



## Faculté de Médecine

### Département de Médecine

*Mémoire de fin d'études*

*Pour l'obtention du Diplôme  
De Médecine*

**Année Universitaire 2009-2010**

*Thème*

**Antibiothérapie et barrière hémato-encéphalique**

**Présenté par :**

**MERABET Med Kamel**

**BENZINEB Fayza**

**Encadré par :**

**Dr BENALLAL**

## REMERCIEMENTS

*Avant tout, nous remercions Dieu tout puissant pour nous avoir aidés à réaliser ce modeste travail.*

*Au niveau Du service de neurochirurgie nous tenons à remercier **médecin chef de service Docteur BENALLAL** pour avoir bien voulu encadré ce mémoire.*

*nous tenons donc à vous exprimer notre reconnaissance car vous n'avez pas hésité à vous rendre disponibles tout au long de notre stage.*

*nous tenons à vous remercier de l'accueil que vous nous avez réservés et du temps que vous nous avez consacré lors de notre stage au sein de votre service et de toutes les informations nécessaires à la réalisation de nos travaux et nous avoir fait découvrir toutes les responsabilités auxquelles sont confrontés les médecins.*

*Cette première expérience sera très importante pour notre carrière et les tâches auxquelles vous nous avez associés nous ont vraiment permis de consolider nos connaissances et d'en développer de nouvelles.*

*Nous tenons à exprimer notre reconnaissance envers **Dr BENALLAL** qui a eu la gentillesse de lire et corriger ce travail.*

*Nos remerciements vont aussi à tous les médecins assistants au niveau du service et à tous les médecins résidents .*

# SOMMAIRE

## I INTRODUCTION

## II RAPPEL ANATOMO-PHYSIOLOGIQUE DE LA BHE

## III RAPPEL ANATOMO-PHYSIOLOGIQUE DU LCR

Caractéristiques anatomiques du LCR

Mécanisme de formation du LCR

Caractéristiques physique et chimique du LCR

Circulation et Résorption du LCR

## IV ANTIBIOTHERAPIE DES AFFECTIONS DU SNC

Les méningites purulentes

Les méningites lymphocytaires

Les abcès cérébraux

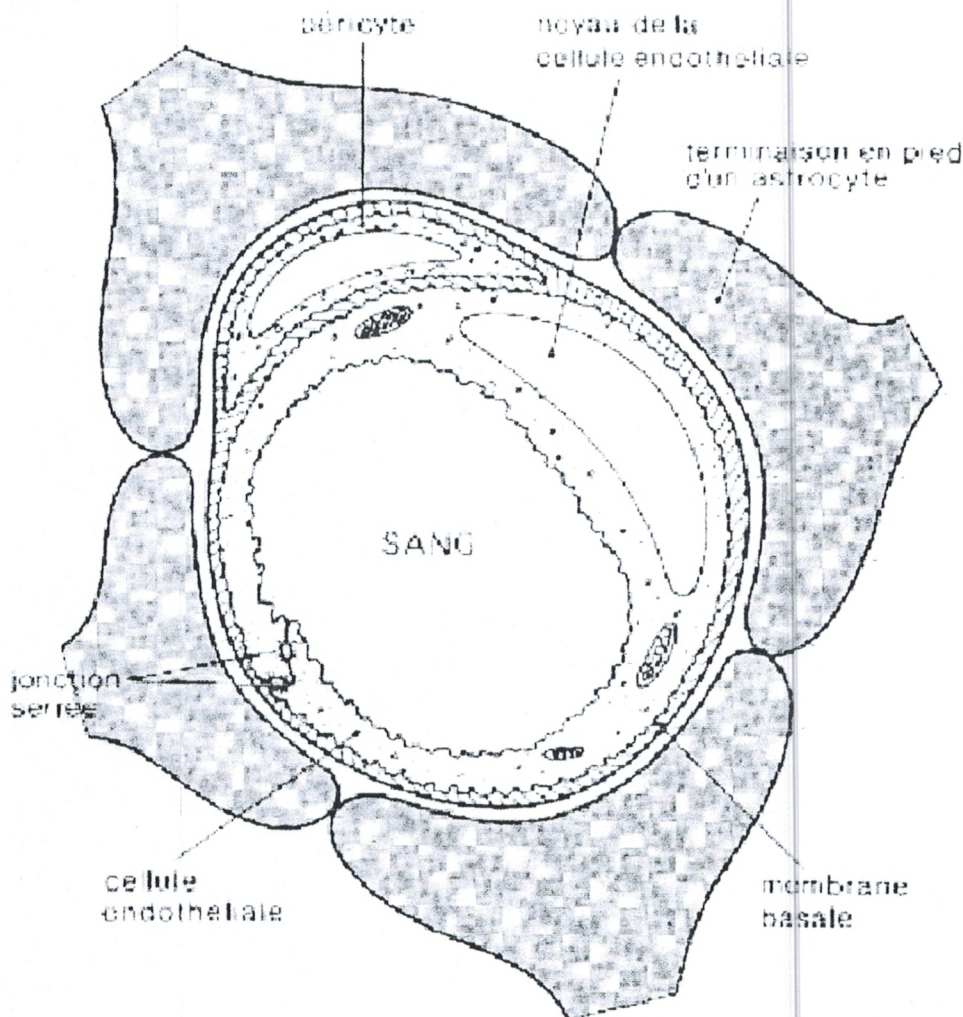
## V CONCLUSION

## I Introduction

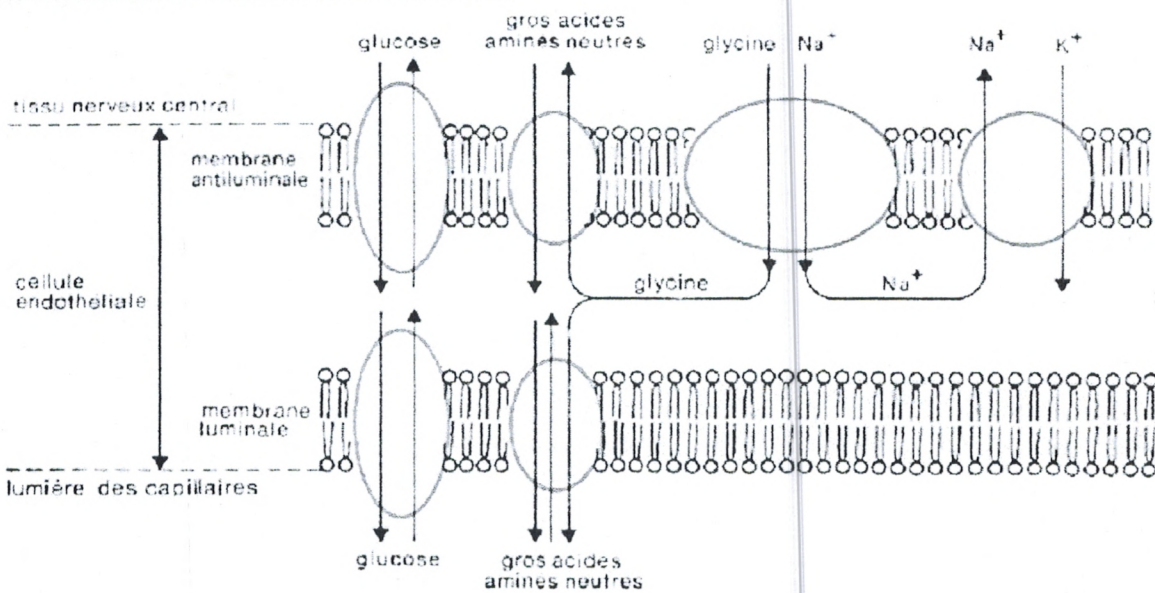
La prise en charge adéquate des affections du système nerveux central passe par la mise en route rapide d'une antibiothérapie adaptée. Les propriétés spécifiques du parenchyme cérébral, à la fois pauvre en moyens de défenses propres et isolé des concentrations sériques de plusieurs antibiotiques par la barrière sang – cerveau, implique une maîtrise parfaite des bases de cette antibiothérapie. L'activité sur les germes en cause, la bactéricidie, la diffusion facile à travers la barrière sang – cerveau, ainsi que la conservation d'une bonne activité intra lésionnelle restent les principaux critères de choix du traitement. La vraie activité intracérébrale de chaque antibiotique est jusque là difficile à évaluer du fait des obstacles éthiques qui bloquent de telles évaluations.

## II Rappel anatomophysiologique de la barrière hémato-encéphalique

La barrière hémato-encéphalique, ou hémato-encéphalique, est une barrière physiologique présente dans le cerveau chez tous les tétrapodes (vertébrés terrestres), entre la circulation sanguine et le système nerveux central (SNC). Elle sert à réguler le milieu (homéostasie) dans le cerveau, en le séparant du sang. Les cellules endothéliales, qui sont reliées entre elles par des jonction serrée (jonctions serrées) et qui tapissent les capillaires du côté du flux sanguin sont les composants essentiels de cette barrière.



La barrière hémato-encéphalique protège le cerveau des agents pathogènes, des toxines et des hormones circulant dans le sang. Elle représente un filtre extrêmement sélectif, à travers lequel les aliments nécessaires au cerveau sont transmis, et les déchets sont éliminés. Ce processus d'alimentation et d'élimination est produit par toute une série de mécanismes de transport actif. La perméabilité de la barrière hémato-encéphalique est grande pour les molécules liposolubles (alcool, anesthésiques, etc...), pour O<sub>2</sub> et CO<sub>2</sub> qui traversent par simple diffusion, et plus faible pour le glucose et les acides aminés neutres qui traversent à l'aide de transporteurs présents dans les membranes **luminale et basale des cellules endothéliales**. Ces substances peuvent donc traverser la barrière hémato-encéphalique dans les deux sens. Sa perméabilité aux ions est faible. Les ions K<sup>+</sup> et certains acides aminés qui jouent un rôle de neurotransmetteur sont transportés activement du milieu extracellulaire vers le sang uniquement grâce à un système de transport présent dans la membrane basale des cellules endothéliales.



### III Rappel anatomophysiologique du LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN (LCR)

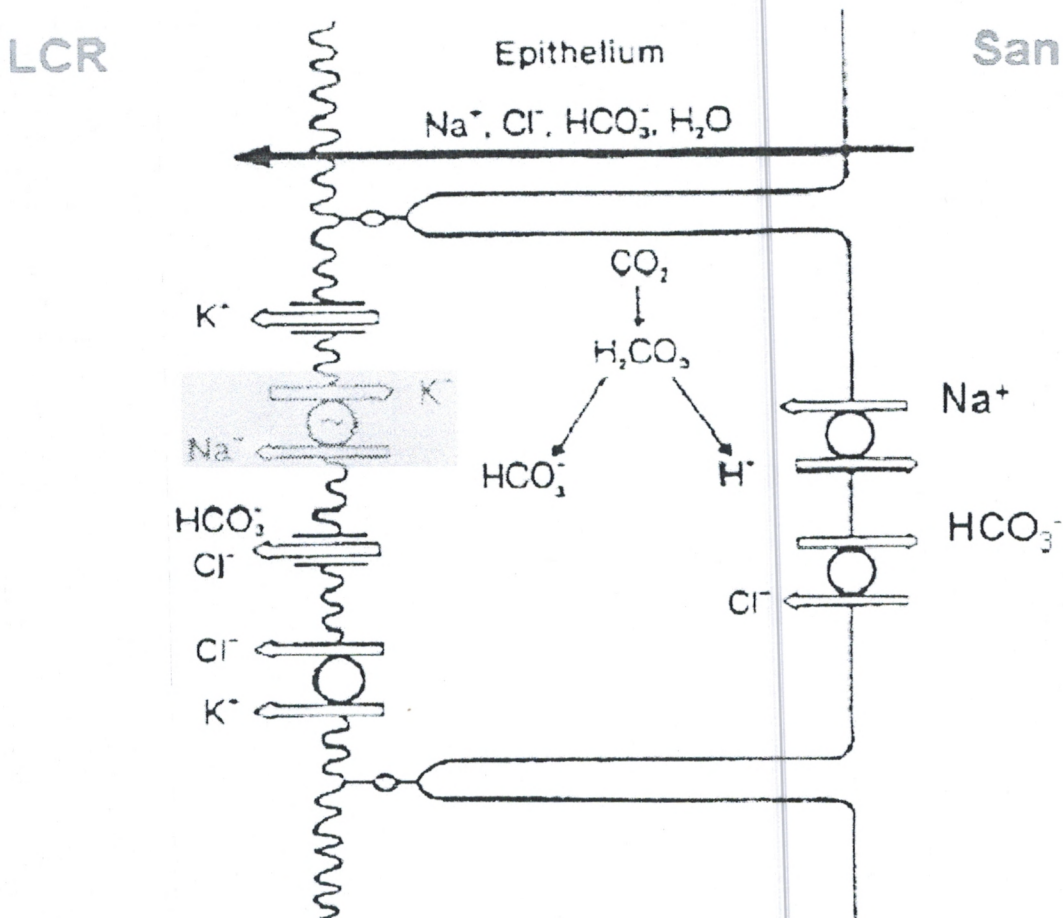
#### A/ Caractéristiques anatomiques du LCR :

Le LCR occupe à la fois les espaces sous-arachnoïdiens et le système ventriculaire. Il est produit à l'intérieur des ventricules, principalement par les plexus choroïdes. Il circule des ventricules latéraux (I et II) vers les IIIème puis IVème ventricules et ensuite vers les espaces sous-arachnoïdiens où il s'équilibre avec le liquide interstitiel cérébral. Ses fonctions sont multiples : amortissement des déplacements du cerveau, évacuation grâce à son renouvellement rapide de différents métabolites produits par le cerveau, et transport d'hormones.

#### B/ Mécanisme de formation du LCR :

Le LCR est formé principalement dans les plexus choroïdes. Ceux-ci sont constitués par de riches réseaux de vaisseaux sanguins recouverts par des cellules épendymaires choroïdiennes et faisant protubérance dans la cavité des 1er, IIème, IIIème et IVème ventricules. Ils sont alimentés par les artères choroïdiennes antérieures et postérieures issues des artères carotides internes et cérébrales postérieures. Ils constituent la barrière sang-LCR ou barrière hémoméningée dans laquelle la résistance à la diffusion est apportée par les cellules épendymaires et non par les cellules endothéliales. Le mécanisme primaire de sécrétion du LCR est un transport actif de Na<sup>+</sup> créé par la

pompe  $\text{Na}^+ / \text{K}^+$  ATPase au pôle apical des cellules épendymaires. Le  $\text{Na}^+$  entre au pôle basolatéral de ces cellules via le cotransport  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  et l'échange  $\text{Na}^+ / \text{H}^+$ . Les protons sont obtenus par dissociation de  $\text{H}_2\text{CO}_3$  sous l'influence de l'anhydrase carbonique. La pompe  $\text{Na}^+ / \text{K}^+$  ATPase crée une différence de potentiel qui est responsable de la diffusion des ions  $\text{Cl}^-$  et  $\text{HCO}_3^-$  dans le LCR.



#### C/ Caractéristique physique et chimique du LCR :

Le volume de LCR est approximativement 120 à 140 ml chez l'homme dont  $\geq 20$  ml dans les ventricules cérébraux. Environ 0,5 ml de LCR est produit chaque minute (720 ml par jour) de sorte que son renouvellement nécessite 4 à 6 heures. Cette production est modulée par

- le système nerveux végétatif (en particulier le système nerveux sympathique augmente la formation du LCR par activation de récepteurs  $\beta_1$  adrénergiques),
- le débit sanguin (lorsqu'il augmente, la formation du LCR
- l'osmolalité plasmatique (lorsqu'elle augmente de 10 mOsmol / L, la formation du LCR diminue de - 36%).

La composition du LCR est différente de celle du plasma :

- le pH est plus acide (7,33) dans le LCR que dans le plasma parce que la  $p\text{CO}_2$  y est plus élevée.
- les concentrations de protéines, glucose,  $\text{K}^+$  sont plus basses dans le LCR que dans le plasma, alors que la concentration de  $\text{Cl}^-$  y est plus élevée.
- le  $\text{HCO}_3^-$  est le principal tampon dans le LCR. Sa concentration s'élève en cas d'acidose respiratoire à la suite de (1) l'hydratation du  $\text{CO}_2$  en excès sous l'action de l'anhydrase carbonique, (2) le flux de  $\text{Cl}^-$  dans le milieu intracellulaire en échange de  $\text{HCO}_3^-$  et (3) le flux de  $\text{HCO}_3^-$  à partir du plasma à la

faveur d'un gradient de pression électronique.

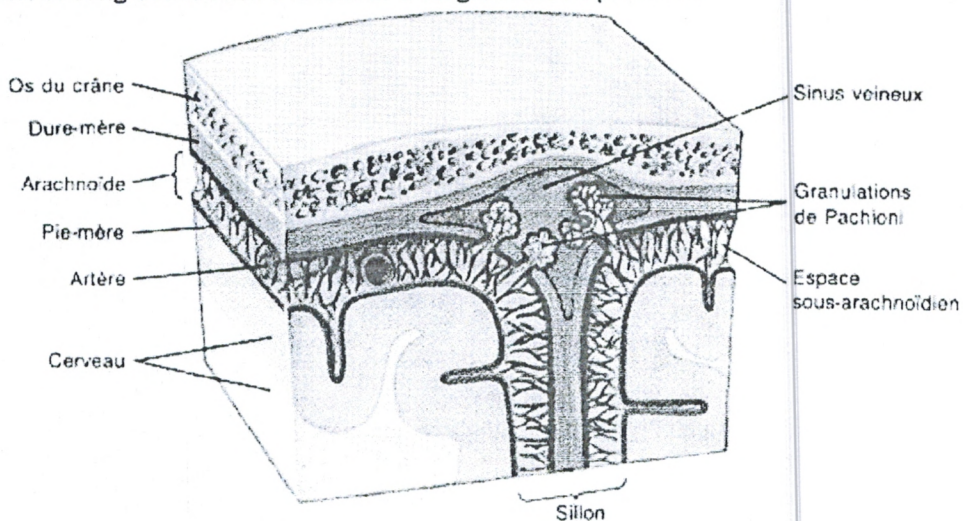
- la concentration de  $Ca^{2+}$  dans le LCR est identique à la concentration de  $Ca^{2+}$  ionisé dans le plasma.

La pression du LCR mesurée par ponction lombaire atteint 10 mm Hg (13 cm d'eau) chez un sujet en position horizontale

D/ La circulation et resorption du LCR :

La circulation du LCR peut être mise en évidence après injection d'un traceur, le DTa marqué par l' $^{111}In$ , dans le cul de sac lombo-sacré. Après 2 heures, il est visualisé dans les citernes basale et sylviennes, après 24 heures dans tous les espaces sous-arachnoïdiens et après 48 heures au niveau de la convexité et du sinus longitudinal supérieur.

Ce sont en effet les granulations de Paccioni, invaginations arachnoïdiennes dans la paroi du sinus longitudinal supérieur, qui sont le siège de la réabsorption du LCR. Ce passage unidirectionnel du LCR vers le sang est obtenu à la faveur d'un gradient de pression.



En fin, la fonction de protection du cerveau complique le traitement médicamenteux d'un grand nombre de maladies neurologiques, car de nombreuses molécules actives ne peuvent pas traverser la barrière hémato-encéphalique. La recherche sur la manière de surmonter la barrière hémato-encéphalique est tout à fait actuelle. Bien peu de maladies – rares en plus – sont spécifiques de la barrière hémato-encéphalique, tandis qu'elle peut être atteinte par de nombreuses maladies générales. Une atteinte, ou une lésion, de la barrière hémato-encéphalique est une complication à prendre très au sérieux. Les premières expériences, qui ont indiqué l'existence de cette barrière ont été conduites par Paul Ehrlich en 1885. Mais il a mal interprété les résultats de ses expériences. La preuve définitive de l'existence de la barrière n'a été donnée qu'en 1967 par des recherches en microscopie électronique en transmission .

## IV L'antibiothérapie des affections du système nerveux central

### A/ Les méningites purulentes :

Les méningites purulentes communautaires (c'est-à-dire acquises en dehors de l'hôpital) sont définies par l'existence d'un syndrome infectieux avec un liquide céphalorachidien trouble à la ponction lombaire ; la présence de signes cliniques méningés est fréquente mais non indispensable au diagnostic, en particulier chez le nourrisson et la personne âgée. L'incidence annuelle des méningites purulentes communautaires en France est estimée à 22,5 cas par million d'habitants en 1993. Deux phénomènes épidémiologiques récents sont à considérer : la décroissance majeure des cas d'*Haemophilus influenzae* et l'augmentation des cas dûs à des pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline.

En l'absence de traitement spécifique, les méningites purulentes ont une évolution fatale inéluctable. L'antibiothérapie en a modifié le pronostic. Cependant le taux de mortalité (fonction de l'âge, du terrain et du germe) ne s'est pas amélioré au cours des dernières années malgré l'apparition de nouvelles molécules anti-infectieuses. Les progrès ne peuvent se faire pour le moment que par une prise en charge optimale de l'urgence.

Le traitement d'une méningite purulente est en effet une urgence absolue. Aucune raison ne peut justifier un retard à la mise en route de l'antibiothérapie.

La connaissance précise de l'étiologie pneumococcique de la méningite voire même du phénotype de sensibilité du pneumocoque en cause ne permet pas d'avoir non plus une attitude totalement optimisée aujourd'hui. Les pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP), également dénommés pneumocoques résistants à la pénicilline, comprennent les pneumocoques de sensibilité intermédiaire (CMI  $\geq 0,12$  mg à 1 mg/l) et les pneumocoques résistants de haut niveau (CMI  $> 1$  mg/l).

### QUELLE ANTIBIOTHÉRAPIE EN PREMIERE INTENTION DEVANT UNE MÉNINGITE PURULENTE SANS GERME À L'EXAMEN DIRECT ?

L'antibiothérapie d'une méningite purulente à examen direct négatif est une urgence absolue. Le choix, probabiliste, est fondé sur d'éventuels éléments d'orientation étiologique, le profil de résistance des bactéries responsables, et la présence de signes de gravité.

#### Les principaux éléments d'orientation étiologique sont :

- en faveur de *Streptococcus pneumoniae* :
  - antécédents de traumatisme crânien, de chirurgie de la base du crâne, de méningite,
  - rhinorrhée,
  - début brutal,
  - présence de signes neurologiques,
  - otite, sinusite ou pneumopathie associée
  - asplénie, infection à VIH ;
- en faveur de *N. meningitidis* : notion d'épidémie, purpura ;
- en faveur de *L. monocytogenes* : état d'immunodépression, signes de rhombencéphalite, LCR peu trouble avec formule panachée ;
- en faveur de *H. influenzae* : âge  $< 5$  ans, absence de vaccination.



**Tableau I : Traitement de 1<sup>re</sup> intention des méningites purulentes à examen direct négatif, en l'absence d'élément d'orientation étiologique et de signes de gravité**

	Antibiotique	Posologie (mg/kg/jour)	Voie d'administration
<b>Enfant</b> <b>&gt; 3 mois</b>	Céfotaxime	200-300	4 perfusions
	ou ceftriaxone	70-100	1 ou 2 injections intra veineuses
<b>Adulte</b>	Amoxicilline	200	4 - 6 perfusions
	ou céfotaxime	200-300	4 perfusions
	ou ceftriaxone	70-100	1 ou 2 injections intraveineuses

### Sur le plan microbiologique.

sont à prendre en compte la fréquence croissante des pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP), la résistance d 'H a e m o p h i l u s à l'amoxicilline (production de  $\beta$ -lactamase) et de Listeria aux céphalosporines de 3e génération (C3G) (résistance naturelle).

### Les principaux signes de gravité sont

- purpura fulminans,
- coma profond (score de Glasgow < 8),
- *défaillance cardio-respiratoire.*

Le choix de l'antibiothérapie est orienté en première approche par l'âge du malade (tableau I). La décision thérapeutique peut-être mieux ajustée en fonction de la présence d'éléments d'orientation en faveur de l'agent infectieux responsable, de signes de gravité et/ou de facteurs de risque de PSDP (tableau II)

**Tableau II : Traitement de 1<sup>re</sup> intention des méningites purulentes à examen direct négatif, selon l'orientation étiologique et/ou en présence de signes de gravité**

	<b>Orientation étiologique</b>	<b>Adaptation thérapeutique posologie-modalités</b>
<b>Enfant</b>	<i>N. meningitidis</i>	Amoxicilline ou C3G*
	<i>S. pneumoniae</i>	C3G* – vancomycine 40-60 mg/kg/j, 4 perf.** ou perf. continue (dose de charge 15 mg/kg)
	<i>H. influenzae</i>	C3G*
<b>Adulte</b>	<i>S. pneumoniae</i>	Préférence C3G*
	Si suspicion de PSDP et/ou signes de gravité	C3G* – vancomycine 40-60 mg/kg/j 4 perf.** ou perf. continue (dose de charge 15 mg/kg)
	<i>Listeria</i>	Amoxicilline indispensable en association avec gentamicine ou cotrimoxazole
	<i>N. meningitidis</i>	Amoxicilline ou C3G*
<b>Enfant et adulte</b>	Absence d'orientation et signes de gravité	Amoxicilline – C3G*

\* C3G = céfotaxime ou céftriaxone (voir tableau I pour les posologies).

\*\* perfusion > 60 minutes.

#### QUELLE ANTIBIOTHÉRAPIE DE PREMIERE ET DE DEUXIEME INTENTIONS DEVANT UNE MÉNINGITE À PNEUMOCOQUE ?

L'antibiothérapie des méningites à pneumocoque se heurte à deux principales difficultés :

1. la virulence du germe, rendant compte de la fréquence des complications, de la létalité (10 % chez l'enfant, 30 % chez l'adulte) et des séquelles (20 à 30 %) ;
2. la résistance croissante aux antibiotiques usuellement prescrits dans les méningites purulentes communautaires.

Le pneumocoque était responsable de 20 % des cas de méningites purulentes communautaires chez l'enfant et 60 % des cas chez l'adulte, en 1993. Les souches responsables de méningites avaient une sensibilité diminuée à la pénicilline dans 36 % des cas chez l'enfant et 25 % chez l'adulte, en 1994 ;

cette résistance était de haut niveau dans la moitié des cas. Les antibiotiques majeurs les plus actifs in vitro sur les pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline sont céfotaxime, ceftriaxone, vancomycine, amoxicilline et imipénème.

La détermination rapide de la CMI des bêta-lactamines sus-citées est indispensable afin d'ajuster au mieux le traitement.

Certaines situations sont associées à un risque élevé de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline :

jeune âge, bêta-lactamine dans les mois précédents, infection à VIH, autre immunodépression.

## RECOMMANDATIONS THÉRAPEUTIQUES

L'administration des antibiotiques est faite par voie intraveineuse, pour une durée de 10 à 14 jours, prolongée en cas de réponse lente et/ou de souche de sensibilité diminuée.

### 1. Enfant > 3 mois (dans tous les cas) et adulte avec facteur de risque de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline et/ou signes de gravité

#### • *En première intention : association*

- céfotaxime (200 à 300 mg/kg/jour en 4 perfusions) ou ceftriaxone (70 à 100 mg/kg/jour en 1 ou 2 injections),

- vancomycine : 40 à 60 mg/kg/jour, soit en 4 perfusions d'au moins 1 heure, soit en perfusion continue avec une dose de charge initiale de 15 mg/kg.

• *La réévaluation* se fait à 36-48 heures sur les données cliniques et la ponction lombaire (PL).

#### • *En deuxième intention :*

Si l'évolution est favorable, l'attitude est fonction de la CMI de la céphalosporine utilisée :

• CMI de la C3G < 0,5 mg/l : arrêt de la vancomycine, et éventuellement réduction de la posologie de la C3G ou passage à l'amoxicilline (150 à 200 mg/kg/jour) si la CMI de l'amoxicilline est < 0,5 mg/l

• CMI de la C3G ≥ 0,5 mg/l, poursuite du traitement initial.

- En cas d'échec clinique et/ou microbiologique, le traitement doit être modifié en prenant en compte les résultats de la seconde PL, la CMI des antibiotiques, le résultat d'un éventuel dosage d'antibiotique dans le LCR. A ce jour, il ne peut être codifié, l'association la plus appropriée étant choisie après concertation avec le microbiologiste parmi une liste d'antibiotiques comportant notamment imipénème, rifampicine, fosfomycine ...

### 2. Adulte sans facteur de risque de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline, ni signe de gravité

• *En première intention* de préférence, céfotaxime (200 à 300 mg/kg/jour en 4 perfusions) ou ceftriaxone (70 à 100 mg/kg/jour en 1 ou 2 injections) (C3G).

L'amoxicilline est une option, à la posologie de 2000 mg/kg/jour en 4 à 6 perfusions, notamment dans les régions où la prévalence de la résistance à la pénicilline des pneumocoques responsables d'infections invasives est de faible niveau.

- *La réévaluation clinique* se fait à 36-48 heures.
- *En deuxième intention* :

- Si l'évolution est favorable, et si la souche est de sensibilité normale à ces bêta-lactamines : réduction de la posologie de la C3G ou passage à l'amoxicilline (150 à 200mg/kg/jour). Lorsque la CMI de la céphalosporine est  $\geq 0,5$  mg/l, la PL est indispensable pour confirmer l'amélioration du LCR et permettre la poursuite du traitement initial.

- En cas d'échec clinique et/ou microbiologique, le traitement doit être modifié en ajoutant, en première approche, la vancomycine

#### B/ Les méningites lymphocytaires :

Les méningites lymphocytaires ou à liquide clair ont toujours posé un épineux problème étiologique et thérapeutique pour le clinicien, contrairement aux méningites purulentes dont l'aspect trouble du liquide céphalo-rachidien autorise une antibiothérapie d'urgence dans l'attente des résultats. Depuis l'avènement du sida avec son corollaire d'infections opportunistes, nous assistons à la recrudescence des méningites lymphocytaires subaiguës ou chroniques dont les étiologies sont dominées par la tuberculose et moindre degré listéria et le cryptocoque. Ils sont exclus de notre propos les méningites lymphocytaires d'origine virale qui relèvent d'un traitement symptomatique mis à part l'herpes qui est traité par l'aciclovir.

## ***La méningite à *Listeria monocytogenes****

Est possible à tout âge, elle doit être évoquée systématiquement chez le sujet âgé, en cas de grossesse, chez le patient éthylique ou immunodéprimé. Le tableau est celui d'une rhombocéphalite avec des signes d'atteinte du tronc cérébral (paralysie oculomotrice, paralysie faciale, troubles de déglutition) et d'une ataxie. Le début est volontiers subaigu avec ensuite une évolution progressive des symptômes. *Listeria monocytogenes* (listériose) est un bacille Gram-positif responsable de méningite chez les femmes enceintes, les nouveaux-nés, les patients âgés et surtout actuellement les patients transplantés sous immunosuppresseurs en particulier les transplantés rénaux. Elle donne une méningite avec hypoglycorrhachie, hyperprotéinorrhachie,  $> 10$  leucocytes de formule panachée voire lymphocytaire.

Le traitement consiste en une antibiothérapie empirique avant documentation par la céftriaxone 02gr en une injection sans délai.

Après la documentation le traitement est l'amoxicilline+ gentamycine (03mgr/Kg/jr) pdt 21jrs

## **La méningite tuberculeuse**

touche préférentiellement les patients âgés, les patients immigrés de régions à forte endémie de tuberculose, immunodéprimés, infectés par le VIH. On recherchera systématiquement l'absence de vaccination par le BCG et un contexte de tuberculose viscérale (pulmonaire, urinaire). Le diagnostic est évoqué sur le caractère insidieux de l'installation des symptômes sur une à plusieurs semaines : fébricule vespérale, céphalées progressives, troubles psychiques (irritabilité, insomnie, fléchissement intellectuel), symptomatologie douloureuse (rachialgies, sciatalgies, douleurs abdominales). Les signes méningés peuvent être au second plan derrière les signes généraux (fièvre, asthénie, anorexie,

amaigrissement) et les signes neurologiques témoignant d'une atteinte basilaire (troubles de vigilance, paralysie de nerfs crâniens : paralysie oculomotrice, paralysie faciale, troubles végétatifs). Les signes de focalisation sont fréquents touchant n'importe quel niveau du névraxe : arachnoïdite, épidurite, ischémie localisée, hydrocéphalie. Des formes focales sont possibles (forme pseudo-tumorale, forme pseudo-vasculaire par accident ischémique sylvien), syndrome médullaire. Le fond d'oeil peut révéler dans 20 % des cas des tubercules choroïdiens de Bouchut témoignant d'une dissémination hématogène dans le territoire carotidien.

- D'autres examens seront systématiques : IDR (valeur relative car très souvent positive, elle ne constitue pas un élément primordial du diagnostic, sa négativité bien que rare n'exclut pas le diagnostic notamment en cas de miliaire aiguë), radiographie de thorax, ECG mais également IRM encéphalique (recherche de tuberculome, d'une ventriculite, d'une hydrocéphalie...) voire médullaire en fonction du tableau clinique. Mycobacterium tuberculosis est responsable d'une méningite tuberculeuse avec hypoglycorrachie, hyperprotéïnorrhachie, > 10 leucocytes à l'examen direct de formule panachée, absence de microorganisme après coloration de Gram et exceptionnellement présence de bacilles alcool-acido-résistants après coloration de Ziehl. M. tuberculosis peut être détecté par PCR.

Le traitement consiste en un quadruple traitement antituberculeux pendant 2 à 3 mois (Isoniazide 4 mg/kg/j, Rifampicine 10 mg/kg/j, Pyrazinamide, 20 mg/kg/j, Ethambutol 15 mg/kg/j), puis double antibiothérapie (Isoniazide + Rifampicine), durée totale du traitement 12 à 18 mois. Association systématique de vitamine B6.

- D'autres maladies infectieuses peuvent se manifester par une méningite à liquide clair :

- bactériennes (Fièvre Q : Coxiella burnetii ; spirochétoses : syphilis, leptospirose, borréliose ;
- parasitaires : paludisme pernicieux, toxoplasmose
- fongiques : cryptococcose et candidose neuro-méningée brucellose).

- Une lymphocytose méningée peut s'observer au cours d'abcès cérébraux ou d'infections ORL (sinusite, mastoïdite).

Une méningite à liquide clair avec prédominance de polynucléaires ou de formule panachée peut s'intégrer dans le cadre d'une méningite bactérienne sous traitement antibiotique ou d'une méningite à Enterovirus.

#### C/ Les abcès cérébraux :

Le choix du traitement antibiotique constitue pour le clinicien un véritable défi au cours de la prise en charge d'un abcès cérébral (AC). En effet, outre les critères de choix classiques d'une antibiothérapie (toxicité, action sur les germes en causes, coût...), l'antibiothérapie des AC se heurte à des difficultés surtout d'ordre pharmacocinétique. En fait, le manque d'information sur les concentrations d'antibiotiques obtenues dans le pus des AC et dans le parenchyme environnant, pose un réel problème. Les résultats des dosages intra parenchymateux d'antibiotiques chez l'homme trouvés dans la littérature portent sur un petit nombre de sujets et c'est seulement pour quelques antibiotiques que le passage tissulaire intracérébral est documenté de façon méthodologiquement convenable. Ce manque d'information est imputable aux problèmes éthiques que soulève le recueil de tissu cérébral exploitable et au fait que les dosages d'antibiotiques dans le pus d'AC ne peuvent se faire que pour les patients qui nécessitent une ponction sous traitement antibiotique déjà début.

Par ailleurs, les différences anatomiques et histologiques entre la barrière hémato-encéphalique (BHE) et la barrière hémato-méningée (BHM) ne permettent en aucun cas d'extrapoler

systématiquement les données sur la diffusion des antibiotiques dans le LCR, au niveau du parenchyme cérébral et ce d'autant plus que la BHE paraît moins perméable aux médicaments, que la BHM .

\*ANTIBIOTHERAPIE PAR VOIE PARENTERALE

## 1. Caractéristiques des antibiotiques utilisés au cours des AC

a-Diffusion à travers la BHE :

Au cours d'un AC, des perturbations anatomofonctionnelles de la BHE ont été mises en évidence . Ces perturbations peuvent faciliter l'entrée des ATB dans le tissu inflammatoire et dans le pus . Toutefois, l'effet thérapeutique de ce changement paraît négligeable puisqu'il a été postulé que les AC ont une faible surface pour pouvoir affecter la concentration des antibiotiques dans le pus d'abcès .

Les caractéristiques qui déterminent la capacité d'un antibiotique à traverser la BHE sont :

- la taille et la complexité de la molécule: le passage est plus facile pour les petites molécules à simple composition
- le degré de lipophilie : les molécules lipophiles passent facilement, celles hydrophiles passent plus lentement
- le degré de fixation aux protéines: en fait seule la portion libre, non liée aux protéines plasmatiques, pénètre la BHE.
- le degré d'ionisation à pH physiologique : seule la partie non ionisée traverse la BHE.

**Au total, le passage des molécules d'antibiotiques de petites tailles et lipophiles est moins influencé par l'état de la BHE que celui des grandes molécules hydrophiles.** Ainsi et à activités anti bactériennes comparables in vitro, il faut choisir l'antibiotique de faible masse moléculaire, lipophile, à faible ionisation à PH physiologique et à faible liaison aux protéines plasmatiques.

b-Diffusion et activité au niveau du site infectieux abcédé :

La forte concentration et la conservation de l'activité de l'antibiotique au sein de la lésion abcédée constituent deux paramètres essentiels de l'efficacité d'un antibiotique.

- La diffusion des antibiotiques à travers la membrane d'un abcès est plus facile pour les molécules d'antibiotiques liposolubles et de petites tailles. Cette diffusion dépend aussi du gradient de pH de part et d'autre de la paroi de l'abcès et elle diminue avec le développement de la collection .
- L'activité d'un antibiotique dans le pus d'un abcès est influencée par :
- L'inoculum bactérien parfois élevé au départ et responsable d'une augmentation des CMI pour certains antibiotiques.
- Le ralentissement du métabolisme bactérien responsable d'une multiplication moins rapide des bactéries et ceci à cause de la fièvre et du manque de substrats nutritifs.
- Le PH acide régnant dans le pus de l'abcès responsable d'une moindre activité de certains antibiotiques tels les fluoroquinolones.
- La dégradation de l'antibiotique par des enzymes bactériennes.
- La forte concentration protéique dans l'abcès réduisant la fraction libre et ainsi active de l'antibiotique.
- La présence de cloison dans l'abcès réduisant la diffusion et la répartition homogène des antibiotiques en intralésionnel
- La faible fonction phagocytaire dans l'abcès.

c-Antibiotique temps ou doses dépendant :

A cause des profils différents des courbes de concentration en fonction du temps des antibiotiques entre le sang et le SNC, les fluctuations des concentrations sont généralement plus faibles dans le SNC que dans le sang. Ainsi, le concept d'antibiotiques temps ou dose dépendant au cours des infections du SNC a probablement une signification clinique moins importante qu'au cours des infections extra cérébrales . Cependant, la forte concentration en protéines dans les AC fait que la liaison protéique peut augmenter la quantité absolue de l'antibiotique dans l'abcès prolongeant alors sa demi vie et favorisant ainsi l'action des antibiotiques temps dépendant .

d-L'action bactéricide de l'antibiotique :

Etant donné que le tissu cérébral, comme le LCR, est dépourvu de moyens de défenses et que l'entrée des cellules inflammatoires est gênée par la barrière sang-cerveau, les barrière sang-cerveau, les antibiotiques utilisés dans le traitement des AC doivent être bactéricides in vivo et dont l'efficacité a été testée sur les modèles animaux

## 2. Les molécules utilisées

L'étude analytique de l'activité de chaque molécule d'antibiotique au cours des AC se heurte au manque de travaux prospectifs comparatifs . La connaissance de l'action de tel ou tel antibiotique découle souvent donc d'études fragmentaires fortement critiquables sur le plan méthodologique. Ces études ne sont pas, forcément, comparables. Les familles d'antibiotiques utiles dans le traitement des AC à pyogènes et qui ont fait l'objet des principaux travaux pharmacologiques seront détaillées.

a-les pénicillines :

Pendant de longues années, la pénicilline G administrée à forte dose (20 millions d'unités/jour) associée au chloramphénicol était le traitement de référence des AC . En réalité, les études pharmacocinétiques réalisées dès les années 1970, ont montré que la pénicilline G ainsi que l'ampicilline ont une très faible diffusion dans le parenchyme cérébral avec des concentrations à ce niveau ne dépassant 2% et 4% des concentrations sériques respectivement pour la pénicilline G et l'ampicilline et ceci après des doses de 32 millions d'unités de pénicilline G et de 2g d'ampicilline . Toutefois, à l'intérieur des AC des concentrations thérapeutiques de pénicilline G pouvant atteindre même 150 fois les CMI des bactéries en cause d'AC ont été retrouvées . L'échec clinique du traitement par la pénicilline G, rapporté dans certaines observations et attesté par une culture positive après plusieurs jours de traitement et ce malgré la sensibilité du germe à la pénicilline G, est plus lié à une inactivation de l'antibiotique (pouvant atteindre 90%) qu'à une mauvaise diffusion ou à une résistance bactérienne . La part de l'antagonisme existant entre la pénicilline G et le chloramphénicol à laquelle il est souvent associé dans ces études est inconnue dans cet échec. L'ampicilline semble aussi atteindre des concentrations thérapeutiques lorsqu'elle est administrée à forte dose. Les données sont limitées et contradictoires sur la pénétration des pénicillines semi-synthétiques comme la méthicilline, l'oxacilline, la nafcilline dans le pus des AC. Il n'existe actuellement pas de données contre indiquant l'usage de ces antibiotiques dans les AC à germes sensibles .

b-les céphalosporines :

La pénétration des céphalosporines de 1ère et de 2ème génération dans le parenchyme cérébral et le pus des AC ne permet pas leurs utilisation en pratique . Les céphamycines, représentées par le Latamoxef et le Céfotétan, se concentrent bien dans les AC .Les céphalosporines de 3ème génération

(C3G) représentent un des principaux agents antibiotiques des AC. Elles étaient évaluées meilleures que étaient évaluées meilleures que l'ampicilline et le chloramphénicol en terme de réduction de mortalité par AC. En effet, et outre leur spectre impliquant beaucoup de germes responsables d'AC, les C3G se concentrent bien dans les AC. Le céfotaxime ainsi que son métabolite actif, le désacétylcéfotaxime, atteignent dans le pus des AC des concentrations élevées avoisinant respectivement 2 mg/l et 4 mg/l après des doses de 3g toutes les 8 heures. Ces deux substances exercent dans l'AC un effet synergique sinon additif, et leur pénétration dans l'AC n'est pas influencée par la prescription concomitante de corticoïdes. Les données de la pharmacocinétique de la céftriaxone dans le parenchyme cérébral et les AC sont limitées. Sa concentration dans le parenchyme cérébral de patients opérés pour tumeur du cerveau a une moyenne de 1,63 µg/g de tissu cérébral, 3 à 12 heures après l'injection de 2g en intraveineuse lente. Ces taux ne dépassent pas 2 % de la concentration plasmatique mais paraissent suffisants pour inhiber près de 75 % des souches bactériennes isolées des AC. La céftriaxone a d'ailleurs fait preuve d'efficacité dans quelques cas isolés d'AC [16]. La céftazidime a une diffusion suffisamment élevée dans les AC pour permettre une action bactéricide contre la majorité des germes y compris les streptocoques. En effet, des concentrations variant de 2,7 à 27 mg/l ont été retrouvées 2 à 9 heures après l'injection d'une dose unitaire de 0,5 à 2 g par voie intraveineuse.

#### c-Les carbapénèmes :

Sont des produits utilisés surtout pour leurs spectres englobant les bactéries multi résistantes. La concentration de l'imipénème, 4 heures après l'injection de 1 g par voie intraveineuse, atteint dans le pus de l'AC 0,1 à 0,4 mg/l. Cette concentration dépasse les CMI des Gram positifs et des anaérobies mais elle est proche de celle des BGN. Malgré des CMI de *Protéus* et d'*Enterococcus faecalis* dépassant la concentration de l'imipénème dans le pus de l'AC, une guérison a pu être obtenue sans séquelles dans certains cas d'AC dus à ces germes. Par ailleurs, et en dépit du risque de convulsion lié à l'abaissement du seuil épiléptogène, 15 cas d'AC ont pu être traités par des doses quotidiennes de 3 à 4 g d'imipénème. Ces fortes posologies étaient bien tolérées et ont permis des concentrations dans le pus de l'AC largement supérieures à tous les isolats bactériens. D'autre part, le méropénème qui a un spectre identique à celui de l'imipénème et qui est beaucoup mieux toléré sur le plan neurologique, peut atteindre des concentrations élevées en cas d'inflammation de la BHE. Cependant, des études supplémentaires sont nécessaires pour valider son utilisation en routine.

#### d-le chloramphénicol :

Cet antibiotique se caractérise par une très forte concentration dans le parenchyme cérébral sain pouvant atteindre 9 fois les taux sériques. Ces fortes concentrations s'expliquent par son caractère très liposoluble lui permettant une très forte accumulation intra cellulaire. De ce fait, les concentrations du chloramphénicol dans le tissu interstitiel cérébral sont beaucoup plus basses ce qui conduit à des concentrations plutôt moyennes dans le pus des AC voire très variables d'un patient à un autre. Ces concentrations ne sont en revanche pas influencées par la corticothérapie. Outre ses propriétés pharmacocinétiques, le chloramphénicol se caractérise par un spectre adapté aux germes souvent responsables d'AC. Toutefois, ses effets secondaires hématologiques parfois graves et irréversibles et sa bactériostase vis-à-vis du *Bacteroides fragilis* freinent son utilisation en première intention. Cette attitude se confirme après l'isolement de bactéries sensibles au chloramphénicol dans le pus d'AC traités par l'association chloramphénicol et pénicilline G. Cette inefficacité est rapportée à des concentrations intralésionnelles infra thérapeutiques, à une inactivation du chloramphénicol par des enzymes



tissulaires ou à l'antagonisme entre le chloramphénicol et la pénicilline G, déjà prouvé in vitro .

#### e-Le métronidazole :

Il s'agit d'une molécule à très large prescription dans les différents schémas thérapeutiques. Elle cumule les qualités requises à l'efficacité d'un antibiotique pour le traitement des abcès cérébraux à savoir un spectre adapté avec une excellente activité bactéricide contre les anaérobies stricts, une efficacité conservée en milieu acide, une bonne biodisponibilité par voie orale et une pénétration dans le LCR et en intra cavitaire excellente qui n'est pas influencée par l'administration de corticoïdes. Des concentrations variant entre 34 et 45 mg/l ont été retrouvées dans le pus des AC après des retrouvées dans le pus des AC après des doses intra veineuses de 400 à 600 mg administrées toutes les 8 heures .Le métronidazole doit être utilisé en association avec un ATB actif sur les streptocoques microaérophiles (tel qu'une pénicilline), puisque les AC polymicrobiens sont fréquents et les streptocoques ainsi que les bactéries anaérobies aéro-tolérants sont résistants au métronidazole .

Une attention particulière doit être portée aux patients ayant une insuffisance hépatique, puisque avec cet antibiotique, une neurotoxicité a été décrite, ce qui peut rendre difficile la distinction entre un effet secondaire et une détérioration clinique sous traitement.

#### f-Les glycopeptides :

La masse moléculaire élevée et surtout la forte liaison aux protéines plasmatiques (90 à 95 % pour lateicoplanine et 55 % pour la vancomycine) rendent la pénétration à travers la BHE de ces 2 molécules respectivement nulle et très faible .

Toutefois, l'inflammation de la BHE facilite la concentration de la vancomycine dans les AC avec des taux pouvant atteindre 15 à 18 mg/l une heure après l'injection intraveineuse de 500 mg . Ces taux peuvent atteindre 90 % de la concentration sérique . La vancomycine constitue actuellement le traitement de choix des AC à cocci Gram positif multi résistants survenant particulièrement en post neurochirurgie.

#### g-Les fluoroquinolones :

Le caractère lipophile des FQ les prédispose à une bonne pénétration dans le tissu cérébral. Cependant, les FQ testés chez l'homme pour leur pénétration dans le SNC sont principalement la pefloxacin, la ciprofloxacine et la sparfloxacine . Dans le LCR, les concentrations de la pefloxacin atteignent 50 % de celles du sérum, contre 20 à 30 % pour la ciprofloxacine et l'ofloxacine . La concentration dans le tissu cérébral paraît rapide et meilleure aussi pour la pefloxacin par rapport à la ciprofloxacine dont la concentration à ce niveau ne pourrait être adéquate qu'à partir d'une dose de 400 mg en intra veineuse . Par ailleurs et sur le plan clinique, plusieurs observations ont rapporté le traitement avec succès des AC à Nocardia, à Salmonella, à Haemophilus ou à Rhodococcus par lalévofloxacine ou la ciprofloxacine .

La sparfloxacine per os a été utilisée avec succès pour le traitement d'un abcès pituitaire .

#### h-La rifampicine :

Bien qu'elle soit 10 fois moins importante que la concentration au niveau du LCR, la concentration de la rifampicine dans le tissu cérébral sain rifampicine dans le tissu cérébral sain et dans l'espace extra cellulaire du cerveau dépasse les CMI des staphylocoques et des streptocoques. Cet antibiotique liposoluble paraît donc efficace dans le traitement des infections à staphylocoques ou à streptocoques survenant parfois après une neurochirurgie . L'association à la vancomycine est d'ailleurs synergique en cas d'AC à Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline (SARM).

i-La fosfomycine :

Elle constitue un bon antibiotique qui diffuse bien dans le LCR et les tissus périphériques. Des concentrations élevées, avoisinant 12 à 42 mg/l après une dose intraveineuse de 4 g, ont été trouvées dans le parenchyme cérébral. Ces concentrations sont légèrement supérieures aux CMI des germes impliqués habituellement dans les AC.

J-Le cotrimoxazole :

Sa pénétration dans le tissu cérébral et dans l'AC paraît moyenne [40]. Utilisé seul ou en association à la rifampicine, il offre de bons résultats dans le traitement des infections à SAMR y compris de localisation cérébrale.

K-L'acide fusidique :

La concentration de l'acide fusidique dans le LCR ne dépasse pas 1% de la concentration sanguine mais elle atteint 7% de cette dernière au niveau du tissu cérébral. A ce niveau, les taux d'acide fusidique sont supérieurs aux CMI des staphylocoques et des streptocoques rendant l'acide fusidique utile dans l'antibioprophylaxie en neurochirurgie.

Un relais per os associant acide fusidique et cotrimoxazole a été aussi utilisé dans le traitement de certains cas d'AC.

**Tableau I :** Diffusion des antibiotiques dans le cerveau

Diffusion satisfaisante	Diffusion intermédiaire	Diffusion mauvaise ou nulle
Pefloxacin	Aminopénicillines <sup>1</sup>	Aminosides
Ciprofloxacine	Urédopénicillines	Vancomycine (c)
Fosfomycine	Carboxypénicillines	Téicoplanine
Rifampicine	C3G(a,b)	Polymyxine
Metronidazole	Imipénème	Macrolides
	Cotrimoxazole	lincosamide
		Tétracyclines
		Pénicilline M
		Inhibiteurs de bêta lactamases
		Synergistines
		Acide fusidique

(a) Diffusion satisfaisante à forte posologie. (b) Céfotaxime, Céftriaxone, Céftazidime

(c) Diffusion satisfaisante en cas d'inflammation de la barrière hémato-méningée.

l-Le linézolide :

Bien qu'il n'ait pas d'AMM pour les infections intra cérébrales et qu'il soit un antibiotique bactériostatique, le linézolide a été utilisé avec succès dans le traitement des AC à Nocardia, à Capnocytophaga et à Peptostreptococcus et comme complément de traitement d'un AC à listéria . En fait, cet antibiotique a une bonne pénétration dans le SNC sur les modèles animaux et pédiatriques .

m-La clindamycine :

La pénétration dans le LCR peut atteindre 20,5% de la concentration sérique. Ceci est donc suffisant contre les bactéries Gram positif. Cependant sa pénétration dans le tissu cérébral est faible.

### 3. L'antibiothérapie empirique

L'antibiothérapie empirique doit être débutée dès la suspicion diagnostique et idéalement juste après le prélèvement du pus de l'abcès et de la porte d'entrée .

Contrairement aux infections extra cérébrales ne menaçant pas le pronostic vital, le traitement empirique d'AC doit englober tous les pathogènes potentiels. En effet, le cas contraire peut aboutir à des séquelles neurologiques sévères ou à des décès. Le choix dépend alors du terrain, de la porte d'entrée pré avancée, du caractère communautaire ou nosocomial de l'infection et de l'état de résistance des bactéries aux antibiotiques . L'antibiothérapie empirique doit avoir une bonne diffusion intra cérébrale et dans les abcès, être bactéricide et avoir un spectre adapté aux germes classiquement impliqués dans les AC. Elle doit être administrée par voie parentérale (intra veineuse) et à forte posologie afin de permettre la plus forte concentration intra lésionnelle.

L'antibiothérapie de première intention actuellement préconisée est actuellement préconisée l'association cefotaxime-métronidazole particulièrement dans les abcès cryptogéniques ou à porte d'entrée sinusienne, dentaire, otitique ou hématogène . La céftazidime et la vancomycine restent de recours de première intention quand le contexte fait évoquer respectivement une infection à Pseudomonas ou à staphylocoque (doré ou blanc) survenant surtout en post opératoire ou en cas de plaie du scalp ou d'abcès sur corps étranger intracérébral . La pénicilline G reste recommandée comme référence pour les AC à Actinomyces spp, à Fusobacterium spp et à Streptococcus spp, le métronidazole pour le Bacteroides fragilis, les C3G pour les entérobactéries et l'Haemophilus spp et le cotrimoxazole ou l'association imipénème-amikacine pour les différentes espèces de Nocardia .

\*\*ANTIBIOTHERAPIE ORALE DE RELAIS

L'apport d'une antibiothérapie par voie orale de relais après le traitement par voie intra veineuse n'est pas prouvé , bien qu'il ait été proposé dans certaines études après 2 à 3 semaines de traitement injectable . Un essai de relais oral rapide au bout de 6 à 12 jours de traitement par voie intra veineuse a été fait avec succès chez 8 patients qui avait refusé l'hospitalisation . Les antibiotiques de relais utilisés dans cet essai étaient l'amoxicilline (1,5 g / 8 heures), la ciprofloxacine (750 mg x2/jour) et le métronidazole (500 mg x 3/jour) et ce pour une durée de 15 à 19 semaines.

Cette option de relais oral précoce semble être une alternative en cas d'AC de pronostic favorable et de petite taille. Une réduction du coût d'hospitalisation est ainsi possible.

Cependant, des études incluant un nombre plus important de patients sont nécessaires

\*\*\*ANTIBIOTHERAPIE INTRALESIONNELLE ET INTRATHECALE

Deux autres voies particulières d'administration des antibiotiques ont été décrites. Il s'agit de l'antibiothérapie intra cavitaire et l'antibiothérapie intrathécale.

L'efficacité de l'antibiothérapie intra cavitaire n'est pas connue. Les antibiotiques administrés par cette voie peuvent diffuser rapidement dans le tissu cérébral entourant l'AC et entraîner des

convulsions . De plus, plusieurs de ces antibiotiques pénètrent bien à l'intérieur de l'AC après administration par voie générale, ce qui rend leur instillation en intra cavitaire après drainage de l'AC inutile .

Concernant l'administration intrathécale, si l'efficacité de cette voie a été observée dans certains cas de méningites purulentes à germes multi résistants, son efficacité dans les AC est loin d'être une réalité. En effet, même si l'espace interstitiel du cerveau est contigu avec le LCR et qu'il n'y a aucune barrière anatomique entre le LCR et le parenchyme cérébral, l'administration directe des antibiotiques dans le LCR ne s'accompagne pas d'une bonne diffusion dans le tissu cérébral à cause probablement du caractère sinueux de l'espace interstitiel du cerveau .

## V CONCLUSION

L'amélioration de la prise en charge des affections du système nerveux central passe par un diagnostic précoce et par une stratégie thérapeutique claire et adaptée à chaque tableau clinico-radiologique.

Cette stratégie implique l'infectiologue, le microbiologiste, le neurologue, le radiologue et le neurochirurgien. Dans cette stratégie, tout doit être mis en oeuvre pour l'identification du ou des germes en cause et pour détecter le moment le plus opportun pour un éventuel acte chirurgical. La maîtrise des bases de l'antibiothérapie est le seul garant de l'efficacité immédiate du traitement, élément déterminant du pronostic des affections causales.