.93] Tashima KT, Caliendo AM, Ahmad M *et al.* Cerebrospinal fluid human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) suppression and efavirenz drug concentrations in HIV-1-infected patients receiving combination therapy. J Infect Dis 1999 ; 180 : 862-4.

[20.94] Anduze-Faris BM, Fillet AM, Gozlan J *et al.* Induction and maintenance therapy of cytomegalovirus central nervous system infection in HIV-infected patients. AIDS 2000 ; 14 : 517-24.

[20.95] Martin C, Sonnerborg A, Svensson JO, Stable L. Indinavir-based treatment of HIV-1 infected patients : efficacy in the central nervous system. AIDS 1999 ; 13 : 1227-32.

[20.96] Arthington-Skaggs BA, Motley M, Warnock DW, Morrison CJ. Comparative evaluation of PASCO and national committee for clinical laboratory standards M27-A broth microdilution methods for antifungal drug susceptibility testing of yeasts. J Clin Microbiol 2000 ; 38 : 2254-60.

[20.97] Moore CB, Walls CM, Denning DW. *In vitro* activity of the new triazole BMS-207147 against *Aspergillus* species in comparison with itraconazole and amphotericin B. Antimicrob Agents Chemother 2000 ; 44 : 441-3.

[20.98] Stevens DA, Bennett JE. Antifungal agents. *In* : Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. 5th edition. Philadelphie : Churchill-Livingstone, 2000 : 448-59.

[20.99] Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA *et al.* Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000 ; 30 : 710-8.

[20.100] Sharkey PK, Graybill JR, Johnson ES *et al.* Amphotericin B lipid complex compared with amphotericin B in the treatment of cryptococcal meningitis in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1996 ; 22 : 315-21.

[20.101] Leenders AC, Reiss P, Portegies P *et al.* Liposomal amphotericin B (Ambisome) compared with amphotericin B both followed by oral fluconazole in the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis. AIDS 1997 ; 11 : 1463-71.

[20.102] Diamond RD. *Cryptococcus neoformans. In* : Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. 5th edition. Philadelphie : Churchill-Livingstone, 2000 : 2707-17.

[20.103] Saag MS, Cloud GA, Graybill JR *et al.* A comparison of itraconazole *versus* fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Clin Infect Dis 1991 ; 28 : 291-6.

[20.104] Sanchez-Portocarrero J, Perez-Cecilia E, Corral O *et al.* The central nervous system and infection by *Candida* species. Diagn Microbiol Infect Dis 2000 ; 37 : 169-79.

[20.105] Denning DW. *Aspergillus* species. *In* : Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. 5th edition. Philadelphie : Churchill-Livingstone, 2000 : 2674-84.