

Abcès du cerveau: le point de vue « infectieux »

M. Wolff

Hôpital Bichat-Claude Bernard,
UFR Paris Diderot, Paris 7.



Le connu et les nouveautés

- ❑ Epidémiologie bactérienne: faits et tendances
- ❑ Diagnostic microbiologique: du classique aux techniques modernes
- ❑ Le traitement antibiotique: comment, combien de temps?

Clinical characteristics and outcome of brain abscess

Brouwer MC et al. Neurology 2014

Systematic review and meta-analysis

- 123 études, 9699 patients entre 1935 et 2012
- Age moyen: 34 ans, ratio H/F: 2,4
- Culture bactérienne: 6663, positive: 4543 (68%), 5894 micro-organismes
- 2 bactéries prédominantes
 - Streptocoques: 34%
 - Staphylocoques: 18%

Un mot de clinique

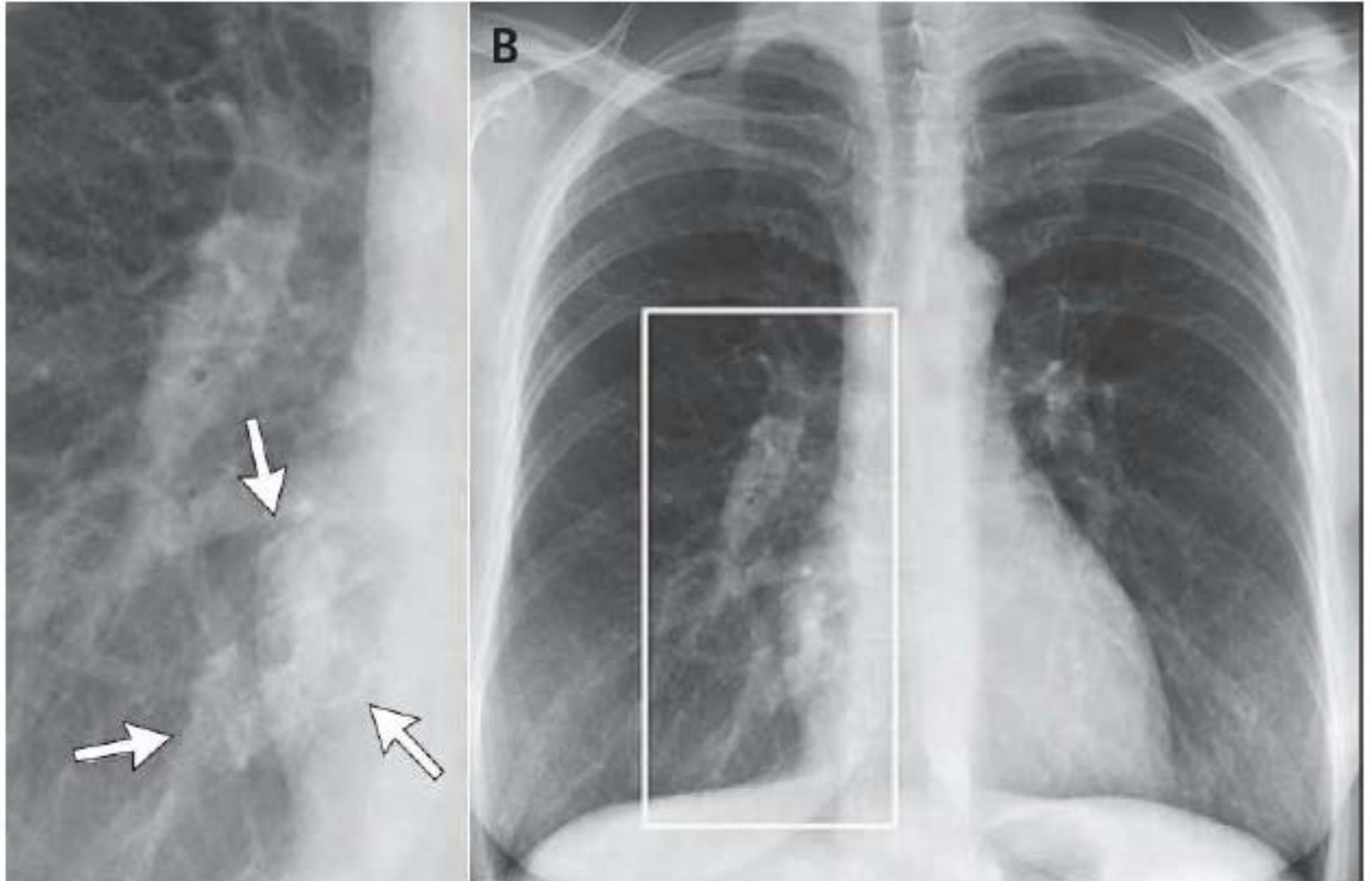
Signes, anomalies	Pourcentage
Durée moyenne des symptômes	8,3 jours
Fièvre	53 (IC 95% 52–55)
Fièvre + céphalées + signes de localisation	20
Hyperleucocytose	60
CRP augmentée	60
Hémocultures positives	28
Cultures LCR positives	24

Portes d'entrée

Portes d'entrées	n/n	%
Otite/mastoidite	2754/8727	32
Sinusite	660/6999	10
Dentaire	178/3721	5
Posttraumatique	950/6858	14
Postopératoire	469/5421	9
Cardiaque	911/6841	13*
Pulmonaire	403/4909	8
Hématogène	384/3025	13**

* Cardiopathies congénitales + endocardites; ** source inconnue

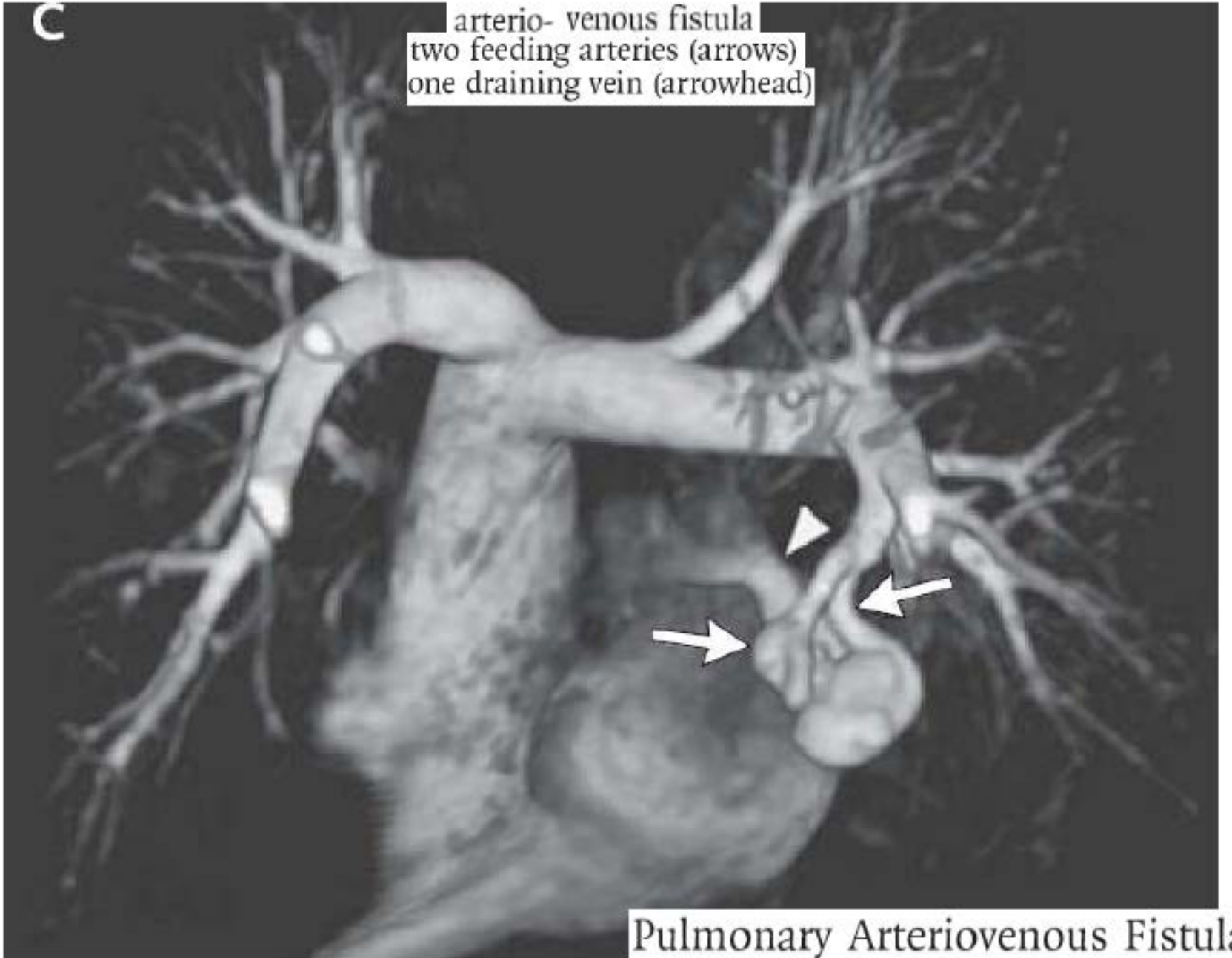
Rendu-Osler_r



tubular opacity in the right lower pulmonary lobe

C

arterio- venous fistula
two feeding arteries (arrows)
one draining vein (arrowhead)



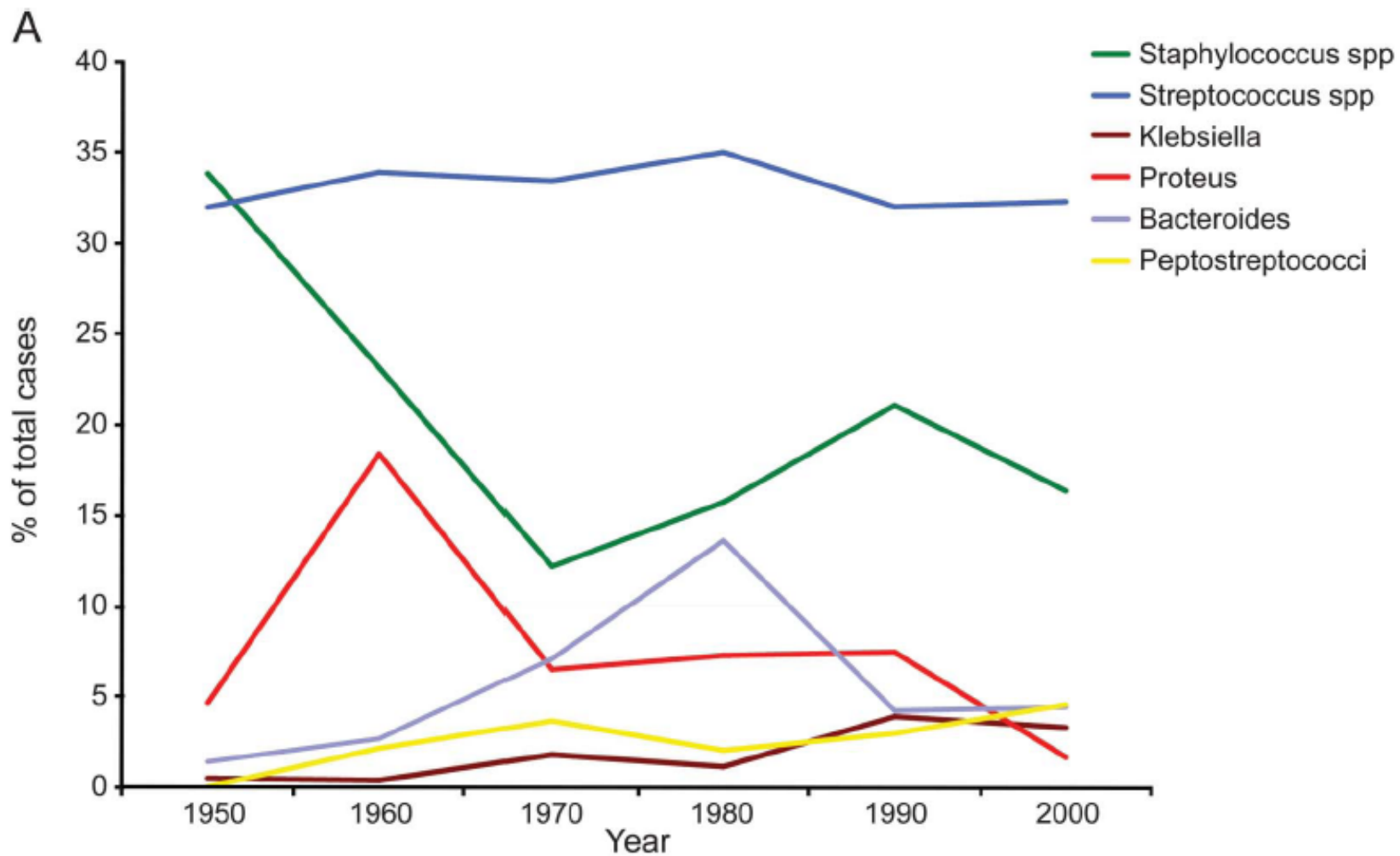
Pulmonary Arteriovenous Fistula

Principaux micro-organismes

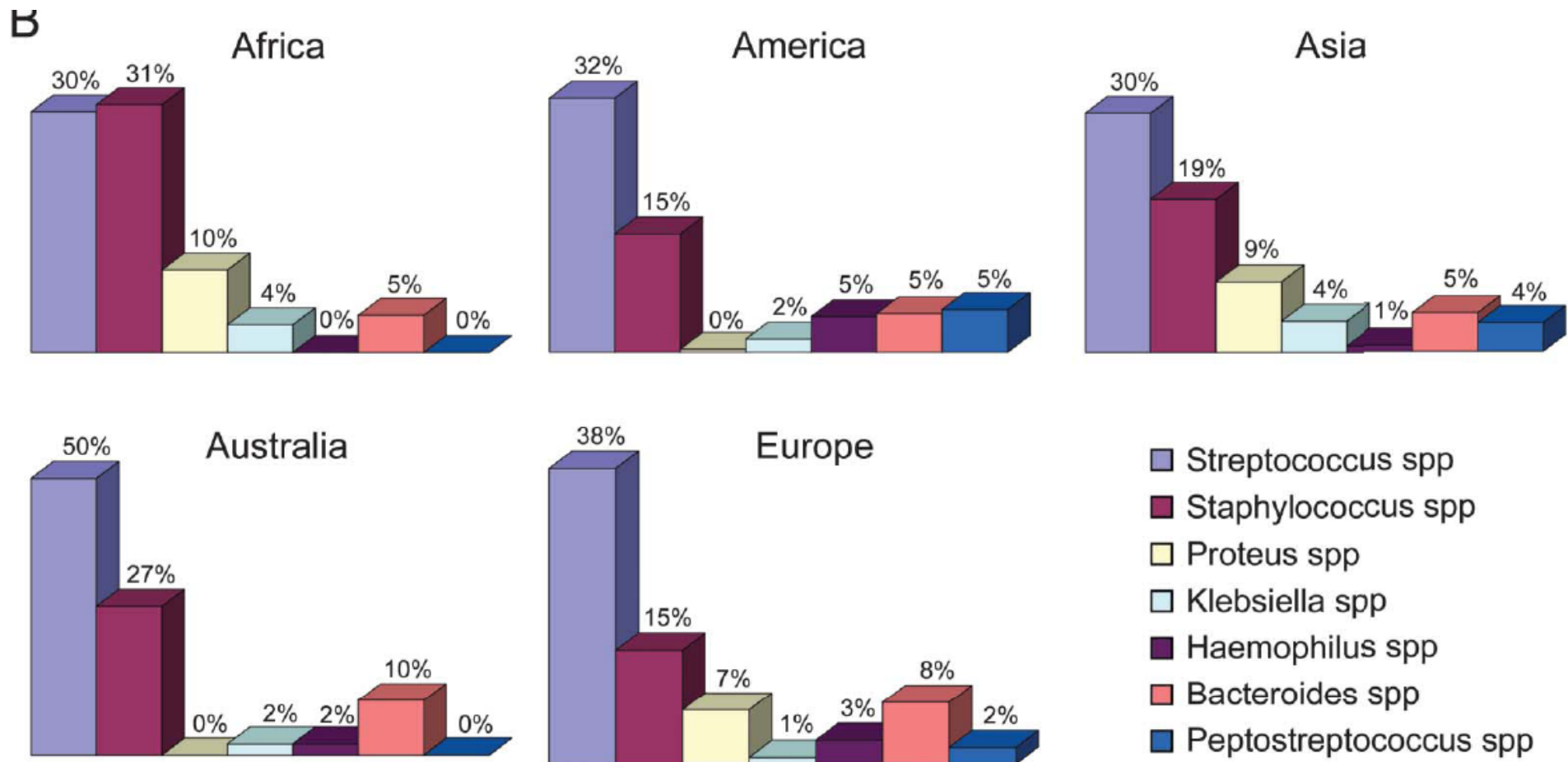
Microorganismes	n	%
Streptocoques	2000	34
Staphylocoques	1076	18
Entérobactéries	861	15
Anaérobies	654	11
<i>P. aeruginosa</i>	122	2
<i>Haemophilus</i> sp	124	2
<i>Nocardia</i> sp	57	1
<i>Actinomyces</i>	48	0,1
Champignons	83	1

Polymicrobiens: 903: 23%

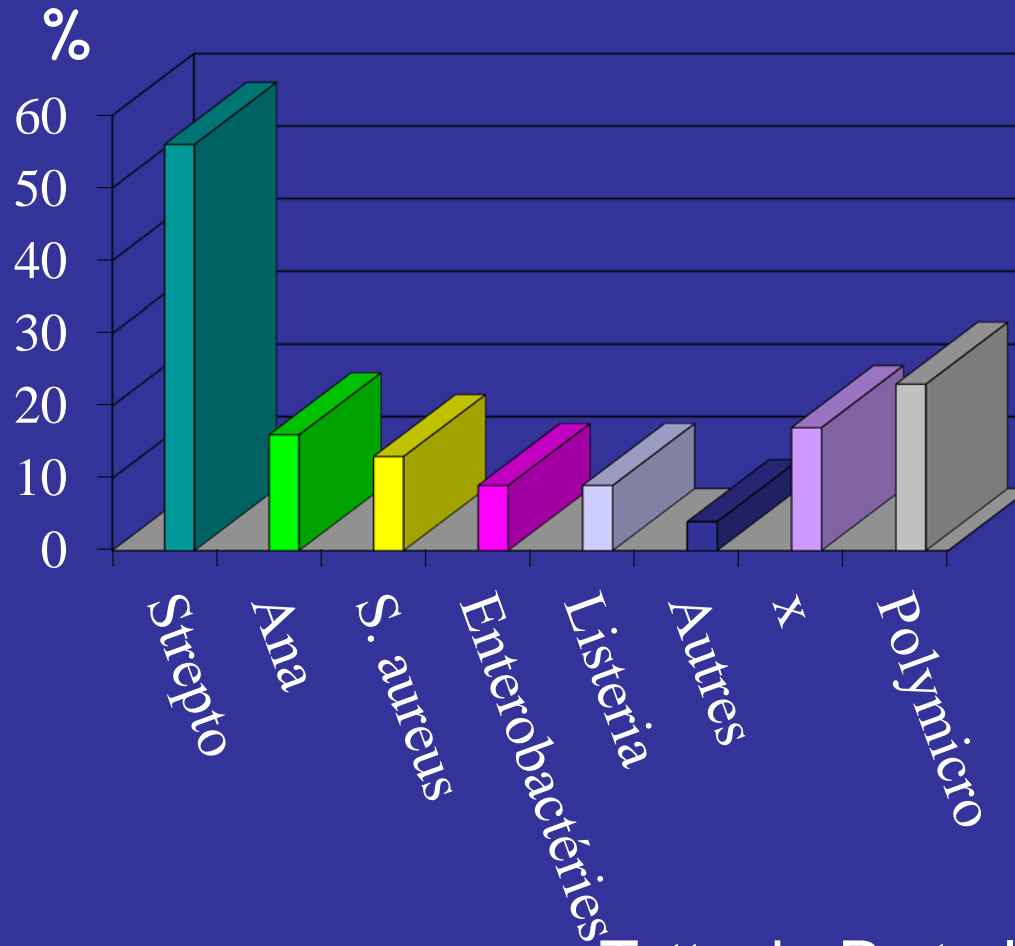
Figure 1 Distribution of causative microorganisms through time and per continent



Selon les continents



Abcès du cerveau en réanimation: n=94



Anaérobies non streptocoques

Bactéries	n
<i>Bacteroides</i> sp	5
<i>Actinomyces</i> sp	4
<i>Fusobacterium</i> sp	4

Tattevin P et al. Am J Med 2003

Bactéries: 163 patients

Streptocoques	58 (35,5%)
<i>S. milleri</i>	34
<i>S. aureus</i>	27 (17,5%)
Entérobactéries	16 (10 %)
<i>Haemophilus</i> spp	11 (7%)
Anaérobies	21 (14%)
Non identifiée	44 (27%)

Microorganismes et site primaire

Sites	Microorganismes
Sinus/dents	Strepto, anaérobies (dont <i>Actinomycete</i> sp)
Oreilles	Strepto, anaérobies , enterobactéries, <i>P. aeruginosa</i>
Post-traumatiques	<i>S. aureus</i> , streptocoques
Post-opératoires	<i>S. aureus</i> , SCN, entérobactéries
Cryptogénétiques, métastatiques	Streptocoques, <i>S. aureus</i>

Diagnostic microbiologique

1. Ponction si possible avant antibiothérapie
2. Optimisation transport et mise en culture (anaérobies)
3. Recours éventuel aux techniques de biologie moléculaire (cultures négatives dans 10-60% des cas: antibiothérapie préalable, non identification d'anaérobies, insuffisance des techniques conventionnelles)
4. Rôle du MALDI-TOF: amélioration/validation bases



Biologie moléculaire

Tableau 4 Diagnostic microbiologique : comparaison des méthodes classiques et moléculaires.

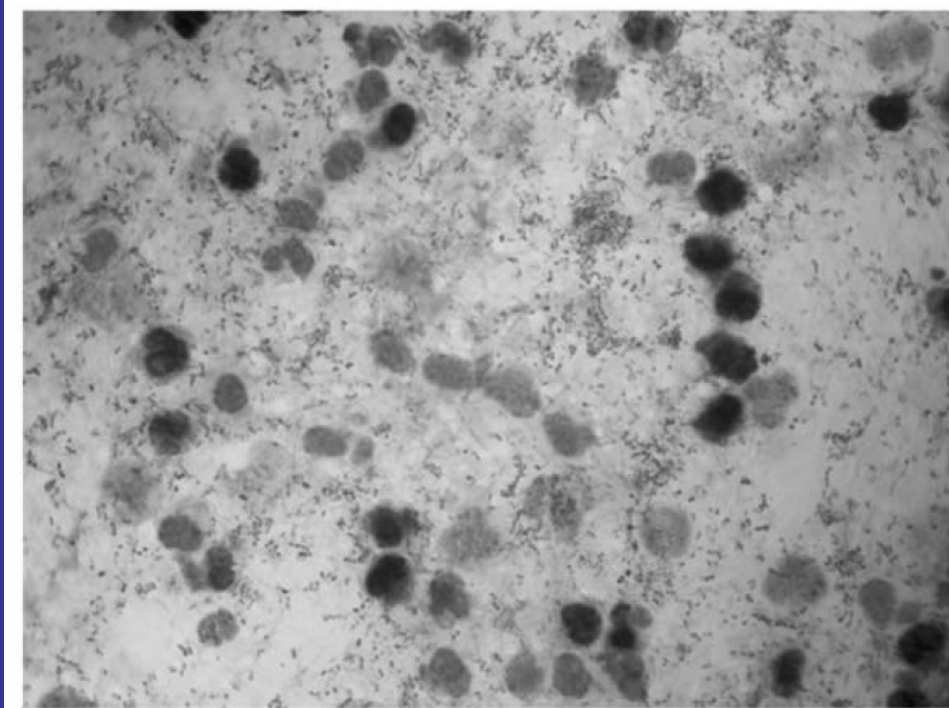
Microbiological diagnosis: comparison of standard versus molecular biology methods.

Nombre de prélèvements	Cultures standards	PCR diagnostique	Référence
15	10+	10+	[31] Tsai 2004
	5-	5-	
12	6+	6+	[32] Kupila 2003
	3+	3-	
	2-	2+	
26	23+	Non réalisée	de Lastours et al.. ICAAC 2006
	3-	3+	

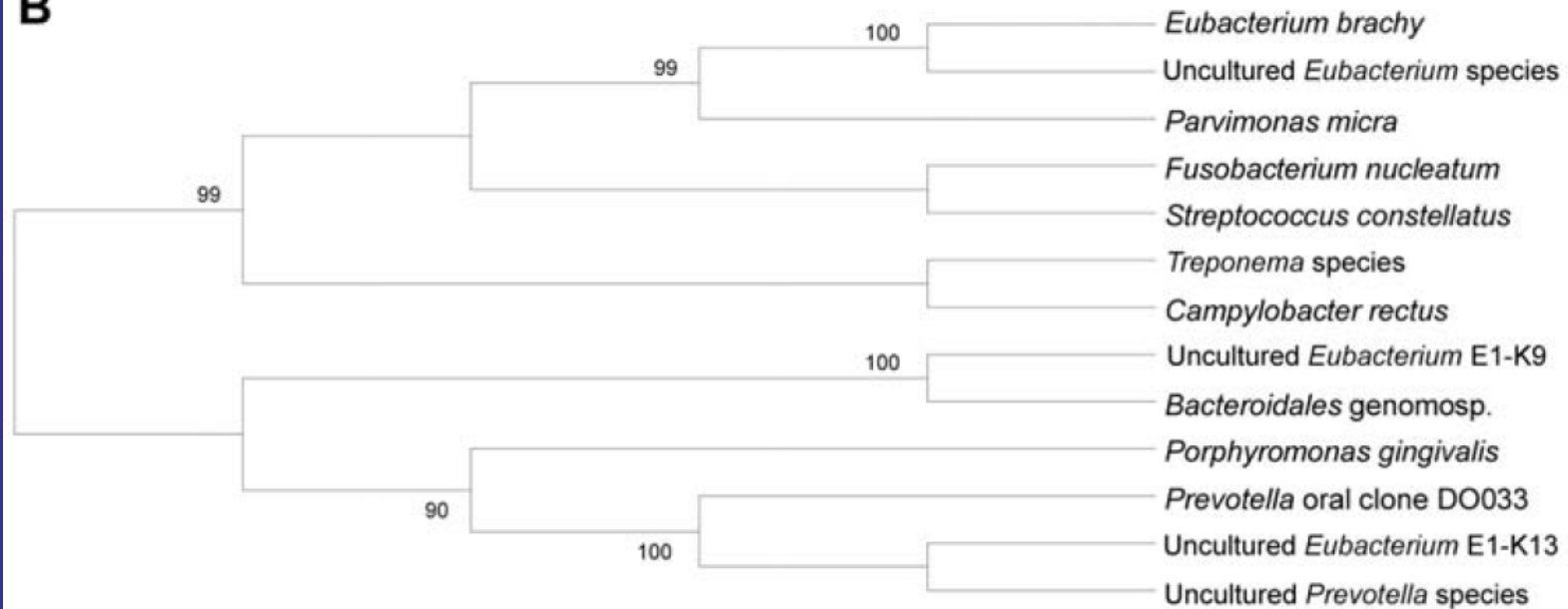
The Expansion of the Microbiological Spectrum of Brain Abscesses with Use of Multiple 16S Ribosomal DNA Sequencing

Mouhamad Al Masalma

Results. The obtained cultures identified significantly fewer types of bacteria (22 strains) than did molecular testing (72 strains; $P = .017$, by analysis of variance test). We found that a patient could exhibit as many as 16 different bacterial species in a single abscess. The obtained cultures identified 14 different species already known to cause cerebral abscess. Single sequencing performed poorly, whereas multiple sequencing identified 49 species, of which 27 had not been previously reported in brain abscess investigations and 15 were completely unknown. Interestingly, we observed 2 patients who harbored *Mycoplasma hominis* (an emerging pathogen in this situation) and 3 patients who harbored *Mycoplasma faucium*, which, to our knowledge, has never been reported in literature.



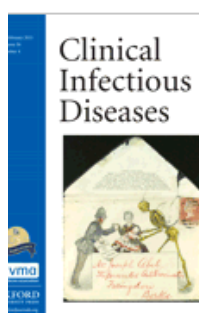
B



Metagenomic Analysis of Brain Abscesses Identifies Specific Bacterial Associations

2012;54:202–10

Mouhamad Al Masalma,^{1,2} Michel Lonjon,³ Hervé Richet,^{1,2} Henry Dufour,⁴ Pierre-Hugues Roche,⁵ Michel Drancourt,^{1,2}
Didier Raoult,^{1,2} and Pierre-Edouard Fournier^{1,2}



51 patients ont eu une ponction aspiration

- 80 bactéries détectées avec 19 infections poly-microbiennes
- Discrimination des populations bactériennes en fonction de l'origine de l'infection et de la situation clinique
- 44/80 bactéries jamais isolées du cerveau dont 22 jamais cultivées (bouche ou sinus)
- Conséquences sur les stratégies thérapeutiques?

Table 1. Sequence of Primers Used for Polymerase Chain Reaction and Sequencing

Target, Primer, or Probe Name	Sequence (5' → 3')
16S rDNA gene amplification and sequencing	
fd1	AGA GTT TGA TCC TGG CTC AG
rp2	ACG GCT ACC TTG TTA CGA CTT
16S rDNA sequencing	
536r	GTA TTA CCG CCG CTG CTG
536f	CAG CAG CCG CCG TAA TAC
800f	TAG ATA TAC CCG GTT AG
800r	CTA CCA GGG TAT CTA AT
1050r	CAC GAG CTG ACG ACA
1050f	5'-TGT CGT CAG CTC GTG
Insert amplification	
M13d	CAG GAA ACA GCT ATG AC
M13r	GTA AAA CGA CGG CCA G
β-Globin gene amplification	
KM29	GGT TGG CCA ATC TAC TCC CAG G
RS42	GCT CAC TCA GTG TGG CAA AG
18S rDNA gene amplification and sequencing	
CUF	TCCGTAGGTGAACCTGCGG
CUR	GCTGCGTTCTTCATCGATGC

ED: Cocci +
Origine dentaire
Pas d'ATB avant
Culture: -
ARN 16 s
conventionnel:
plurimicrobien

C. rectus (1), *Treponema maltophilum* (1),
Bacteroides heparinolyticus (15),
Porphyromonas gingivalis (33),
Fusobacterium alocis (27),
F. nucleatum (9), *Eubacterium*
nodatum (4), *Campylobacter*
showae (2), uncultured BA27 (8)

ED: ND
Post opératoire
ATB avant
Culture -
ARN 16 s
conventionnel:
plurimicrobien

Clostridium clostridiforme (27), *Massilia*
timonae (15), uncultured BA28 (9),
Streptococcus parasanguinis (8),
Pseudomonas trivialis (10), *Micrococcus*
luteus (3), *Enhydrobacter aerosaccus* (1),
Petrobacter succinimandens (1),
uncultured BA29 (12), uncultured
BA30 (1), uncultured BA31 (13)

Bactéries et situation clinique

Situation clinique	Bactéries	p
Otite	Flore monomicrobienne <i>S. pneumoniae</i>	0.04 < 10 ⁻²
Sinus/dents	Flore plurimicrobienne*	< 10 ⁻²
Neurochirurgie	Entérobactéries	< 10 ⁻²
Immunodépression	<i>Toxoplasma gondii</i> <i>Nocardia</i> sp	< 10 ⁻²

* Streptocoques dont *intermedius*, *Prevotella*, Peptostreptocoques, *Fusobacterium* sp, anaérobies divers, staphylocoques, *Campylobacter* sp, *M. faucium*

Bactériologie des abcès / empyèmes post-opératoires

- *P. acnes*: 37 %
- *S. aureus*: 20 %
- Staphylocoques coagulase - : 17 %
- Entérobactéries: 15 %
- *P. aeruginosa* : 3%
- Streptocoques: 3 %
- Sans germes: 3 %

74 %

Antibiotiques et abcès du cerveau

1. Les molécules utilisées sont très actives in vitro (CMI basses)
2. Cette activité compense la diffusion plutôt médiocre des antibiotiques dans le parenchyme cérébral et le pus d'abcès (10-30%)
3. Les antibiotiques seront d'autant plus efficaces que l'inoculum bactérien est faible (petits abcès, gros abcès drainés)

Abcès du cerveau et antibiotiques

	Antibiotiques	QI : cerveau / pus
Streptocoques et anaérobies	Amox, CTX, CRO Métronidazole	+++
Staphylocoques	Cloxacilline Rif, FQ, LNZ	+ +++
Entérobactéries	CTX, CRO, FQ	+ à ++
<i>P. aeruginosa</i>	CAZ, penems, cipro	+ à ++
<i>Nocardia</i> sp	Penems, cotrimoxazole LNZ	+ à ++

Recommandations BSAC

Situations/portes d'entrée	Molécules
Sinus/dents	C3G* + métronidazole
Oreilles	Amox + métronidazole + ceftazidime ou gentamicine
Traumatisme pénétrant	Fluxocacilline ou C3G*
Métastatique cryptogénétique	G3G* +/- métronidazole

* Céfuroxime, céfotaxime, ceftriaxone

British J Neurosurg 2000; 14: 525

Consensus italien

Situations/portes d'entrée	Molécules
Sinus, oreilles, dents	CTX ou pip/taz + métronidazole
Métastatique cryptogénétique	CTX ou ampi/sulbactam + métronidazole
Traumatisme pénétrant	CTX + métronidazole+/- rifampicine
Post-opératoire	Vanco ou linezolide + rifampicine + méropéneme ou pip/Taz

Antibiothérapie: quelle durée ?

- Pas d'études randomisées: durée largement fondée sur des recommandations d'experts
- Durée totale: 4-6 semaines si chirurgie, 6-8 semaines si traitement médical seul, y compris abcès multiples dont > 1 non aspiré/excisé ^{1,2}
- Rôle des bio-marqueurs (CRP) mal défini (arrêt ATB si normalisation?)³
- Relai oral après > 3 semaines IV ? mal codifié: si évolution clinique favorable et molécules per os
- Peu de rôle de l'imagerie¹

¹BSAC 2000, ²Consensus italien 201, ³Jamjooon AB 2000

Abcès du cerveau chez les immunodéprimés

Microorganisme	Molécules	Diagnostic	Durée tt
<i>Nocardia</i> sp	TMP/SMZ, IMP, AMK	C,H, PCR	12 mois
<i>Aspergillus</i> sp	Voriconazole	D, C H, PCR	> 8 semaines
<i>Listeria</i> sp	Amox, TMP/SMZ	D, C, PCR	4-6 semaines
BK	Quadrithérapie	D, C, H, PCR	9-12mois
<i>T. gondii</i>	Pyr/sulfa/clinda	H, PCR	6-8 semaines

C: cultures, H: histologie, D: direct

Nocardia sp: sensibilité (%)

	CTX	IMP	AMK	LNZ	TMP/SMZ
<i>N. farcinica</i>	0	28-100	100	100	58-100
<i>N. cyriacigeorgica</i>	93	83-100	100	100	100
<i>N. nova</i> complex	82	98-100	100	100	100
<i>N. abscessus</i>	S	61-90	100	100	100
<i>N. brasiliensis</i>	10	90-100	100	100	83-100
<i>N. otitidiscaviarum</i>	R	75-100	100	100	100
<i>N. brevicatena/ paucivorans</i>	S	S/R	100	100	100
<i>N. pseudobrasiliensis</i>	78	0	50-100	100	50-94

Nocardiose cérébrale

Disseminated
nocardiosis *
Or
Central nervous
system
involvement *



**Multiple drug regimen
2-3 drugs**

-

TMP-SMX/amikacin/cefotaxime

TMP-SMX/amikacin/imipenem

Imipenem/amikacin

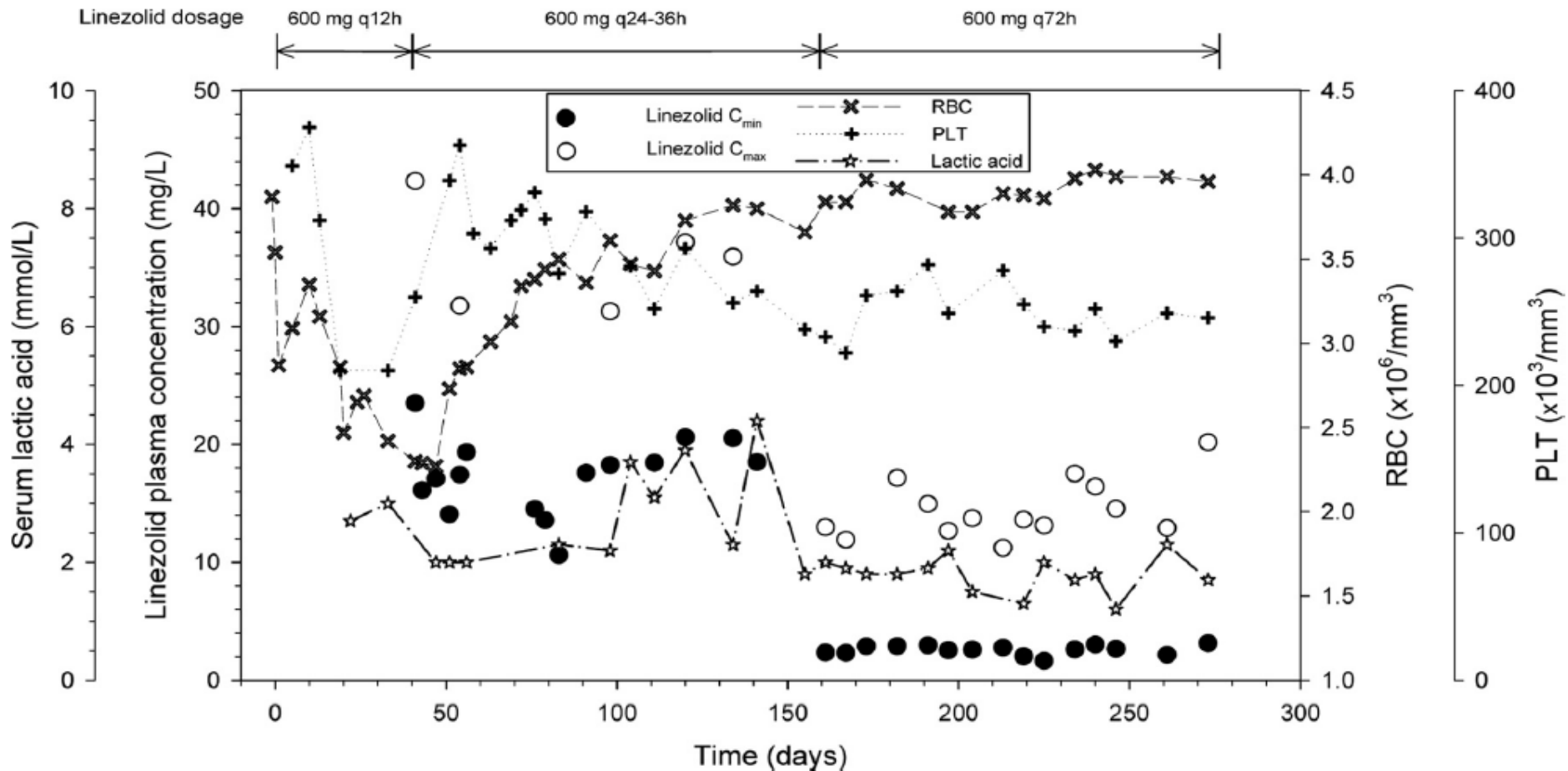
TMP-SMX/amikacin

TMP-SMX/imipenem

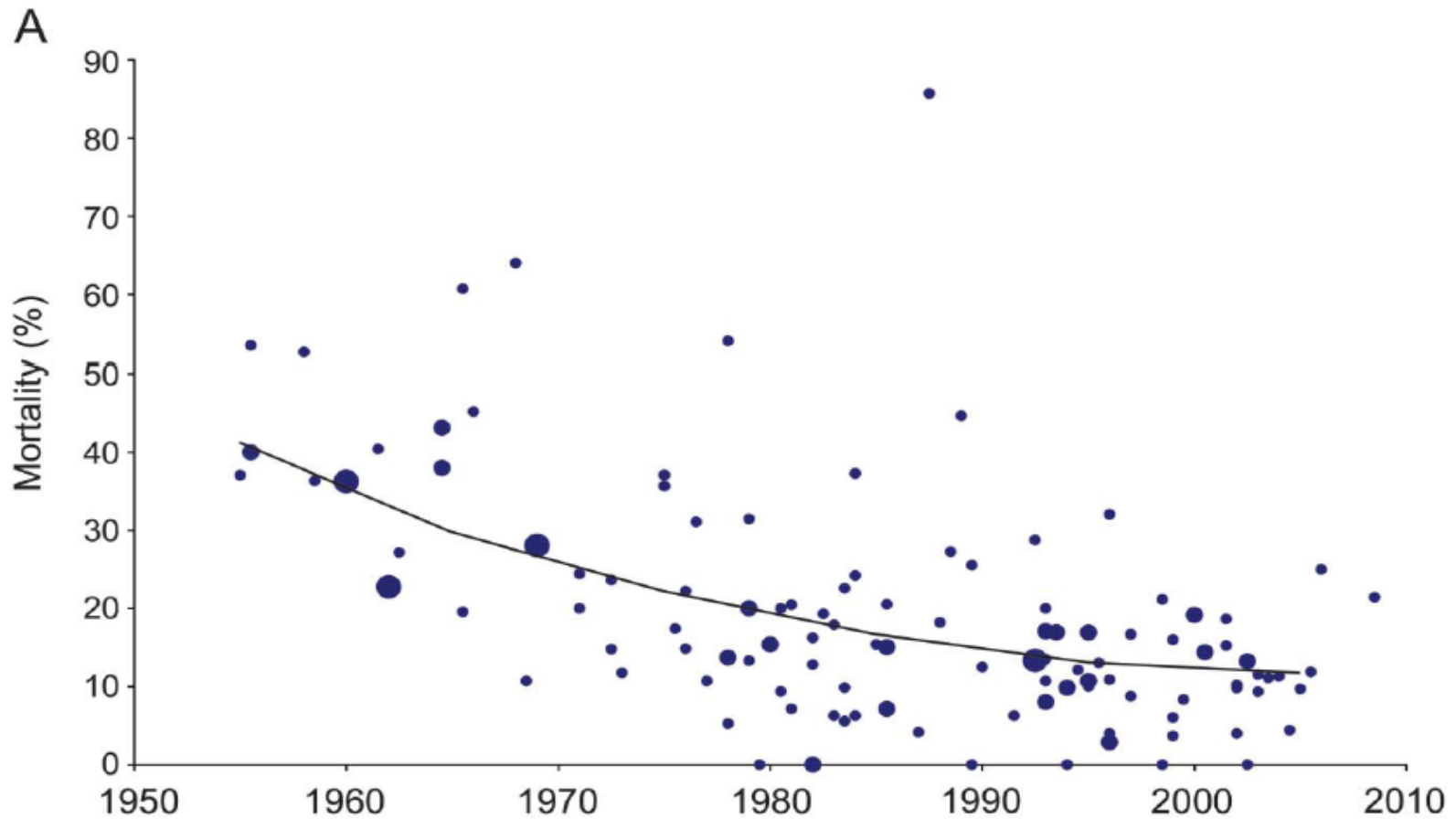
Successful Long-Term Treatment of Cerebral Nocardiosis with Unexpectedly Low Doses of Linezolid in an Immunocompromised Patient Receiving Complex Polytherapy

AAC 2012

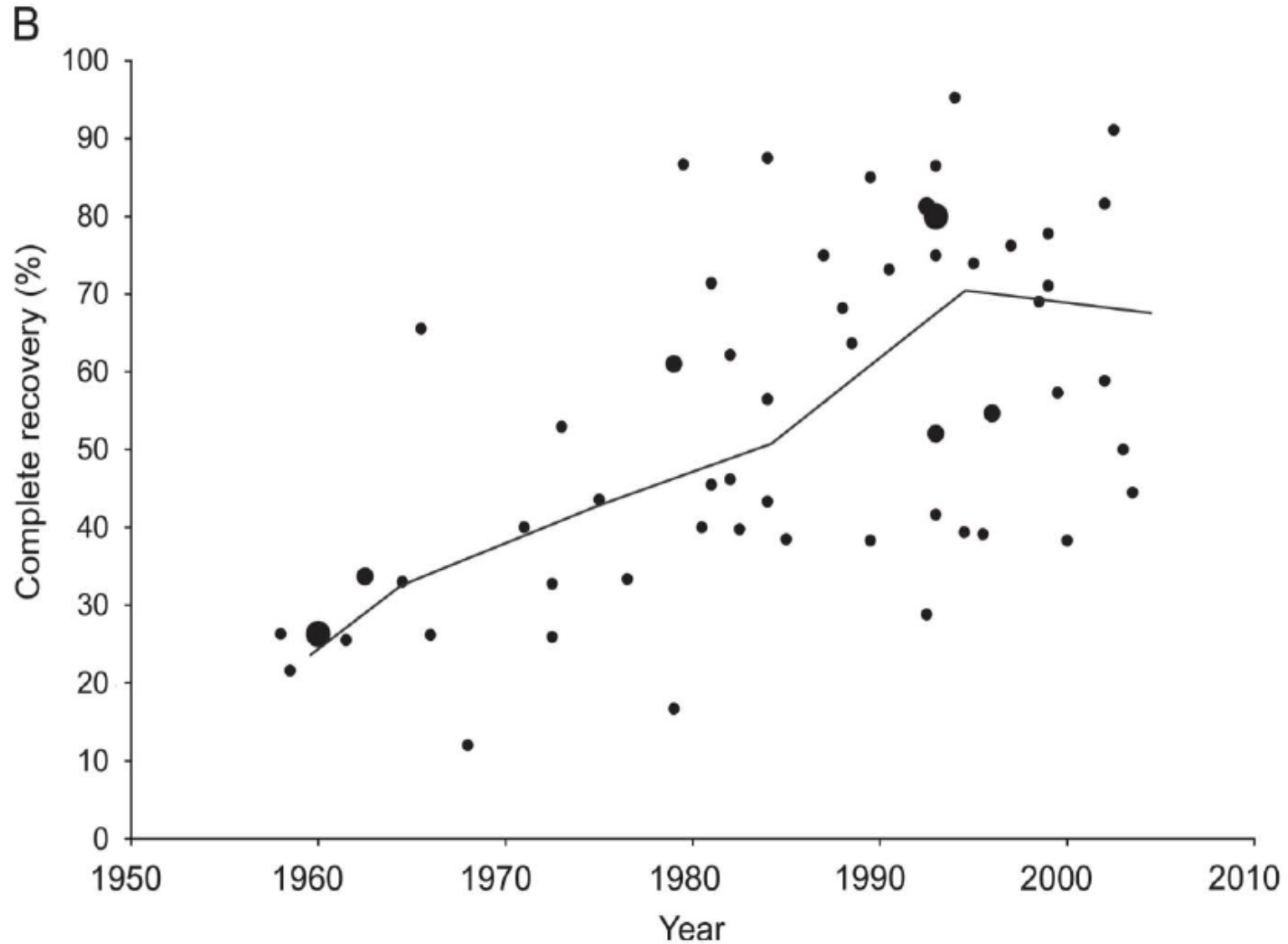
Federico Pea,^a Pieraioraio Coiutti,^a Alberto Paototto,^b Francesco Cristini,^c Mario Furlanut,^a and Pierluigi Viale^c



Abcès du cerveau: évolution de la mortalité



Abcès du cerveau: guérison complète



Une autre série

- 66 adultes (41 hommes, âge moyen 56 ans)
- Pas de facteurs prédisposants (terrain): 40
- Troubles de conscience: 33 dont 11 comateux
- Antibiotiques: céfotaxime + métronidazole (durées moyennes: 36-46 jours)
- Chirurgie: 53 (80%)
- Mortalité: 4,5%
- Pas de séquelles: 46%

Evolution dans le temps du pronostic: formes graves

	80-85 n=43	86-92 n=25	93-99 n=26	p
Dg précoce	1 (6)	4 (16)	17 (65)	0,05
GCS*	9 (7-12)	11 (8-14)	13 (9-15)	0,03
Tt médical seul	15 (35)	10 (40)	9 (35)	0,27
Décès	14 (33)	8 (32)	2 (8)	0,05

*Admission en réa.

Tattevin P *et al.* Am J Med 2003

Conclusion

1. Une épidémiologie microbienne toujours dominée par les streptocoques et les anaérobies
2. Certaines situations: staphylocoques, BGN, *Nocardia*, champignons
3. Biologie moléculaire: progrès dans la connaissance et confirmation de la diversité des bactéries en cause
4. Traitement initial guidé sur la porte d'entrée présumée
5. Durée non codifiée