

# La pharmacologie des antibiotiques dans le liquide cébrospinal

## Pharmacology of Antibacterial Agents in Cerebrospinal Fluid

O. Le Tilly · C. Bretonnière · M. Grégoire

Reçu le 13 février 2019 ; accepté le 7 juillet 2019  
© SRLF et Lavoisier SAS 2019

**Résumé** Le liquide cébrospinal (LCS) est produit par les plexus choroïdes des ventricules cérébraux avec pour rôle de protéger le système nerveux central des agressions mécaniques (chocs) et infectieuses (virus, bactéries, parasites) et de lui apporter des nutriments essentiels à son fonctionnement optimal. Il est anatomiquement à l'interface entre le compartiment sanguin, le liquide interstitiel cérébral et le compartiment lymphatique. Sa composition est fortement influencée par ces structures. Deux barrières permettent de réguler le passage moléculaire dans le système nerveux central et limitent fortement l'accès à ce dernier : la barrière hématoencéphalique et la barrière hémato-méningée. La diffusion des antibiotiques dans le LCS, mais également dans le parenchyme cérébral dépend de plusieurs facteurs : la taille de la molécule, sa lipophilie, la liaison aux protéines plasmatiques et l'intégrité des barrières hématoencéphalique et hémato-méningée. Les phénomènes d'inflammation méningée observés dans les méningites bactériennes augmentent la perméabilité des barrières et facilitent la diffusion des agents antibiotiques. Les molécules diffusant le mieux dans le LCS sont les fluoroquinolones, le linézolide, l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole, la rifampicine et la fosfomycine. Les bêta-lactamines présentent une diffusion assez faible mais qui augmente fortement en cas d'inflammation méningée. Des posologies journalières très élevées permettent de contourner l'écueil de la diffusion. De nombreux paramètres

influencent la diffusion des antibiotiques dans le LCS. Le choix de l'antibiothérapie adaptée se fait en fonction de ces paramètres et du type d'infection à traiter en concertation pluridisciplinaire.

**Mots clés** Liquide cébrospinal · Antibiotique · Pharmacocinétique · Méningite · Ventriculite

**Abstract** The cerebrospinal fluid (CSF) is produced by the choroidal plexuses of the cerebral ventricles with the role of protecting the central nervous system from mechanical (shock) and infectious (viruses, bacteria, parasites) aggressions and providing essential nutrients for its optimal functioning. It is anatomically at the interface between the blood compartment, interstitial cerebral fluid and the lymphatic compartment. Its composition is strongly influenced by these structures. Two barriers make it possible to regulate the molecular passage in the central nervous system and severely limit access to the latter: the blood-brain barrier and the blood-brain barrier.

The diffusion of antibiotics in the cerebrospinal fluid but also in the cerebral parenchyma depends on several factors: the size of the molecule, its lipophilicity, the binding to plasma proteins and the integrity of the barriers. The phenomena of meningeal inflammation observed in bacterial meningitis increase the permeability of the barriers and facilitate the diffusion of antibiotic agents. The best diffusing molecules in the LCS are fluoroquinolones, linezolid, trimethoprim / sulfamethoxazole, rifampicin and fosfomycin. Beta-lactams have a rather weak diffusion but which increases strongly in case of meningeal inflammation. Very high daily doses make it possible to circumvent the pitfall of diffusion.

Many parameters influence the diffusion of antibiotics into the CSF. The choice of appropriate antibiotic therapy is based on these parameters and the type of infection to be treated in multidisciplinary consultation.

**Keywords** Cerebrospinal fluid · Antibiotic · Pharmacokinetics · Meningitis · Ventriculitis

---

O. Le Tilly · M. Grégoire (✉)  
Laboratoire de pharmacologie clinique, Hôtel-Dieu,  
CHU de Nantes, 9, quai Moncoussu,  
F-44093 Nantes cedex 01, France  
e-mail : matthieu.gregoire@chu-nantes.fr

C. Bretonnière  
Unité de soins intensifs de pneumologie,  
Hôpital Guillaume et René Laennec  
CHU Nantes F-44093 Nantes, France

M. Grégoire  
UMR Inserm 1235,  
The Enteric Nervous System in Gut and Brain Disorders,  
Université de Nantes, 1 rue Gaston Veil, F-44035 Nantes, France

## Généralités

Le cerveau est un organe vital dont le parenchyme et le réseau neuronal doivent être préservés : il est donc essentiel pour le corps de réguler le transport de molécules et l'effluve d'éventuels toxiques au travers des barrières cérébrales. Il constitue ainsi un territoire sanctuaire sur le plan métabolique afin de maintenir une homéostasie ionique essentielle à la communication neuronale, mais également sur le plan immunologique pour limiter l'inflammation et les dommages cellulaires associés tout en bloquant mécaniquement l'entrée de bactéries [1–3].

Cependant, si une bactérie parvient à pénétrer dans le système nerveux central (SNC), elle rencontre ensuite peu d'obstacles à son développement : la bactéricidie y est beaucoup plus faible que dans le sang, avec des concentrations dans le liquide cébrospinal (LCS) en dérivés du complément et en immunoglobulines très faibles, ainsi qu'une inhibition locale du fonctionnement des lymphocytes T.

Les bactéries responsables d'infection du SNC peuvent provenir d'une brèche physique — traumatique ou chirurgicale — et/ou d'une dissémination de bactéries localisées essentiellement dans le rhinopharynx ou d'un ensemencement par voie hématogène [4].

La prise en charge des infections repose en grande partie sur les traitements antibiotiques et, la bonne diffusion de ces derniers jusqu'aux sites infectés est indispensable à leur efficacité.

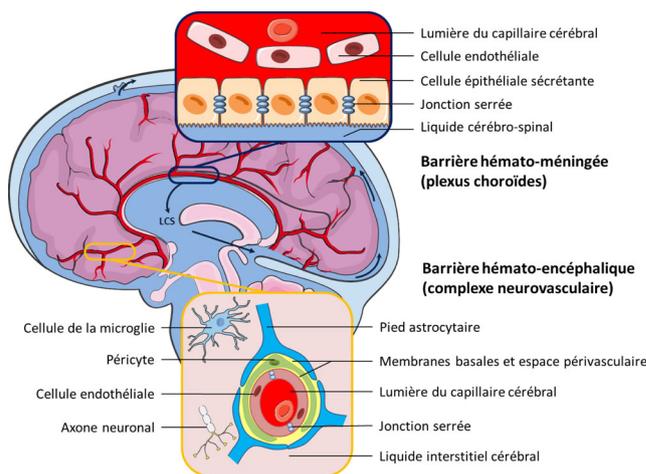
## Anatomie des barrières cérébrales

Le LCS peut être considéré comme l'interface entre le sang périphérique, le liquide interstitiel cérébral (LIC) et les compartiments lymphatiques. Il est essentiel à l'homéostasie mécanique, biochimique et immunologique du SNC.

Le LCS est essentiellement produit à partir des plexus choroïdes des ventricules cérébraux pour être éliminé dans le sinus sagittal par les granulations arachnoïdiennes, majoritairement cérébrales, mais également lombaires. À l'extérieur du SNC, le LCS forme des citernes. Chaque jour, environ 600 ml de LCS sont produits, pour un volume circulant avoisinant les 150 ml [5].

La barrière hématoencéphalique (BHE) est assurée par les jonctions serrées des cellules endothéliales spécialisées des capillaires cérébraux, non fenêtrés. La BHE est une entité dynamique : les cellules endothéliales interagissent étroitement avec leur environnement (péricytes, astrocytes, microglie, neurones) et forment ainsi un « complexe neurovasculaire » (CNV) (Fig. 1).

Les plexus choroïdes se composent d'un réseau de capillaires fenêtrés et de cellules épithéliales sécrétoires, reliées par des jonctions serrées au niveau de leur pôle apical, ce qui



**Fig. 1** Deux barrières coexistent au niveau cérébral : 1) la barrière hémato-méningée limite les échanges entre le LCS et les capillaires cérébraux grâce aux jonctions serrées de l'épithélium des plexus choroïdes ; 2) la barrière hémato-encéphalique limite les échanges entre le parenchyme cérébral et les capillaires cérébraux grâce aux jonctions serrées de l'endothélium des capillaires, au contact de cellules réunies au sein d'un complexe neurovasculaire capable de réguler étroitement cette barrière. Les flèches représentent le sens de circulation du LCS

constitue la barrière hémato-méningée (BHM) (Fig. 1). Les échanges entre le sang et le LCS sont très limités au niveau sous-dural par les nombreuses jonctions serrées de l'arachnoïde, jusqu'à l'élimination du LCS par les granulations arachnoïdiennes [6].

Les échanges entre LIC et LCS sont lents et varient selon les molécules et les régions du SNC : l'eau et les petites molécules lipophiles peuvent diffuser au travers des plexus choroïdes mais également au travers de la BHE, l'épendyme, la pie-mère ou les astrocytes. Bien que l'administration intrathécale de médicaments permette de shunter la BHE, le LCS est rapidement renouvelé (quatre fois en une journée), tandis que le transport vers le tissu cérébral est limité par la diffusion passive [7].

## Transport des molécules au travers des barrières cérébrales

Les substances lipophiles de faible poids moléculaire (< 1 000 Da) peuvent librement diffuser au travers des membranes plasmiques, y compris dans le SNC, sous forme libre, c'est-à-dire non liée aux protéines plasmatiques comme l'albumine.

Les jonctions serrées confèrent à la BHE et à la BHM une imperméabilité aux substances hydrophiles et/ou de poids moléculaire élevé, ce qui permet au SNC d'être un sanctuaire pharmacologique pour un grand nombre de médicaments.

Certaines molécules doivent néanmoins diffuser, ce qui est permis par la présence de protéines de transport bi- ou uni-directionnelles, susceptibles de transporter certains médicaments. Les différences d'expression des transporteurs entre la BHE et la BHM peuvent expliquer les différences pharmacocinétiques observées entre LIC et LCS pour un même médicament.

## Modification de la perméabilité des barrières

L'intégrité des barrières cérébrales peut être compromise dans de nombreuses situations pathologiques (traumatiques, inflammatoires, tumorales ou neurodégénératives), essentiellement par le relâchement des jonctions serrées des cellules endothéliales de la BHE [6,8]. Au cours des infections bactériennes, les barrières cérébrales se retrouvent également altérées. Les mécanismes en jeu sont variés et dépendent des bactéries incriminées, avec essentiellement une production accrue de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF $\alpha$  ou l'IL-6 et une diminution des molécules d'adhésion cellulaire [9]. Ces perturbations facilitent la diffusion cérébrale des antibiotiques. L'inflammation est également responsable d'une diminution de la vitesse de circulation du LCS et de sa production (ce qui diminue l'élimination des médicaments et facilite leur diffusion dans le SNC). L'acidité dans le LCS augmente également avec le métabolisme des cellules immunitaires et bactériennes, ce qui peut permettre aux acides faibles comme les bêta-lactamines de s'ioniser et de mieux diffuser au travers des barrières cérébrales. Enfin, certains transporteurs membranaires comme la P-gp voient leur expression diminuer au cours des états inflammatoires, favorisant l'exposition cérébrale à ses substrats [10].

## Facteurs influençant la diffusion des antibiotiques dans le liquide cébrospinal

La fraction qui diffuse dans les tissus cibles est la fraction non liée aux protéines plasmatiques et notamment à l'albumine. Les capillaires sanguins étant perméables aux plus petites molécules (< 1 000 Da), seule la forme non liée aux protéines plasmatiques est à même de passer cette barrière. La diffusion dépend de nombreux facteurs propres à la molécule ou qui concernent l'intégrité des barrières :

- les caractéristiques physicochimiques : les molécules les plus lipophiles et les moins ionisées traversent mieux les barrières que les molécules les plus hydrophiles ;
- la taille des molécules : les molécules les plus petites diffusent mieux par voie paracellulaire sans emprunter des transporteurs ;

- le taux de liaison aux protéines plasmatiques (LPP) est un facteur important pour la diffusion méningée. S'il a longtemps été considéré que plus la LPP était importante et moins la diffusion méningée était importante, ce concept est actuellement remis en cause. De plus, la fraction non liée aux protéines est celle éliminée par les reins. Plus elle augmente, plus la clairance du médicament est importante, et moins la quantité de médicaments disponibles pour diffuser dans le LCS est importante ;
- l'intégrité des barrières (détaillée dans le paragraphe précédent).

Les concentrations mesurées dans le LCS varient en fonction du site de prélèvement (le liquide ventriculaire est habituellement moins concentré que le LCS prélevé par ponction lombaire) et le rapport entre les concentrations dans le sang, et le LCS peut fortement varier au cours du temps, surtout lors d'un prélèvement lombaire (e.g., pic dans le LCS retardé par rapport au pic plasmatique, demi-vie plus longue dans le LCS) [11]. La présence d'une dérivation ventriculaire externe permet dans certains cas de multiplier les prélèvements, permettant de calculer un rapport d'aires sous la courbe des concentrations sanguines et ventriculaires, reflétant mieux l'exposition cérébrale au traitement qu'une stratégie de prélèvement unique [10,12]. Bien que les concentrations mesurées dans le tissu cérébral, dans le LIC ou dans le LCS diffèrent légèrement, les concentrations mesurées dans le LCS sont le meilleur reflet des concentrations retrouvées dans le SNC [13,14].

## Pénétration des antibiotiques dans le LCS et relations PK-PD sous-tendant leur efficacité

Il est classiquement admis que les concentrations optimales dans le LCS pour traiter des infections méningées doivent être 10 à 20 fois supérieures à la CMI de la bactérie ciblée [13]. Cependant, le mécanisme d'action de l'antibiotique utilisé conditionne également son efficacité et la cible pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK-PD) à atteindre. La relation PK-PD sous-tendant l'effet d'un antibiotique dépend de son type d'activité bactéricide. On distingue habituellement les antibiotiques dits « temps-dépendants » (bêta-lactamines, glycopeptides, linézolide), dont le paramètre le plus prédictif de l'efficacité est le temps pendant lequel les concentrations de l'antibiotique sont supérieures à la CMI du germe au site de l'infection, des antibiotiques dits « concentration-dépendants » (aminosides, fluoroquinolones, daptomycine), dont le paramètre le plus prédictif de l'efficacité est la concentration maximale (ou pic plasmatique) de l'antibiotique comparée à la CMI du germe au site de l'infection.

Dans le cadre des infections neuroméningées, il est important de tenir compte de la diffusion de l'antibiotique, mais également des conséquences de cette diffusion sur l'atteinte des cibles PK-PD.

### Bêtalactamines

Les bêtalactamines sont des acides faibles de taille moyenne (environ 400 Da). Ces antibiotiques sont liés de façon très variable aux protéines plasmatiques (moins de 5 à plus de 95 %) et présentent des niveaux de pénétration dans le LCS, en l'absence d'inflammation, considérés comme faibles (inférieurs à 10–12 %) (Tableau 1). Le céfotaxime et la ceftriaxone sont les deux molécules utilisées en première intention dans les méningites communautaires sans argument de listériose mais également dans certaines infections neuroméningées nosocomiales (*Enterobacteriaceae* notamment). Dans les infections à *Listeria*, l'amoxicilline (200 mg/kg par jour) est recommandée en première intention avec un

ratio de diffusion d'environ 6 %. Dans les infections nosocomiales, à staphylocoque sensible à la méthicilline, la cloxacilline est parfois utilisée, mais sa faible diffusion (1 %) est une limite importante à l'atteinte de concentrations suffisantes [15]. La céfazoline, utilisée à forte posologie (8 à 10 g/24 heures en perfusion continue), est une alternative sérieuse avec des ratios de diffusion plus élevés [16]. Les carbapénèmes semblent présenter une diffusion plus élevée que les autres bêtalactamines et peuvent être des molécules de choix dans des indications nosocomiales (*Acinetobacter baumannii* notamment) [17,18]. Le méropénème est à privilégier, car diffusant mieux et présentant un risque de crise comitiale moins important qu'avec l'imipénem. Les inhibiteurs de bêtalactamases, qui pourraient être associés aux bêtalactamines, diffusent peu au niveau méningé (moins de 10 %). L'emploi de ces inhibiteurs fait courir le risque d'une monothérapie de bêtalactamines au sein du SNC.

La plupart des études sur la relation PK-PD des bêtalactamines ont été réalisées chez les patients de réanimation [42].

Molécule	Poids moléculaire (Da)	Liaison aux protéines plasmatiques (%)	Ratio de diffusion entre le LCS et le sérum ou le plasma en cas d'inflammation méningée (en cas d'absence d'inflammation)	Références
<b>Bêtalactamines</b>				
Amoxicilline	365	18	6 %	[19]
Cloxacilline	436	90	(1 %)	[15]
Pipéracilline	517	30	32 % (3 %)	[20,21]
Céfazoline	454	90	(6 à 12 %)	[16]
Céfépime	480	< 20	10 %	[22]
Ceftriaxone	554	95	14 % (1 %)	[13]
Céfotaxime	455	20 à 40	4 à 17 % (12 %)	[13]
Imipénem	299	20	14 à 50 %	[23,24]
Méropénème	383	2	14 à 31 % (9 %)	[17,18]
Acide clavulanique	199	22	8 % (4 %)	[16]
Tazobactam	300	20 à 30	(11 %)	[21]
<b>Fluoroquinolones</b>				
Ciprofloxacine	331	20 à 30	92 % (24 à 43 %)	[25–27]
Lévofloxacine	361	30 à 40	(71 %)	[28]
<b>Antistaphylococciques</b>				
Vancomycine	1 449	55	26 à 81 % (5 à 19 %)	[29–31]
Linézolide	337	31	100 % (56 à 77 %)	[29,32,33]
Daptomycine	1 621	90	5 % (0,5 %)	[34,35]
Rifampicine	823	80	(22 %)	[13]
<b>Autres</b>				
Fosfomycine	138	< 10	(27 %)	[36]
Sulfaméthoxazole	253	66	42 à 51 % (18 %)	[37,38]
Triméthoprime	290	45	24 à 30 (12 %)	[37,38]
Colistine	1 155	50	5 %	[39]
Tigécycline	586	71–89	(10 %)	[40]
Chloramphénicol	323	60	(60–70 %)	[41]

Étant donné la sévérité des affections des patients en réanimation et a fortiori infectés au niveau neuroméningé, une cible fixée pour la concentration plasmatique résiduelle libre pour l'administration discontinue, ou à l'équilibre pour la perfusion continue, entre quatre et huit fois la CMI de la bactérie identifiée est maintenant admise [43]. Cette marge de sécurité par rapport à une cible fixée à une fois la CMI se justifie par l'imprécision dans la détermination de la CMI [44], mais également par la variabilité de la diffusion de ces antibiotiques vers le LCS. Par ailleurs, l'utilisation de cibles élevées permet de prévenir le risque de sélection de mutants résistants [45] et d'assurer une vitesse de bactéricidie maximale [44].

L'emploi de fortes posologies (e.g., céfotaxime 300 mg/kg par jour et ceftriaxone 100 mg/kg par jour dans les méningites communautaires versus respectivement 3 à 6 g/j et 1 à 2 g/j dans le traitement des infections non compliquées) est crucial pour atteindre des concentrations suffisantes au niveau neuroméningé. Ces fortes posologies sont rendues possibles par l'index thérapeutique élevé de ces molécules permettant des concentrations dans le LCS élevées tout en étant peu toxiques [46].

La concentration maximale cible pour limiter le risque de toxicité (notamment de neurotoxicité) est définie à partir des données mettant en évidence une relation concentration-toxicité et des seuils toxiques pour les concentrations résiduelles ou à l'équilibre. Ces données existent pour le céfépime [47,48] et la ceftriaxone [49]. Lorsque ces données n'existent pas, une concentration libre résiduelle égale à huit fois la CMI a été retenue dans les dernières recommandations françaises comme seuil maximal à ne pas dépasser, car des concentrations supérieures à ce seuil ne semblent pas améliorer l'efficacité d'une part [50] et augmentent le risque de toxicité neurologique d'autre part [51].

L'utilisation de la perfusion continue semble être un bon moyen de limiter la toxicité associée à des pics pharmacocinétiques élevés tout en augmentant les concentrations dans le LCS [16].

### Aminosides

Les aminosides sont des composés particulièrement hydrophiles, de masse moléculaire d'environ 400 Da et très peu liés aux protéines plasmatiques. D'une manière générale, leur diffusion méningée est considérée comme étant assez faible et assez comparable à celle des bêta-lactamines en l'absence d'inflammation méningée [52]. Cependant, très peu de données sont actuellement disponibles, pour cette famille d'antibiotiques, concernant leur diffusion dans le SNC après administration intraveineuse. Les aminosides sont des antibiotiques « concentration-dépendants ». Il a été démontré que le maximum d'efficacité et le minimum de sélection de mutants résistants étaient atteints pour des pics plasmatiques (mesure 30 minutes après une perfusion de 30 minutes)

compris entre huit et dix fois la CMI du germe [53,54]. En l'absence de documentation bactériologique, cela correspond à des concentrations maximales de 30 à 40 mg/l pour la gentamicine et la tobramycine et de 60 à 80 mg/l pour l'amikacine. L'emploi de très fortes doses d'aminosides pour surmonter l'écueil de leur mauvaise diffusion méningée semble être limité par leur toxicité rénale et auditive. De plus, la pharmacocinétique souvent retardée dans le LCS ne permet vraisemblablement pas l'atteinte de concentrations, au moment du pic, suffisantes. La gentamicine est recommandée dans les infections à *Listeria*, mais a surtout une utilité sur la bactériémie. Pour dépasser les écueils pharmacocinétiques, l'administration intrathécale d'aminoside est une alternative crédible dans des situations particulières [55].

### Fluoroquinolones

Les fluoroquinolones sont de petites molécules (autour de 300 Da), relativement lipophiles et peu liées aux protéines plasmatiques (20 à 40 %) (Tableau 1) [56]. Ces caractéristiques font que ces antibiotiques diffusent correctement au niveau méningé (de façon plus importante que les bêta-lactamines en l'absence d'inflammation). Les fluoroquinolones peuvent s'avérer très utiles dans le traitement des infections neuroméningées (nosocomiales notamment) à bacille Gram négatif (ciprofloxacine) et à *Staphylococcus sp.* (lévofloxacine) [16]. Elles ne peuvent cependant pas être recommandées dans les infections communautaires à *Streptococcus pneumoniae* du fait d'une activité trop faible [57].

L'activité bactéricide des fluoroquinolones, considérées comme « concentration-dépendantes », est corrélée au ratio de l'aire sous la courbe plasmatique (ASC) et de la CMI du germe chez le patient de réanimation [58]. Ce ratio est fonction de la bactérie ciblée : supérieur à 250 pour les bactéries Gram négatif et à 33,7 pour les bactéries Gram positif [59,60].

### Glycopeptides

Les glycopeptides sont de grosses molécules particulièrement hydrophiles avec une LPP assez faible (inférieure à 50 % pour la vancomycine) à moyenne (90 % pour la téicoplanine) [61]. La diffusion de ces molécules dans des méninges enflammées est suffisante moyennant des doses élevées et une administration en perfusion continue, mais cette diffusion est réduite par l'utilisation de corticostéroïdes (Tableau 1) [62,63]. Du fait de son plus haut niveau de LPP, la téicoplanine diffuse moins bien dans le LCS que la vancomycine. Cette dernière est indiquée dans les infections à staphylocoques résistants à la méthicilline. La dalbavancine, dernier glycopeptide commercialisé, semble présenter une trop faible diffusion pour être utilisée dans une indication méningée, et ce, du fait de son fort niveau de LPP [25].

Les glycopeptides ont une activité bactéricide « temps-dépendante » corrélée à la concentration résiduelle. Les concentrations plasmatiques de vancomycine habituellement recherchées dans les infections des tissus profonds sont comprises entre 30 et 40 mg/l, mais aucune cible n'est actuellement définie dans les infections neuroméningées.

L'administration intrathécale et intraventriculaire de vancomycine est une alternative possible pour limiter la toxicité tout en maximisant l'efficacité neuroméningée [26].

### Oxazolidinones

Le linézolide, la première oxazolidinone commercialisée, possède un très bon ratio de pénétration méningée (proche de 100 %) du fait de ses propriétés amphiphiles (Tableau 1) [54–56].

Cette caractéristique en fait une possibilité intéressante dans le traitement des infections à bactéries Gram positif, et cette molécule a déjà été employée avec succès dans le traitement d'infections neuroméningées [29]. La principale limite du linézolide réside dans sa toxicité hématologique à moyen terme [30]. Une concentration plasmatique résiduelle inférieure à 7 mg/l permet de retarder cette toxicité. L'administration en perfusion en continu peut également être envisagée pour atteindre des concentrations suffisantes dans le LCS.

Aucune donnée n'est actuellement disponible concernant le tédizolide.

Ces antibiotiques ont une activité principalement « temps-dépendante », corrélée à la concentration résiduelle.

### Daptomycine

La pénétration de la daptomycine dans le LCS est faible, mais est améliorée en cas d'inflammation (de 0,5 à 5 %). L'activité de la daptomycine est « concentration-dépendante », et le pic pharmacocinétique est le meilleur reflet de son efficacité [31]. La toxicité musculaire étant corrélée à la concentration résiduelle plasmatique, l'objectif est d'utiliser les posologies les plus élevées possibles sans dépasser une concentration résiduelle de 25 mg/l [64]. Cet antibiotique n'apparaît cependant pas comme une alternative crédible dans le traitement des infections neuroméningées par voie systémique pour les mêmes raisons que celles limitant l'usage des aminosides, mais peut se révéler tout de même intéressant dans le cas de germes résistants (*Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline), notamment en administration par voie intrathécale (Tableau 1) [34,35,65,66]. Cette option thérapeutique nécessite un suivi thérapeutique étroit des concentrations méningées et plasmatiques pour prévenir le risque de toxicité [34,35,65].

### Rifampicine

Les Rifamycines, classe à laquelle appartient la rifampicine, sont des molécules lipophiles, de masse moléculaire élevée (800 Da). Leur niveau de LPP est moyen (autour de 80 %) (Tableau 1). Du fait de ces caractéristiques, le niveau de pénétration de la rifampicine dans le LCS est modéré mais est constant et indépendant du degré d'inflammation de BHE. Il existe peu de données concernant les cibles PK-PD des rifamycines dans les infections à staphylocoques. Dupouey et al. suggèrent une concentration plasmatique de rifampicine mesurée au pic comprise entre 2 et 5 mg/l dans les infections ostéoarticulaires [67]. Cette cible semble cohérente avec le degré de diffusion de la molécule au niveau neuroméningé mais reste à évaluer. L'utilisation en association est impérative du fait de la sélection rapide de mutants résistants en monothérapie, mais est intéressante notamment lors d'infections sur matériel.

### Fosfomycine

La fosfomycine est une très petite molécule hydrophile (138 Da) très peu liée aux protéines plasmatiques (Tableau 1). Du fait de ses caractéristiques physicochimiques, cette molécule diffuse bien au niveau méningé même en l'absence d'inflammation [36]. Son utilisation est ainsi possible dans les infections neuroméningées à bactéries multirésistantes. L'utilisation en association est souhaitable compte tenu du risque de sélection de mutants résistants, et ce, faisant d'échecs thérapeutiques.

### Sulfaméthoxazole et triméthoprime

Les sulfamides antibactériens sont des petites molécules lipophiles. Leur pénétration dans le LCS est élevée même en l'absence d'inflammation et est toujours supérieure à celle des bêta-lactamines (Tableau 1) [37,38]. La seule limite de ces molécules réside dans leur toxicité à doses élevées et prolongées. Elles ont démontré leur efficacité dans les infections à germes sensibles (nocardiose, *Stenotrophomonas maltophilia*, listériose, staphylocoques, entérobactéries). L'activité de cette association est corrélée au pic plasmatique dans les infections à *Stenotrophomonas maltophilia* (sulfaméthoxazole > 60 mg/l) et à la concentration résiduelle dans les infections à staphylocoques et entérobactéries (sulfaméthoxazole > 38 mg/l) [68].

### Colistine

La colistine est une grosse molécule faiblement liée aux protéines plasmatiques appartenant à la famille des polypeptides (Tableau 1). Cette molécule diffuse peu dans le compartiment neuroméningé et présente une toxicité systémique

dose-dépendante [39]. Cependant, elle est parfois la seule molécule encore active sur les *Acinetobacter* producteurs de carbapénémases [69]. L'augmentation de la dose systémique journalière est risquée sur le plan de la toxicité, mais l'utilisation directement en intrathécale ou intraventriculaire apparaît comme une alternative séduisante [70].

### Tétracyclines

Les tétracyclines sont des molécules lipophiles, moyennement liées aux protéines plasmatiques, utilisées avec succès dans les neurosyphilis, neuroborréliose et neurobrucelloses [71]. Plus récemment développée, la tigécycline présente une diffusion du plasma vers le LCS, de l'ordre de 10 % [40]. C'est parfois le seul antibiotique encore efficace, avec la colistine, dans les infections à *Acinetobacter* producteur de carbapénémases.

### Chloramphénicol

Le chloramphénicol est un petit inhibiteur de la synthèse protéique bactérienne qui a longtemps été utilisé dans les infections neuroméningées du fait de sa bonne diffusion (60–70 %), mais dont l'utilisation a été restreinte par sa toxicité hématologique [41]. Aujourd'hui, il fait l'objet d'un regain d'intérêt du fait de son efficacité sur certaines bactéries résistantes.

### Conclusion

L'arsenal thérapeutique disponible dans les infections neuroméningées est large, mais de plus en plus souvent le choix d'une molécule efficace est restreint. Le choix des molécules les plus appropriées va se faire en fonction du type d'infection (bactérie, résistance, niveau d'inflammation méningée), mais également des caractéristiques de diffusion des antibio-

tiques dans le LCS. Étant donnée la complexité de certaines prises en charge, la concertation entre praticiens de plusieurs disciplines (réanimateur, infectiologue, neurochirurgien, bactériologiste, pharmacologue, etc.) est indispensable.

**Liens d'intérêts :** les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

### Références

- Palmer AM, (2010) The blood-brain barrier. *Neurobiol Dis* 37: 1–2
- Oldendorf WH, Davson H, (1967) Brain extracellular space and the sink action of cerebrospinal fluid. Measurement of rabbit brain extracellular space using sucrose labeled with carbon 14. *Arch Neurol* 17: 196–205
- Bradbury MW, (2000) Hugh Davson--his contribution to the physiology of the cerebrospinal fluid and blood-brain barrier. *Cell Mol Neurobiol* 20: 7–11
- Bingen E, Bourillon A, Clavaud R, Geslin P, Gicquel B, Guerin N, Livartowski A, Nassif X, Reinert P, Riou JY, Saliou P, (1996) Méningites bactériennes : stratégies de traitement et de prévention. *Inserm ; p167 (Les Éditions Inserm)*
- Raper D, Louveau A, Kipnis J, (2016) How do meningeal lymphatic vessels drain the CNS? *Trends Neurosci* 39: 581
- Abbott NJ, Patabendige AAK, Dolman DEM, Yusof SR, Begley DJ, (2010) Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiol Dis* 37: 13–25
- Pardridge WM, (2012) Drug transport across the blood-brain barrier. *J Cereb Blood Flow Metab* 32: 1959–1972
- Obermeier B, Daneman R, Ransohoff RM, (2013) Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier. *Nat Med* 19: 1584–1596
- Al-Obaidi MMJ, Desa MNM, (2018) Mechanisms of blood brain barrier disruption by different types of bacteria, and bacterial-host interactions facilitate the bacterial pathogen invading the brain. *Cell Mol Neurobiol* 38: 1349–1368
- Di Paolo A, Gori G, Tascini C, Danesi R, Del Tacca M, (2013) Clinical pharmacokinetics of antibacterials in cerebrospinal fluid. *Clin Pharmacokinet* 52: 511–542
- Lutsar I, Friedland IR, (2000) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cephalosporins in cerebrospinal fluid. *Clin Pharmacokinet* 39: 335–343
- Tattevin P, Solomon T, Brouwer MC, (2019) Understanding central nervous system efficacy of antimicrobials. *Intensive Care Med* 45: 93–96
- Nau R, Sorgel F, Eiffert H, (2010) Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections. *Clin Microbiol Rev* 23: 858–883
- Liu X, Van Natta K, Yeo H, Vilenski O, Weller PE, Worboys PD, Monshouwer M, (2009) Unbound drug concentration in brain homogenate and cerebral spinal fluid at steady state as a surrogate for unbound concentration in brain interstitial fluid. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem* 37: 787–793
- Schievink HI, Mattie H, Thomeer RT, Van Strijen E, (1993) The passage of cloxacillin into cerebrospinal fluid in the absence of meningitis. *Br J Clin Pharmacol* 36: 57–60
- Grégoire M, Gaborit B, Deschanvres C, Lecomte R, Deslandes G, Dailly E, Ambrosi X, Bellouard R, Asseray N, Lakhil K, Boutoille D, (2019) High-dosage cefazolin achieves sufficient cerebrospinal diffusion to treat an external ventricular drainage-related *Staphylococcus aureus* ventriculitis. *Antimicrob Agents Chemother* 63(2): 1–3

#### Points clés à retenir

- La diffusion des antibiotiques dans le liquide cérébrospinal dépend de plusieurs facteurs : la taille de la molécule, sa lipophilie, la liaison aux protéines plasmatiques et l'intégrité des barrières hématoencéphalique et hémato-méningée.
- Les phénomènes d'inflammation méningée observés dans les méningites bactériennes augmentent la perméabilité des barrières et facilitent la diffusion des agents antibiotiques.
- Les molécules diffusant le mieux dans le LCS sont les fluoroquinolones, le linézolide, l'association triméthoprimé-sulfaméthoxazole, la rifampicine et la fosfomycine.
- Les bêta-lactamines présentent une diffusion assez faible, mais qui augmente fortement en cas d'inflammation méningée.

17. Zhang Y, Zhang J, Chen Y, Yu J, Cao G, Wu X, Chen M, Wu J, Zhao X, (2017) Evaluation of meropenem penetration into cerebrospinal fluid in patients with meningitis after neurosurgery. *World Neurosurg* 98: 525–531
18. Blassmann U, Roehr AC, Frey OR, Vetter-Kerkhoff C, Thon N, Hope W, Briegel J, Hüge V, (2016) Cerebrospinal fluid penetration of meropenem in neurocritical care patients with proven or suspected ventriculitis: a prospective observational study. *Crit Care Lond Engl* 20: 343
19. Bakken JS, Bruun JN, Gaustad P, Tasker TC, (1986) Penetration of amoxicillin and potassium clavulanate into the cerebrospinal fluid of patients with inflamed meninges. *Antimicrob Agents Chemother* 30: 481–484
20. Dickinson GM, Droller DG, Greenman RL, Hoffman TA, (1981) Clinical evaluation of piperacillin with observations on penetrability into cerebrospinal fluid. *Antimicrob Agents Chemother* 20: 481–486
21. Nau R, Kinzig-Schippers M, Sörgel F, Schinschke S, Rössing R, Müller C, Kolenda H, Prange HW, (1997) Kinetics of piperacillin and tazobactam in ventricular cerebrospinal fluid of hydrocephalic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 41: 987–991
22. Sáez-Llorens X, Castaño E, García R, Báez C, Pérez M, Tejeira F, McCracken GH Jr, (1995) Prospective randomized comparison of cefepime and cefotaxime for treatment of bacterial meningitis in infants and children. *Antimicrob Agents Chemother* 39: 937–940
23. Wong VK, Wright HT, Ross LA, Mason WH, Inderlied CB, Kim KS, (1991) Imipenem/cilastatin treatment of bacterial meningitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 10: 122–125
24. Kong L, Xu H, Wu C, Zhao X, Wu X, (2018) Pharmacokinetics of imipenem in plasma and cerebrospinal fluid in patients with intracerebral hemorrhage. *Eur J Clin Pharmacol* 74: 1193–1195
25. Azanza JR, Sádaba B, Reis J, (2017) Dalbavancin: pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 35: 22–27
26. Tsimogianni A, Alexandropoulos P, Chantziara V, Vassi A, Micha G, Lagiou F, Chinou E, Michaloudis G, Georgiou S, (2017) Intrathecal or intraventricular administration of colistin, vancomycin and amikacin for central nervous system infections in neurosurgical patients in an intensive care unit. *Int J Antimicrob Agents* 49: 389–390
27. Beer R, Engelhardt KW, Pfausler B, Broessner G, Helbok R, Lackner P, Brenneis C, Kaehler ST, Georgopoulos A, Schmutzhard E, (2007) Pharmacokinetics of intravenous linezolid in cerebrospinal fluid and plasma in neuro-intensive care patients with staphylococcal ventriculitis associated with external ventricular drains. *Antimicrob Agents Chemother* 51: 379–382
28. Scotton PG, Pea F, Giobbia M, Baraldo M, Vaglia A, Furlanut M, (2001) Cerebrospinal fluid penetration of levofloxacin in patients with spontaneous acute bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 33: e109–e111
29. Luque S, Grau S, Alvarez-Lerma F, Ferrández O, Campillo N, Horcajada JP, Basas M, Lipman J, Roberts JA, (2014) Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of linezolid in neurosurgical critically ill patients with proven or suspected central nervous system infections. *Int J Antimicrob Agents* 44: 409–415
30. Pea F, Viale P, Cojutti P, Del Pin B, Zamparini E, Furlanut M, (2012) Therapeutic drug monitoring may improve safety outcomes of long-term treatment with linezolid in adult patients. *J Antimicrob Chemother* 67: 2034–2042
31. Safdar N, Andes D, Craig WA, (2004) In vivo pharmacodynamic activity of daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 48: 63–68
32. Tang Y, Kong L, Wu C, Zhang X, Lu G, Wu X, (2017) Pharmacokinetics of linezolid in plasma and cerebrospinal fluid in patients with cerebral hemorrhage post-surgical intervention. *Eur J Clin Pharmacol* 73: 919–921
33. Tsuji Y, Hiraki Y, Matsumoto K, Mizoguchi A, Sadoh S, Kobayashi T, Takemura Y, Sakamoto S, Morita K, Kamimura H, Karube Y, (2011) Pharmacokinetics and protein binding of linezolid in cerebrospinal fluid and serum in a case of post-neurosurgical bacterial meningitis. *Scand J Infect Dis* 43: 982–985
34. Piva S, Di Paolo A, Galeotti L, Ceccherini F, Cordoni F, Signorini L, Togni T, De Nicolò A, Rasulo FA, Fagoni N, Latronico N, D'Avolio A, (2019) Daptomycin plasma and CSF levels in patients with healthcare-associated meningitis. *Neurocrit Care* 31: 116–124
35. Riser MS, Bland CM, Rudisill CN, Bookstaver PB, (2010) Cerebrospinal fluid penetration of high-dose daptomycin in suspected *Staphylococcus aureus* meningitis. *Ann Pharmacother* 44: 1832–1835
36. Pfausler B, Spiss H, Dittrich P, Zeitlinger M, Schmutzhard E, Joukhadar C, (2004) Concentrations of fosfomycin in the cerebrospinal fluid of neuro-intensive care patients with ventriculostomy-associated ventriculitis. *J Antimicrob Chemother* 53: 848–852
37. Dudley MN, Levitz RE, Quintiliani R, Hickingbotham JM, Nightingale CH, (1984) Pharmacokinetics of trimethoprim and sulfamethoxazole in serum and cerebrospinal fluid of adult patients with normal meninges. *Antimicrob Agents Chemother* 26: 811–814
38. Levitz RE, Dudley MN, Quintiliani R, Mullany LD, Nightingale CH, (1984) Cerebrospinal fluid penetration of trimethoprim-sulphamethoxazole in two patients with Gram negative bacillary meningitis. *J Antimicrob Chemother* 13: 400–401
39. Markantonis SL, Markou N, Fousteri M, Sakellaridis N, Karatzas S, Alamanos I, Dimopoulou E, Baltopoulos G, (2009) Penetration of colistin into cerebrospinal fluid. *Antimicrob Agents Chemother* 53: 4907–4910
40. Rodvold KA, Gotfried MH, Cwik M, Korth-Bradley JM, Dukart G, Ellis-Grosse EJ, (2006) Serum, tissue and body fluid concentrations of tigecycline after a single 100 mg dose. *J Antimicrob Chemother* 58: 1221–1229
41. Yogev R, Kolling WM, Williams T, (1981) Pharmacokinetic comparison of intravenous and oral chloramphenicol in patients with *Haemophilus influenzae* meningitis. *Pediatrics* 67: 656–660
42. Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, Dahyot-Fizelier C, Dailly E, Gandia P, Goutelle S, Lefevre S, Mongardon N, Roger C, Scala-Bertola J, Lemaître F, Garnier M, (2019) Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients-guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société française de pharmacologie et thérapeutique — SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société française d'anesthésie et de réanimation — SFAR). *Crit Care Lond Engl* 23: 104
43. Mouton JW, Punt N, Vinks AA, (2007) Concentration–effect relationship of ceftazidime explains why the time above the MIC is 40 percent for a static effect in vivo. *Antimicrob Agents Chemother* 51: 3449–3451
44. Mouton JW, Muller AE, Canton R, Giske CG, Kahlmeter G, Turnidge J, (2017) MIC-based dose adjustment: facts and fables. *J Antimicrob Chemother* 73(3): 564–568
45. Goessens WH, Mouton JW, ten Kate MT, Bijl AJ, Ott A, Bakker-Woudenberg IA, (2007) Role of ceftazidime dose regimen on the selection of resistant *Enterobacter cloacae* in the intestinal flora of rats treated for an experimental pulmonary infection. *J Antimicrob Chemother* 59: 507–516
46. Le Turnier P, Grégoire M, Garot D, Guimard T, Duval X, Bernard L, Boutoille D, Dailly E, Navas D, Asseray N, (2019) CSF concentration of ceftriaxone following high-dose administration: pharmacological data from two French cohorts. *J Antimicrob Chemother* 74: 1753–1755
47. Lamoth F, Buclin T, Pascual A, Vora S, Bolay S, Decosterd LA, Calandra T, Marchetti O, (2010) High cefepime plasma concentrations and neurological toxicity in febrile neutropenic patients with mild impairment of renal function. *Antimicrob Agents Chemother* 54: 4360–4367

48. Huwyler T, Lenggenhager L, Abbas M, Ing Lorenzini K, Hughes S, Huttner B, Karmime A, Uçkay I, von Dach E, Lescuyer P, Harbarth S, Huttner A, (2017) Cefepime plasma concentrations and clinical toxicity: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 23: 454–459
49. Le Turnier P, Navas D, Garot D, Guimard T, Bernard L, Tattevin P, Vandamme YM, Hoff J, Chiffolleau A, Dary M, Leclair-Visonneau L, Grégoire M, Pere M, Boutoille D, Sébille V, Dailly E, Asseray N; High-dose ceftriaxone CNS infections Study Group, (2019) Tolerability of high-dose ceftriaxone in central nervous system infections: a prospective multicentre cohort study. *J Antimicrob Chemother* 74: 1078–1085
50. Manduru M, Mihm LB, White RL, Friedrich LV, Flume PA, Bosso JA, (1997) In vitro pharmacodynamics of ceftazidime against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients. *Antimicrob Agents Chemother* 41: 2053–2056
51. Beumier M, Casu GS, Hites M, Wolff F, Cotton F, Vincent JL, Jacobs F, Taccone FS, (2015) Elevated  $\beta$ -lactam concentrations associated with neurological deterioration in ICU septic patients. *Minerva Anestesiol* 81: 497–506
52. Gaillard JL, Silly C, Le Masne A, Mahut B, Lacaille F, Cheron G, Abadie V, Hubert P, Matha V, Coustere C, (1995) Cerebrospinal fluid penetration of amikacin in children with community-acquired bacterial meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 39: 253–255
53. Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable [Internet]. [Cited 2019 May 7]. Available from: [https://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/3e0d2264e2921c8465d9ad6464e12660.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3e0d2264e2921c8465d9ad6464e12660.pdf)
54. Moore RD, Lietman PS, Smith CR, (1987) Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 155: 93–99
55. Khan SA, Waqas M, Siddiqui UT, Shamim MS, Nathani KR, Jooma R, Mehmood F, (2017) Intrathecal and intraventricular antibiotics for postoperative Gram negative meningitis and ventriculitis. *Surg Neurol Int* 8: 226
56. Bergogne-Bérézin E, (2002) Clinical role of protein binding of quinolones. *Clin Pharmacokinet* 41: 741–750
57. Nau R, Schmidt T, Kaye K, Froula JL, Täuber MG, (1995) Quinolone antibiotics in therapy of experimental pneumococcal meningitis in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 39: 593–597
58. Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ, (1993) Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 1073–1081
59. Zelenitsky SA, Ariano RE, (2010) Support for higher ciprofloxacin AUC 24/MIC targets in treating Enterobacteriaceae bloodstream infection. *J Antimicrob Chemother* 65: 1725–1732
60. Ambrose PG, Grasela DM, Grasela TH, Passarell J, Mayer HB, Pierce PF, (2001) Pharmacodynamics of fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae* in patients with community-acquired respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 45: 2793–2797
61. Dykhuizen RS, Harvey G, Stephenson N, Nathwani D, Gould IM, (1995) Protein binding and serum bactericidal activities of vancomycin and teicoplanin. *Antimicrob Agents Chemother* 39: 1842–1847
62. Albanèse J, Léone M, Bruguierolle B, Ayem ML, Lacarelle B, Martin C, (2000) Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetics of vancomycin administered by continuous infusion to mechanically ventilated patients in an intensive care unit. *Antimicrob Agents Chemother* 44: 1356–1358
63. Paris MM, Hickey SM, Uscher MI, Shelton S, Olsen KD, McCracken GH, (1994) Effect of dexamethasone on therapy of experimental penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 38: 1320–1324
64. Bhavnani SM, Rubino CM, Ambrose PG, Drusano GL, (2010) Daptomycin exposure and the probability of elevations in the creatine phosphokinase level: data from a randomized trial of patients with bacteremia and endocarditis. *Clin Infect Dis* 50: 1568–1574
65. Vena A, Falcone M, Comandini E, Meledandri M, Novelli A, Campanile F, Stefani S, Venditti M, (2013) Daptomycin plus trimethoprim-sulfamethoxazole combination therapy in post-neurosurgical meningitis caused by linezolid-resistant *Staphylococcus epidermidis*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 76: 99–102
66. Denetclaw TH, Suehiro I, Wang PK, Tolliver GL, (2014) Successful treatment of ventriculostomy-associated meningitis caused by multidrug resistant coagulase-negative *Staphylococcus epidermidis* using low-volume intrathecal daptomycin and loading strategy. *Ann Pharmacother* 48: 1376–1379
67. Suivi thérapeutique pharmacologique de la rifampicine dans les infections ostéoarticulaires [Internet]. [cited 2019 May 9]. Available from: [http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/JNI/JNI14/2014-JNI-RIF-et-IOA\\_dupouey.pdf](http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/JNI/JNI14/2014-JNI-RIF-et-IOA_dupouey.pdf)
68. Brown GR, (2014) Cotrimoxazole — optimal dosing in the critically ill. *Ann Intensive Care* 4: 13
69. Chusri S, Sakarunchai I, Kositpantawong N, Panthuwong S, Santimaleworagun W, Pattharachayakul S, Singkhamanan K, Doi Y, (2018) Outcomes of adjunctive therapy with intrathecal or intraventricular administration of colistin for post-neurosurgical meningitis and ventriculitis due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents* 51: 646–650
70. Bargiacchi O, De Rosa FG, (2016) Intrathecal or intraventricular colistin: a review. *Infez Med* 24: 3–11
71. Karlsson M, Hammers-Berggren S, Lindquist L, Stiernstedt G, Svenungsson B, (1994) Comparison of intravenous penicillin G and oral doxycycline for treatment of Lyme neuroborreliosis. *Neurology* 44: 1203–1207
72. Myrianthefs P, Markantonis SL, Vlachos K, Anagnostaki M, Boutzouka E, Panidis D, Baltopoulos G, (2006) Serum and cerebrospinal fluid concentrations of linezolid in neurosurgical patients. *Antimicrob Agents Chemother* 50: 3971–3976
73. Villani P, Regazzi MB, Marubbi F, Viale P, Pagani L, Cristini F, Cadeo B, Carosi G, Bergomi R, (2002) Cerebrospinal fluid linezolid concentrations in postneurosurgical central nervous system infections. *Antimicrob Agents Chemother* 46: 936–937
74. Wolff M, Boutron L, Singlas E, Clair B, Decazes JM, Regnier B, (1987) Penetration of ciprofloxacin into cerebrospinal fluid of patients with bacterial meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 31: 899–902
75. Nau R, Prange HW, Martell J, Sharifi S, Kolenda H, Bircher J, (1990) Penetration of ciprofloxacin into the cerebrospinal fluid of patients with uninflamed meninges. *J Antimicrob Chemother* 25: 965–973
76. Lipman J, Allworth A, Wallis SC, (2000) Cerebrospinal fluid penetration of high doses of intravenous ciprofloxacin in meningitis. *Clin Infect Dis* 31: 1131–1133
77. Ishikawa M, Yamazaki S, Suzuki T, Uchida M, Iwadata Y, Ishii I, (2019) Correlation between vancomycin penetration into cerebrospinal fluid and protein concentration in cerebrospinal fluid/serum albumin ratio. *J Infect Chemother* 25: 124–128
78. Cai Y, Zhou L, Wang H, Zhang L, Wang J, Zhang K, (2018) Comparison of vancomycin penetration into cerebrospinal fluid in postoperative intracranial infection and community-acquired meningitis patients. *J Clin Pharm Ther* 44(2): 216–219
79. Beach JE, Perrott J, Turgeon RD, Ensom MHH, (2017) Penetration of vancomycin into the cerebrospinal fluid: a systematic review. *Clin Pharmacokinet* 56: 1479–1490