

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2018

N° 2018-219

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de Médecine Interne

par

Antoine ASQUIER-KHATI

Né le 1^{er} aout 1990 à Chambray-lès-Tours

Présentée et soutenue publiquement le 10 décembre 2018

Abcès cérébraux à pyogènes : facteurs pronostiques et intérêt du relais des antibiotiques par voie orale au sein d'une cohorte rétrospective de 109 patients.

Président : Monsieur le Professeur François RAFFI

Directeur de thèse : Docteur Nathalie ASSERAY

TABLE DES MATIERES

PARTIE I - PRESENTATION GENERALE.....	5
A) Introduction :	6
1) Définitions et épidémiologie :.....	6
2) Pronostic et problématiques actuelles :	6
B) Histoire naturelle d'un abcès cérébral :	8
1) Mécanisme d'inoculation :.....	8
2) Physiopathologie :.....	8
3) Facteurs de risque et terrains prédisposants :	9
C) Diagnostic des abcès cérébraux :.....	10
1) Manifestations cliniques :.....	10
2) Perturbations biologiques :.....	10
3) Méthodes d'imagerie :	11
4) Documentation microbiologique :.....	13
D) Prise en charge des abcès cérébraux :	15
1) Traitement chirurgical :	15
a) Techniques chirurgicales :	15
b) Indications du traitement chirurgical :	16
2) Traitement antibiotique :	16
3) Traitements adjuvants :.....	18
E) Evolution des abcès cérébraux :	20
1) Complications :	20
2) Pronostic :.....	20
3) Facteurs influençant le pronostic :	21
F) Elaboration d'une étude nantaise sur les abcès cérébraux :.....	22
1) Justification de l'étude :	22
2) Modalités de l'étude :	22
PARTIE II - ARTICLE ORIGINAL.....	24
A) Introduction:	25
B) Methods:.....	26
C) Results:.....	28
D) Discussion:	38
E) Conclusion:	43
BIBLIOGRAPHIE :	44
ANNEXES :	53

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Patient Characteristics	29
Tableau 2 : Cranial Imaging	31
Tableau 3 : Patient Management	33
Tableau 4 : Univariate & Multivariate Analyses on Main Outcome	35
Tableau 5 : Univariate & Multivariate Analyses on Secondary Outcome... ..	36
Tableau 6 : Conversion of Continuous Variables to Categorical Variables	54

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Flow Chart	28
Figure 2 : Microbiology Results	30
Figure 3 : Antimicrobial Agents	33
Figure 4 : Glasgow Outcome Scale at M3 and M12	34
Figure 5 : Poster ID Week 2018.....	55

ABREVIATIONS

AC : Abscès Cérébral

ADRs : Adverse Drugs Reaction

ARN : Acide Ribonucléique

BA : Brain Abscess

BSAC : British Society for Antimicrobial Chemotherapy

C3G : Céphalosporine de 3^{ème} Génération

CCI : Charlson Comorbidity Index

CHU : Centre Hospitalier et Universitaire

CRP : C-Reactive Protein

CSF : Cerebrospinal Fluid

CT : Computed Tomography

DVE : Dérivation Ventriculaire Externe

FP : Facteurs Pronostiques

GEE : Generalized Estimating Equation

GCS : Glasgow Coma Scale

GISG : Gruppo Italiano di Studio Sulle Infezioni Grave

GOS : Glasgow Outcome Scale

HIV : Human Immunodeficiency Virus

HTIC : Hypertension Intracranienne

ICU : Intensive Care Unit

IQR : Interquartile Range

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

MRI : Magnetic Resonance Imaging

NSAIDs : Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs

OHB : Oxygénothérapie Hyperbare

ORL : Oto-Rhino-Laryngé

PO : Per Os

TDM : Tomodensitométrie

PARTIE I
-
PRESENTATION GENERALE

A) Introduction :

1) Définitions et épidémiologie :

On définit un abcès cérébral (AC) à pyogènes comme une suppuration bactérienne focale développée au sein même du parenchyme cérébral (1,2). Les patients touchés sont majoritairement des hommes, avec un sex-ratio estimé à 2,4 (3). L'âge moyen de survenue d'un abcès cérébral a été évalué à 34 ans sur une méta-analyse regroupant près de 10000 patients (3). Il s'agit d'une affection relativement rare, dont l'incidence est évaluée selon les études entre 0,3 et 1,3 pour 100 000 habitants (4). Le nombre de patients concernés n'est cependant pas négligeable en regard des limitations fonctionnelles que les abcès cérébraux peuvent entraîner (5) et du taux de mortalité qui leur est associé (entre 10 et 40%) (4,6). De plus, l'incidence des AC peut être retrouvée à des taux plus importants dans la population des patients immunodéprimés, toujours plus grandissante avec les progrès réalisés dans le domaine de la transplantation, et dans le traitement des pathologies onco-hématologiques et des maladies inflammatoires (7).

2) Pronostic et problématiques actuelles :

Les abcès cérébraux ont vu leur pronostic nettement amélioré à partir des années 1980 (8), grâce au développement des procédés d'imagerie cérébrale (séquences de diffusion en IRM), des techniques de ponction neurochirurgicale (neuro-navigation), des méthodes de documentation microbiologique (biologie moléculaire), et des nouveaux antibiotiques à large spectre et à bonne diffusion cérébrale (9–11). Malgré cela, les chiffres de morbi-mortalité restent élevés (6), en raison notamment d'une symptomatologie clinique parfois frustrante et de perturbations biologiques peu spécifiques, pouvant retarder le diagnostic et aggraver le pronostic (12).

Les facteurs pronostiques (FP) des abcès cérébraux sont basés sur les informations cliniques et paracliniques recueillies à la phase initiale du diagnostic, afin d'évaluer la mise en jeu du pronostic vital et d'estimer le retentissement fonctionnel à moyen et long terme. Ces facteurs ne sont pas clairement définis à l'heure actuelle (13,14). En effet, peu de travaux ont porté spécifiquement sur les facteurs susceptibles d'influencer la survie et les séquelles

neurologiques des patients souffrant d'un abcès cérébral, et les résultats obtenus sont parfois discordants (15–17).

Une prise en charge adéquate d'un abcès cérébral nécessite un diagnostic précoce, un traitement chirurgical et une antibiothérapie adaptée (18,19). Cependant, de nombreux aspects de la prise en charge restent toujours très débattus. Les protocoles de prise en charge des abcès cérébraux peuvent varier de façon importante selon les centres, de la fréquence du recours à la ponction-aspiration, aux types d'antibiotiques utilisés, à la durée de traitement et aux modalités d'un éventuel relais per os (20,21). La relative rareté des abcès cérébraux n'a pas permis la mise en place d'essais prospectifs, contrôlés randomisés, de grande envergure (22). Certaines sociétés savantes ont néanmoins émis des recommandations thérapeutiques : la British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC) en 2000 (23) et plus récemment le Gruppo Italiano di Studio sulle Infusioni Gravi (GISIG) en 2010 (24).

B) Histoire naturelle d'un abcès cérébral :

1) Mécanisme d'inoculation :

Il existe différents mécanismes d'inoculation intracérébrale. La plupart des abcès cérébraux sont la conséquence d'une infection de voisinage développée localement à l'étage ORL (sinusite, otite, mastoïdite) ou dentaire (20,25,26). L'infection se propage ensuite au parenchyme cérébral via le système veineux intracrânien. La contamination peut être également directe au décours d'un traumatisme crânien, ou hémotogène dans un contexte de bactériémie (19). Ce dernier mécanisme est volontiers retrouvé chez les patients immunodéprimés, avec des abcès souvent multiples répartis dans le territoire de vascularisation de l'artère cérébrale moyenne (9). Les endocardites sont aussi volontiers pourvoyeuses d'abcès métastatiques : les streptocoques et les staphylocoques sont alors les germes les plus fréquemment identifiés (27).

Bien que la majeure partie des abcès cérébraux survienne dans un contexte d'infection communautaire, une part non négligeable correspond à des infections nosocomiales apparaissant dans les suites d'une neurochirurgie, d'une intervention chirurgicale ORL, ou de soins dentaires (28). Enfin, environ 20% des abcès cérébraux se présentent dans des circonstances qui restent inexplicables (18).

2) Physiopathologie :

Si les abcès cérébraux demeurent une affection particulièrement rare, c'est en partie grâce à l'excellente protection du cerveau assurée par la barrière hémato-encéphalique. En cas de contamination hémotogène, les abcès se développent souvent entre les territoires superficiels et profonds de l'artère cérébrale moyenne, au sein d'une zone de jonction entre la substance blanche et la substance grise (29).

La première phase de l'infection correspond à une encéphalite aiguë pré-suppurative composée d'un centre nécrotique entouré d'un amas de polynucléaires neutrophiles. Le parenchyme cérébral est alors séparé de cette encéphalite par un œdème périphérique (30). Une collection purulente commence à se former partir de 4 jours, via l'accumulation de macrophages et de lymphocytes (1). Une capsule à paroi très vascularisée apparaît ensuite

après environ 11 jours, permettant de protéger le cerveau d'une extension de l'infection bactérienne (31). Au bout de deux semaines, la capsule est bien consolidée grâce à la formation d'une couche de collagène (32). Les symptômes des abcès cérébraux sont à la fois en rapport avec le processus infectieux en lui-même, mais également avec la réaction inflammatoire et immunitaire déclenchée par l'organisme, responsable notamment d'un œdème péri-lésionnel.

3) Facteurs de risque et terrains prédisposants :

Les patients potentiellement plus à risque d'abcès cérébral par contamination locorégionale sont les patients atteints d'infections ORL subaiguës ou chroniques (otite moyenne chronique etc...) ou présentant un mauvais état bucco-dentaire (33). Cependant, l'incidence de ce type d'inoculation est actuellement en régression (2). Ceci est en partie dû à la généralisation de l'accès aux soins dentaires, à l'optimisation du traitement antibiotique des infections ORL de l'enfant et de l'adulte, et aux politiques de vaccination anti-pneumococcique (34).

A l'inverse, on constate une augmentation des cas d'abcès cérébraux en rapport avec une dissémination hématogène. Cela peut être expliqué notamment par une majoration de la prévalence des patients immunodéprimés (35). Au sein de cette population très hétérogène, on retient les patients diabétiques (16) ou connus pour une pathologie néoplasique, et surtout les patients recevant un traitement immunosuppresseur pour une greffe de cellules souches ou d'organe solide (36). Enfin, les affections responsables d'un shunt droit-gauche intracardiaque (cardiopathies congénitales cyanogènes, foramen ovale perméable etc...) et les malformations artério-veineuses pulmonaires (maladie de Rendu-Osler, télangiectasie hémorragique héréditaire etc...) sont également pourvoyeuses d'embolies septiques intracrâniens (27,37).

C) Diagnostic des abcès cérébraux :

1) Manifestations cliniques :

Les abcès cérébraux, notamment de localisation frontale, peuvent parfois rester silencieux pendant plusieurs jours ou semaines (38). Les symptômes neurologiques deviennent ensuite plus bruyants avec la croissance intracrânienne de l'abcès et la formation d'un œdème péri-lésionnel (1). Lors du diagnostic, la durée moyenne d'évolution des symptômes est de 8 jours (22). Les manifestations des abcès cérébraux sont relativement hétérogènes et peu spécifiques. Par ordre décroissant, les signes cliniques les plus fréquemment identifiés sont les suivants : céphalées, fièvre, et déficit neurologique focal (3,17,27). Bien que cette triade soit décrite comme classique, elle n'est relevée dans son intégralité que chez 20% des patients (3).

Moins de la moitié des patients souffrant d'un abcès cérébral se présentent avec une symptomatologie fébrile (18). En effet, les signes infectieux sont souvent décrits comme en retrait par rapport aux manifestations neurologiques. De ce fait, certains auteurs mettent en garde contre l'absence de fièvre, qui ne doit pas faire éliminer le diagnostic d'abcès cérébral (3,39,40). Ceci est d'autant plus vrai chez les patients immunodéprimés (2).

Une crise convulsive, une altération de conscience ou de vigilance, un syndrome d'hypertension intracrânienne (HTIC), et une raideur de nuque, sont les autres symptômes devant faire suspecter un éventuel abcès cérébral (16). L'état de conscience est souvent altéré, avec un score de Glasgow à l'admission retrouvé anormal chez près de 50% des patients, ce qui témoigne de la gravité potentielle de cette infection du système nerveux central (4).

2) Perturbations biologiques :

De la même façon que les données cliniques, les résultats biologiques sont parfois mis à défaut pour les abcès cérébraux (2). En effet, bien que l'on observe une hyperleucocytose et une élévation du taux de CRP pour la majorité des patients, ces perturbations peuvent être absentes chez près de 30 à 40% des cas (41,42).

3) Méthodes d'imagerie :

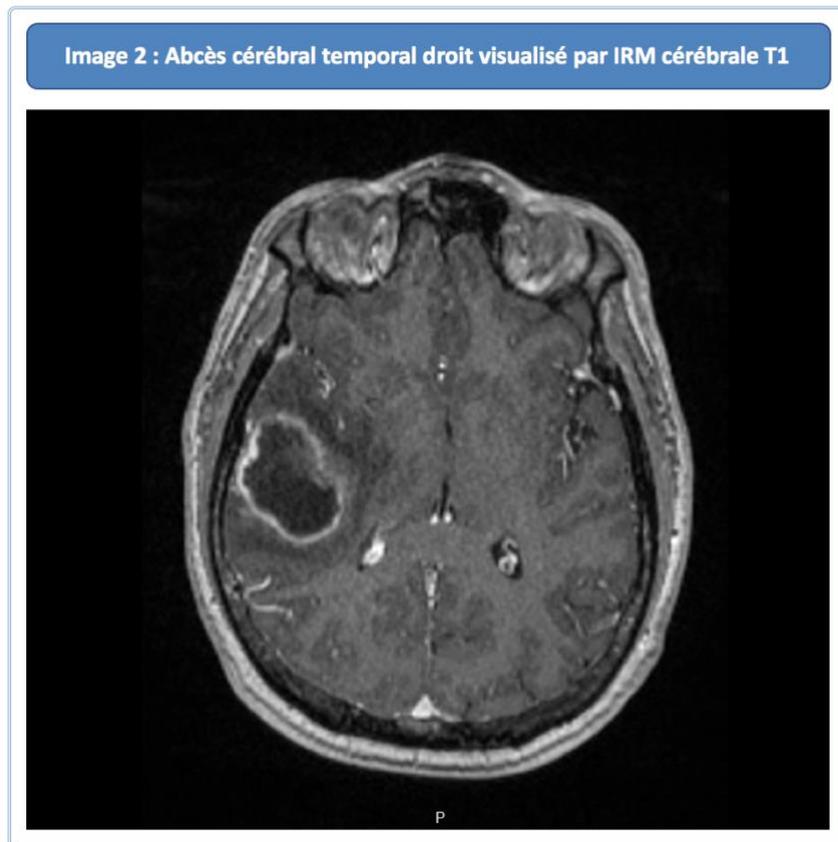
Les techniques d'imagerie cérébrale font partie des examens clés pour le diagnostic des abcès cérébraux (3). Elles doivent être effectuées pour chaque patient potentiellement suspect. Le scanner cérébral est facilement accessible la plupart du temps, et relativement peu onéreux (43). Cet examen doit être réalisé avec injection intraveineuse de produit de contraste. L'avantage du scanner est de permettre une identification rapide de la localisation, du nombre, et de la taille des abcès, ainsi que des éventuelles complications en rapport. On observe typiquement une lésion dite « en cocarde », hypodense en son centre et prenant le contraste en périphérie (44). Le scanner cérébral n'est cependant pas l'outil le plus performant pour le bilan d'une lésion intracrânienne d'allure kystique, et ne permet pas d'éliminer avec certitudes certains diagnostics différentiels (45).

Image 1 : Abcès cérébral frontal gauche visualisé par scanner cérébral injecté



En revanche, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une technique plus récente, dont l'apport a été extrêmement bénéfique pour le diagnostic des abcès cérébraux. Le centre de l'abcès est classiquement hyperintense en T2 et hypointense en T1 (44,46). La lésion est réhaussée en périphérie après injection de gadolinium et il existe un franc

hypersignal lors des séquences de diffusion (47). L'intérêt des séquences de diffusion est de différencier un abcès cérébral d'une tumeur nécrotique ou d'un kyste vrai (48). Une étude prospective a permis d'évaluer les performances diagnostiques de l'IRM avec séquences de diffusion pour le bilan des lésions d'allure kystique : la sensibilité et la spécificité ont été évaluées à 96% pour les abcès cérébraux (49). L'IRM est également plus performante pour l'identification des abcès de la fosse postérieure et pour la détection des thromboses veineuses associées (50).



La localisation de l'abcès est très souvent en rapport avec la porte d'entrée. En effet, un abcès développé à partir d'une porte d'entrée dentaire ou des sinus de la face sera plus volontiers de localisation frontale (51). A l'inverse, les abcès identifiés au sein des régions temporales ou cérébelleuses proviennent fréquemment d'une infection de type otite ou mastoïdite (52). La majeure partie des patients se présente avec un abcès de localisation supra-tentorielle et le lobe frontal est la région la plus communément atteinte (53).

4) Documentation microbiologique :

Les prélèvements bactériologiques doivent être réalisés de façon précoce et avant toute antibiothérapie. Le diagnostic microbiologique par cultures standard peut être optimisé grâce au développement des techniques d'amplification puis de séquençage de l'ARN 16S bactérien (54,55). En effet, les méthodes de biologie moléculaire sont parfois plus performantes en cas de germe à croissance lente, quand les cultures sont stériles, ou lorsqu'une antibiothérapie a précédé le prélèvement (56).

La ponction neurochirurgicale est un geste désormais associé à une faible morbi-mortalité, permettant l'identification du germe responsable avec d'excellents résultats (52). Si la ponction-aspiration est effectuée avant toute administration d'antibiotiques, son rendement est de l'ordre de 90% (57). En revanche, le rendement de l'examen diminue jusqu'à 70% s'il est réalisé après l'initiation d'une antibiothérapie (58). La ponction lombaire est parfois réalisée lorsque le tableau clinique est évocateur de méningite. Les taux de cultures positives du liquide céphalo-rachidien (LCR) sont malheureusement assez faibles : 24% des cultures ont amené à une identification bactérienne dans la méta-analyse de *Brouwer et al* (3,15,21). La ponction lombaire peut être responsable d'une baisse brutale de la pression du LCR par rapport à la pression parenchymateuse cérébrale, et faire courir le risque d'un engagement cérébral. Elle doit donc être réservée à certaines indications très limitées (59). Bien que modeste, la rentabilité des hémocultures reste non négligeable : 28% des hémocultures étaient positives dans la méta-analyse de *Brouwer et al* (3). Le recours aux hémocultures doit être généralisé avant toute antibiothérapie, du fait du caractère faiblement invasif de cet examen (41). De plus, celles-ci sont particulièrement rentables en cas d'abcès cérébral formé suite à une translocation hémotogène ou dans un contexte d'endocardite infectieuse.

L'épidémiologie bactérienne varie énormément en fonction de la porte d'entrée de l'infection, mais également en fonction de l'âge, de la localisation géographique, et du statut immunitaire du patient (34,60–62). Le caractère polymicrobien des abcès est fréquent, notamment en cas de porte d'entrée dentaire ou sinusienne (1,55). Les streptocoques, les bacilles gram-négatif, les staphylocoques, et germes anaérobies, sont les pathogènes les plus fréquemment isolés (63,64). Les streptocoques de la sphère oro-pharyngée, représentés de façon majoritaire par les Streptocoques du groupe *milleri*, sont les bactéries les plus souvent retrouvées en cas d'abcès cérébral communautaire (55). A l'inverse, le genre *Staphylococcus*

est prédominant dans les situations d'infections nosocomiales (3). Les abcès cérébraux à *Nocardia*, beaucoup plus rares, sont fréquemment associés à des abcès pulmonaires, et concernent particulièrement les patients immunodéprimés (65). Au sein de cette population, les d'abcès d'origine fongique tiennent une part importante, et représentent un diagnostic différentiel des abcès à pyogènes à ne pas méconnaître (7,66,67).

D) Prise en charge des abcès cérébraux :

1) Traitement chirurgical :

a) Techniques chirurgicales :

En plus de permettre une identification microbiologique, le drainage chirurgical des abcès cérébraux est un élément fondamental de la thérapeutique. L'aspiration de pus permet une décompression rapide et un contrôle de l'hypertension intracrânienne, en diminuant la taille et l'effet de masse de l'abcès (4,68).

De nos jours, la méthode historique d'excision par craniotomie occupe une place limitée. En effet, la résection complète d'un abcès correspond à un geste non dénué de complications, avec notamment un risque de dissémination bactérienne ou de cicatrice épileptogène (1,69). Bien qu'elle soit associée à de moindres taux de récurrence infectieuse (4,70), le recours à cette technique est désormais restreint aux échecs de plusieurs ponction-aspirations.

La ponction-aspiration de l'abcès via un trou de trépan est actuellement la méthode la plus répandue. Compte tenu de son caractère simple et relativement peu invasif, son développement a participé à l'amélioration du pronostic des abcès cérébraux (3,71,72). Elle se programme sur un temps opératoire relativement court et peut parfois se réaliser sous anesthésie locale. La ponction peut être effectuée à main levée en cas d'abcès superficiel. Pour un abcès de petite taille ou de localisation profonde, les neurochirurgiens peuvent utiliser un repérage par un cadre de stéréotaxie (73), ou des techniques plus récentes de neuro-navigation sans cadre de stéréotaxie (74,75). Le recours aux biopsies stéréotaxiques robotisées, avec recalage surfacique sans cadre, a montré des résultats particulièrement intéressants en termes de rentabilité diagnostique et de temps opératoire (76).

La présence d'une hypertension intracrânienne ne doit pas contre-indiquer la réalisation d'une ponction-aspiration (2). Une dérivation ventriculaire externe (DVE) peut être mise en place en cas d'hydrocéphalie obstructive. Le recours à une craniectomie de décharge doit être réservé aux tableaux neurologiques gravissimes résistants aux premières options chirurgicales (77).

b) *Indications du traitement chirurgical :*

La prise en charge classique d'un abcès cérébral associe à la fois un traitement antibiotique et un drainage chirurgical (23,24). Cependant, un traitement médical seul est parfois proposé dans certaines conditions (16,21). Les résultats de la méta-analyse de *M. Brouwer et al* (3), montrent que 12% des patients avaient été traités par antibiotiques sans chirurgie concomitante. La décision thérapeutique doit être réfléchie au cas par cas, et reposer sur l'ensemble des données de l'examen clinique, des paramètres biologiques, et du bilan d'imagerie.

Le groupe italien du GISIG, dans ses récentes recommandations, propose des critères permettant de sélectionner les cas éligibles à un traitement médical seul (24). Il suggère notamment une abstention chirurgicale chez les patients en bonne condition neurologique à l'admission (GCS >12), présentant des abcès de petite taille (< 2.5 cm), et chez qui le pathogène responsable a été identifié par un autre prélèvement. Pour ces situations particulières, le traitement chirurgical doit être réévalué en l'absence d'amélioration clinique ou radiologique après une ou deux semaines (78). Il arrive aussi qu'un traitement antibiotique seul soit proposé en cas d'abcès cérébraux multiples, ou en cas de mauvais pronostic, chez les patients ne pouvant pas supporter l'intervention chirurgicale, du fait d'un terrain fragile ou de conditions cliniques trop précaires (14,39).

2) Traitement antibiotique :

Le traitement antibiotique doit être initié le plus rapidement possible dès que le diagnostic d'abcès cérébral est envisagé (2). Il est raisonnable d'administrer la première dose d'antibiotique après la ponction-aspiration si le patient est stable et si la procédure chirurgicale est accessible rapidement (1). Actuellement, il persiste toujours de nombreuses controverses concernant les modalités du traitement antibiotique des abcès cérébraux (24,72). La relative rareté de cette pathologie n'a pas permis la réalisation d'essais prospectifs, contrôlés randomisés, de grande envergure (79–81). Des recommandations ont été publiées en 2000 par la British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC) (23), et un groupe de travail italien (GISIG) a également publié ses propositions en 2010 (24).

Le choix de l'antibiothérapie probabiliste doit être réfléchi selon les micro-organismes suspectés et en fonction de la diffusion des antimicrobiens dans le parenchyme cérébral

(82,83). Grâce aux jonctions serrées présentes entre les cellules endothéliales, la barrière hémato-encéphalique est une frontière étanche et remarquablement efficace pour protéger le cerveau (84,85). Bien que les paramètres pharmacologiques du tissu cérébral et du LCR ne soient pas strictement co-linéaires, les concentrations en antibiotiques dans le LCR sont le paramètre le plus accessible pour apprécier les concentrations intracérébrales (79,86,87). Les caractéristiques idéales d'un antimicrobien pour pénétrer le cerveau sont les suivantes : petit poids moléculaire, liposolubilité, et faible fixation protéique plasmatique (79).

L'utilisation de métronidazole, de phénicolés (thiamphénicol), de rifampicine, de cotrimoxazole, de linézolide ou de fluoroquinolones apporte une diffusion satisfaisante dans l'encéphale (79,88). Le métronidazole offre en plus l'avantage d'une très bonne efficacité contre les germes anaérobies (89). Le recours prolongé au linezolid ou au thiamphénicol est limité par l'apparition de toxicités hématologiques après 2 ou 3 semaines, le plus souvent réversibles (90–93). La pénétration des bêta-lactamines ou de la vancomycine dans le parenchyme cérébral est plus faible. Cependant, l'utilisation de ces molécules, notamment des céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G), offre une efficacité très intéressante contre les streptocoques et les bacilles gram-négatif. L'inflammation méningée et l'administration de fortes doses de bêta-lactamines permet l'obtention de concentrations cérébrales satisfaisantes (94–96). En cas d'abcès cérébral à *Toxoplasma gondii*, la clindamycine est utilisée comme traitement de deuxième ligne en association avec la pyriméthamine : son emploi peut parfois être discuté pour les abcès cérébraux bactériens à germe sensible à la clindamycine (79,97–99).

Les recommandations britanniques du BSAC proposent, en traitement probabiliste, l'association d'une céphalosporine de 3^{ème} génération et de métronidazole en traitement des abcès d'origine dentaire ou sinusienne, tandis que la bithérapie ampicilline et métronidazole est préférée pour les abcès d'origine otogène (23,100). En 2010, le GISIG a suggéré l'emploi de céfotaxime (ou pipéracilline / tazobactam) combiné au métronidazole pour la prise en charge des abcès provenant d'une infection dentaire, sinusienne ou otogène. La même attitude est proposée pour les abcès post-traumatiques. En cas d'infection iatrogène, il est conseillé d'initier une antibiothérapie par méropénème (ou pipéracilline / tazobactam) en association avec vancomycine ou linezolid (24). Plus récemment, *Bodilsen et al* (11) ont suggéré l'association de céfotaxime, de métronidazole, et de vancomycine lorsqu'une infection à

Staphylococcus aureus résistant à la méticilline est suspectée (abcès post-traumatique ou post-chirurgical).

Le cas particulier des abcès documentés à *Nocardia* ou à *Actinomyces* nécessite un traitement très prolongé, poursuivi pendant au moins un an. Le cotrimoxazole est l'antibiotique le plus souvent administré pour les abcès à *Nocardia*, bien que l'association de méropénème et d'amikacine puisse parfois être utilisée (101,102). Dans un premier temps, les infections cérébrales à *Actinomyces* sont traitées en intraveineux par pénicilline G, relayée ensuite per os par amoxicilline (103,104).

A l'heure actuelle, la durée totale du traitement antibiotique des abcès cérébraux est toujours incertaine (61). De la même façon, peu d'études ont porté sur la possibilité d'un relais des thérapies intraveineuses par l'administration orale d'antibiotiques adaptés aux pathogènes isolés (80). L'avis de la BSAC et du GISIG est de poursuivre les antimicrobiens pour une durée totale de 4 à 6 semaines si l'abcès a été aspiré chirurgicalement, contre au moins 6 à 8 semaines en cas de traitement médical seul (23,24). Une antibiothérapie orale ciblée contre le germe responsable peut parfois être débutée après une à deux semaines de traitement intraveineux. Cependant, les données autorisant un relais per os sont limitées, et cette attitude n'est toujours pas considérée comme le traitement standard (22). Lorsqu'elle est proposée, elle concerne uniquement une population choisie de patients ayant bien évolué cliniquement et radiologiquement sous traitement intraveineux (24).

3) Traitements adjuvants :

Bien que les données autorisant l'utilisation d'une corticothérapie adjuvante soient très limitées, près de la moitié des patients atteints d'un abcès cérébral reçoivent des corticoïdes (3). Le rationnel d'utilisation de dexaméthasone est une diminution espérée de l'œdème péri-lésionnel et de l'hypertension intracrânienne (105). Cependant, les propriétés immunosuppressives des corticoïdes freinent leur utilisation dans cette indication (18). Enfin, certains auteurs ont évoqué un rôle potentiellement limitant de la corticothérapie sur la diffusion intracérébrale des antibiotiques (106). Une étude expérimentale effectuée sur des rats a révélé que la dexaméthasone avait peu d'effets sur l'inflammation locale et sur la mortalité (106,107). Une méta-analyse plus récente effectuée sur 751 patients a évalué l'impact d'une corticothérapie en cas d'abcès cérébral : l'utilisation de dexaméthasone

n'était pas associée à une mortalité augmentée (108). Le recours aux corticoïdes devrait être limité aux patients présentant un effet de masse important potentiellement à risque d'engagement cérébral (1).

Il n'existe pas d'argument dans la littérature en faveur de l'utilisation de traitements antiépileptiques en prévention primaire des crises convulsives (4,109). L'administration d'une thérapie anticonvulsivante doit être réservée aux cas de crise épileptique avérée (1,110). La possibilité d'une oxygénothérapie hyperbare (OHB) comme traitement adjuvant a été étudiée sur une cohorte de 40 patients avec des résultats intéressants (111,112). Cependant, il n'y a pas aujourd'hui d'éléments assez forts pour considérer cette option thérapeutique en routine.

E) Evolution des abcès cérébraux :

1) Complications :

Les complications des abcès cérébraux sont d'ordre neurologique bien plus que septique (2). Les patients souffrant d'un abcès cérébral peuvent rapidement présenter des troubles de conscience ou de vigilance, voire un état de coma. En effet, la lésion intracrânienne entraîne localement un œdème et un effet de masse, potentiellement responsables d'un engagement cérébral (38). Les abcès localisés dans les régions corticales sont particulièrement à risque de crises convulsives (110), tandis que les abcès de la fosse postérieure peuvent être responsables d'une hydrocéphalie obstructive (33,78). Enfin, la survenue d'une rupture intraventriculaire d'un abcès entraîne de fait une ventriculite dont les conséquences pour la survie sont catastrophiques, avec une mortalité estimée jusqu'à 80% dans certaines séries publiées (113–115).

2) Pronostic :

Les importants progrès réalisés ces dernières années dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique des abcès cérébraux ont permis une nette amélioration du pronostic en rapport (116). Malgré cela, les chiffres de mortalité et de morbidité restent significatifs (117). Les taux de mortalité, mesurés à 40% dans les années 1960, sont désormais estimés aux alentours de 10% depuis les années 2000 (3). Dorénavant, on considère que 70% des patients évoluent de façon favorable, avec une guérison complète ou avec des séquelles minimales (3,118). Les complications neurologiques de type hypertension intracrânienne sont responsables de la plupart des décès (42). Lorsqu'un retentissement fonctionnel persiste, il s'agit la plupart du temps d'un déficit neurologique séquellaire, d'une épilepsie, ou d'une hydrocéphalie communicante secondaire (par limitation de la résorption du LCR) (68). L'évolution des abcès cérébraux vers d'éventuelles séquelles neurocognitives ou psychologiques n'a pas été évaluée. Des séquelles radiologiques peuvent perdurer à distance de l'infection. On retrouve alors sur le scanner cérébral une image hypodense ne prenant pas le contraste, sans impact sur l'évolution clinique (119).

3) Facteurs influençant le pronostic :

Certains auteurs ont particulièrement axé leurs travaux sur les paramètres cliniques et thérapeutiques potentiellement susceptibles d'influencer le pronostic des patients. Les résultats obtenus sont souvent très hétérogènes et parfois contradictoires. La perturbation du score de Glasgow à l'arrivée des patients est l'un des seuls facteurs de mauvais pronostic retrouvé dans la majeure partie des études (13,14,16,41,42,114). Deux études ont identifié l'immunosuppression comme un facteur de mauvaise évolution neurologique (14,16). La présence de comorbidités a également été associée à une morbi-mortalité augmentée (16). De même, la survenue d'une crise convulsive ou d'un déficit neurologique focal pourrait avoir une influence sur la mortalité et les séquelles neurologiques (120). Lors du recueil mené par *Lu et al* (8), 17% des patients se sont présentés avec un tableau de choc septique, et cet élément était prédictif d'un mauvais pronostic. Enfin, la présence d'abcès multiples et une initiation retardée du traitement antibiotique sont des paramètres potentiellement associés à une mauvaise évolution neurologique (121).

F) Elaboration d'une étude nantaise sur les abcès cérébraux :

1) Justification de l'étude :

A l'heure actuelle, les modalités de prise en charge des abcès cérébraux, que ce soit sur le versant médical ou chirurgical, sont encore débattues. De même, les facteurs pronostiques susceptibles d'influencer la survie et les séquelles fonctionnelles des patients atteints ne sont pas clairement définis. L'intérêt d'une identification de ces facteurs est double, selon que les facteurs identifiés seront modifiables ou non par le praticien. D'un côté, certains facteurs de mauvais pronostic associés à la présentation clinique initiale, aux caractéristiques biologiques et aux données radiologiques, peuvent, s'ils sont dépistés précocement, alerter les praticiens sur l'éventuelle gravité du patient et conduire à une optimisation de prise en charge. Par ailleurs, la reconnaissance de certains choix thérapeutiques comme de potentiels facteurs pronostiques permettrait d'orienter les prises en charges médicales et chirurgicales futures.

Nous proposons une étude analysant de façon rétrospective les données des patients traités au CHU de Nantes pour un abcès cérébral à pyogènes. Le premier objectif de ce travail est de décrire les caractéristiques de notre série de patients. Le deuxième objectif est de préciser les facteurs pronostiques influençant la mortalité et les séquelles neurologiques à trois mois du diagnostic. L'un des intérêts d'une étude ciblée spécifiquement sur les patients hospitalisés à Nantes est d'appréhender plus précisément l'écologie locale et les germes prédominants au sein de notre CHU. A terme, nous souhaiterions pouvoir standardiser nos pratiques et proposer des protocoles de prise en charge locaux. Enfin, nous espérons que les résultats obtenus puissent stimuler la recherche dans le domaine des abcès cérébraux, notamment par le développement de travaux prospectifs de plus grande ampleur.

2) Modalités de l'étude :

Nous avons collecté de façon rétrospective les données des patients hospitalisés au CHU de Nantes entre mars 2003 et décembre 2016 pour un abcès cérébral à pyogènes. Les critères d'inclusion étaient les suivants : aspect radiologique (au scanner ou à l'IRM) évocateur d'un abcès cérébral ET infection bactérienne confirmée par un prélèvement approprié ou infection bactérienne suspectée traitée par antibiothérapie. Les patients mineurs

ont été exclus. Nous avons également choisi de ne pas inclure les patients souffrant d'un abcès cérébral d'origine fongique, parasitaire, ou mycobactérienne.

Les données cliniques de chaque patient ont été recueillies avec une attention particulière concernant les comorbidités associées (score de Charlson), la présence d'une immunodépression ou de facteurs prédisposants, les symptômes initiaux, l'examen neurologique à l'arrivée, et le score de Glasgow initial. Nous avons collecté certains renseignements biologiques, dont le nombre de leucocytes, le taux de CRP (C-reactive protein), et l'ensemble des examens microbiologiques. Les paramètres radiologiques suivants ont été rassemblés : nombre, localisation, taille des abcès, présence d'un œdème péri-lésionnel, d'un effet de masse, d'un engagement cérébral ou d'une hydrocéphalie. Nous avons également analysé les modalités du traitement médical, dont le type et la durée du traitement antibiotique, la réalisation d'un relais PO (per os), la nécessité d'une surveillance en réanimation, et l'adjonction d'une corticothérapie ou d'un traitement antiépileptique. Les procédures chirurgicales ont été classées en deux principales méthodes : excision de l'abcès par craniotomie ou ponction-aspiration avec ou sans neuro-navigation.

Pour évaluer le retentissement d'un abcès cérébral sur le pronostic à moyen et long terme, nous avons eu recours au Glasgow Outcome Scale (GOS). Ce score composite est habituellement utilisé dans les études cherchant mesurer les conséquences neurologiques d'un abcès cérébral ou de toute autre pathologie responsable d'une agression du parenchyme cérébral (122). Il associe des informations relatives à la survie et aux séquelles fonctionnelles des patients, avec un score maximal à 5. L'évolution est considérée comme favorable en cas de guérison complète (5) ou de séquelles modérées (4). A l'inverse, l'évolution est dite défavorable en cas de séquelles sévères (3), d'état végétatif (2), ou de décès (1). Le GOS a donc été choisi comme critère de jugement principal, évalué à 3 mois puis à 12 mois du diagnostic d'abcès cérébral. La durée d'hospitalisation a été retenue comme critère de jugement secondaire.

La présentation clinique, incluant le score de Charlson et le score de Glasgow, les paramètres radiologiques, les modalités du traitement médical, et le type de chirurgie ont été proposés comme de potentiels facteurs pronostiques susceptibles d'influencer le GOS à 3 mois et à 12 mois. Une analyse univariée puis une analyse multivariée ont été réalisées afin d'évaluer les facteurs indépendamment associés au devenir neurologique du patient.

PARTIE II
-
ARTICLE ORIGINAL

A) Introduction:

Pyogenic brain abscesses are focal bacterial infections of brain parenchyma, and they remain one of the most serious diseases of the central nervous system (1–4,6). The reported incidence ranges from 0,3 to 1,3 cases per 100 000 persons per year (3), but this incidence is thought to be substantially higher in the population of immunocompromised patients (7). Abscess formation can occur after neurosurgical procedures, head trauma, through contiguous spread from neighbouring structures or via haematogenous dissemination (27,52).

Prognosis has improved significantly over the last decades (8), due to advances in non-invasive neuroimaging, neurosurgical interventions, microbiological diagnosis, and antimicrobial agents use (9,10). However, morbidity and mortality are still high (6). Diagnosis may be difficult because of the absence of specific clinical signs or biochemical markers. Many patients are at risk of neurological complications which can lead to long-term sequelae or death (5,12). Factors influencing the outcome have not been clearly defined (13,14). Previous studies have obtained conflicting results regarding basic characteristics and therapeutic parameters influencing neurological sequelae and mortality rates (15,16). Altered level of consciousness at initial presentation was previously identified as a factor predicting poor outcome (17).

The successful treatment of brain abscesses requires early diagnosis, prompt surgical management and appropriate antibiotic therapy (18,19). However, the optimal management of brain abscesses remains undetermined (20,21). The majority of studies are retrospective reports and there is no published data on controlled and comparative therapeutic trials (22). Currently no guidelines are available for the treatment of this serious infection. However, some recommendations for clinical practice have been issued from learned societies : in 2000 by the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC) (23), and in 2010 by the GISIG (Gruppo Italiano di Studio sulle Infezioni Gravi) Working Group on Brain Abscesses (24).

In order to improve the therapeutic strategies for this condition, our study aimed to explore the prognosis factors of brain abscess, especially the impact of therapeutic decisions on the outcome. A secondary objective was to describe clinical presentation, medical and surgical management, and the patient course.

B) Methods:

Study design:

This retrospective cohort study was performed at Nantes University Hospital. We retrospectively reviewed all adult inpatients charts from March 2003 to December 2016 with encoded pyogenic brain abscess. Inclusion criteria required characteristic intracranial collection visible on computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI). The bacterial causality of infection should be confirmed by appropriate microbiological testing (blood cultures, lumbar puncture, neurosurgical aspiration) or suspected enough to be treated by antibiotic agents. We excluded patients under the age of eighteen and those with infection caused by mycobacteria, fungi or parasites.

Data collection:

Data were collected from the hospital computerised charts, and completed if necessary from paper charts. The clinical course of each patient was reviewed with emphasis on comorbidities (Charlson Comorbidity Index: CCI), underlying immune deficiency, predisposing factors, presenting symptoms, and the results of initial neurological examination including Glasgow Coma Scale (GCS). Various laboratory tests, including peripheral white blood cells count, C-reactive protein level, and microbiology culture were collected. The following radiological features were assessed: number, location, and maximum diameter of the abscesses, presence of surrounding oedema, mass effect, brain herniation, or hydrocephalus. Data was collected on the choice and duration of antibiotic therapy, switch to oral regimen, and concurrent administration of corticosteroids or anti-epileptic drugs. Admission to the Intensive Care Unit (ICU) was also noted. Surgical procedures were classified as either aspiration or craniotomy with excision of the abscess.

Outcome:

The main outcome measure was an objective clinical assessment with the Glasgow Outcome Scale (GOS) at three months post-diagnosis (122). Death (I), vegetative status (II) and severe disability (III) were classified as unfavourable outcomes, whereas moderate disability (IV) and good recovery (V) were classified as favourable outcomes. A comparison was made between patients favourable (GOS IV-V) and unfavourable outcomes (GOS I-II-III). Clinical presentation, including Charlson score and initial GCS, radiological findings, medical treatment, and type of surgery were considered as potential prognostic factors. In previous

studies, abnormal GCS at initial presentation seems to be frequently identified as a factor predicting poor outcome (17). We then attempted to remove the potential influence of this factor by analysing the outcome in a subpopulation of patients without neurological severity on admission and who survived after three months. We selected length of hospital stay as a secondary outcome measure with a cut-off of 30 days.

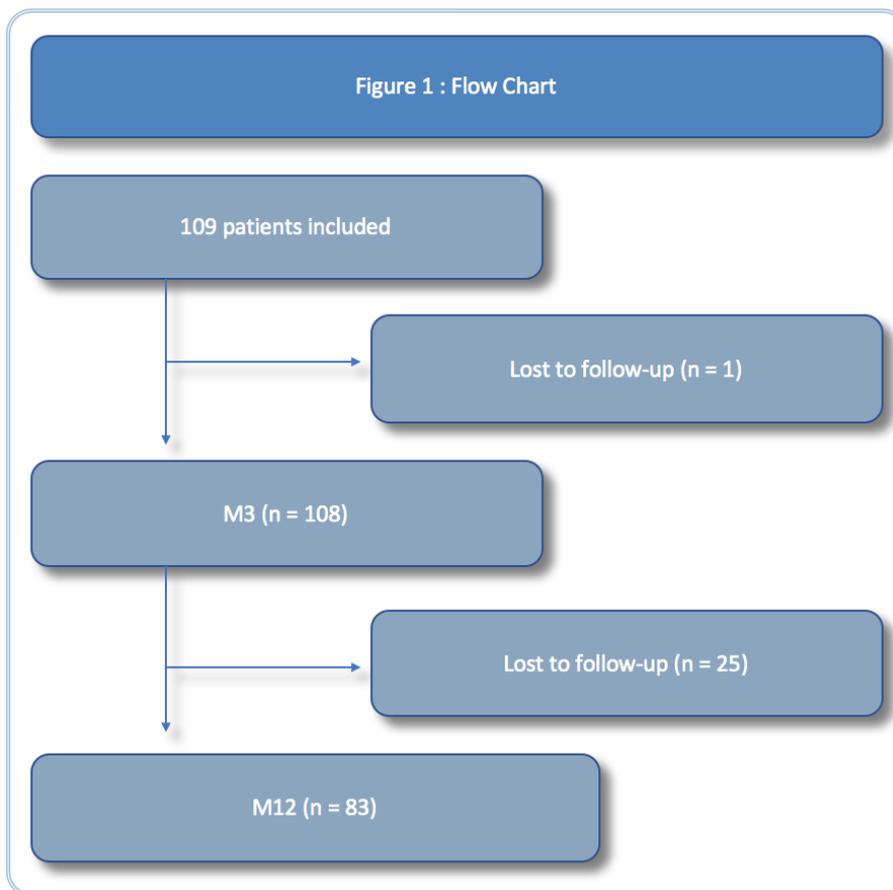
Statistical analysis:

The data were collected using Excel software. Data analysis was performed using the R software. The significance level used in this study was the standard $p < 0.05$. To identify the different factors associated with the outcome, bivariate and multivariate logistic models were used thanks to GEE package. When necessary, continuous variables were converted to categorical binary variables, with a cut-point dividing our population into two homogeneous categories.

C) Results:

Study population:

One hundred nine patients satisfied the inclusion criteria during the study period. It was observed that the majority of patients, 80 (73,4%), were male. The mean age at diagnosis was 60 years (IQR: 47-69).



Clinical presentation:

Mean Charlson score was 2 (IQR: 1-4). Nineteen patients (17,4%) had pre-existing neurological conditions at presentation ($GOS \leq 4$). Regarding predisposing factors, we identified 20 cases (18,3%) of malignancy, 10 cases (9,2%) of diabetes, 3 patients (2,8%) receiving immunosuppressive therapy, and one case of confirmed Human Immunodeficiency virus (HIV). Seven subjects (6,4%) had recently received non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) by prescription or self-medication. Seventy-eight patients (71,6%) had community-acquired infections while the other 31 (28,4%) were diagnosed with nosocomial infections. Sixteen cases (14,7%) occurred in relation to definite infective endocarditis by the modified Duke criteria.

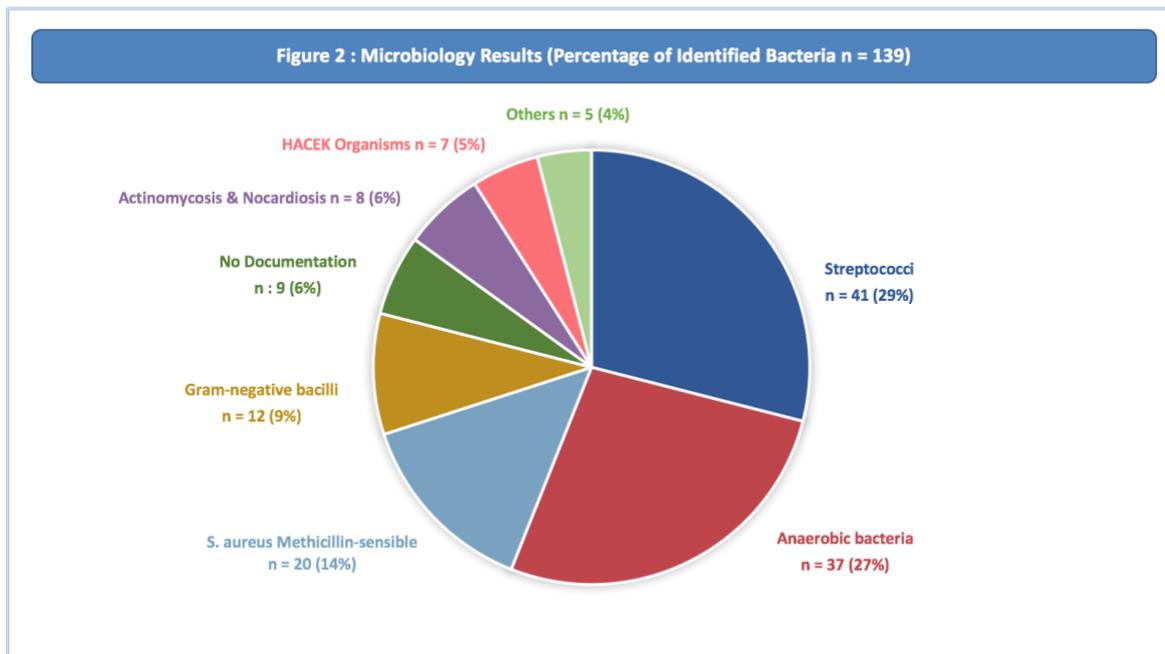
Table 1 : Patient Characteristics

All Patients: 109	
Underlying Conditions	
Age (median)	60 y (IQR: 47 – 69)
Sex (male)	80 (73,4%)
Pre-existing neurological conditions (yes)	19 (17,4%)
Charlson (median)	2 (IQR: 1 – 4)
Malignancy (yes)	20 (18,3%)
NSAIDs (yes)	7 (6,4%)
Nosocomial Infections (yes)	31 (28,4%)
Initial Presentation	
Fever (yes)	75 (68,8%)
Headache (yes)	59 (54,1%)
Focal neurologic deficit	46 (42,2%)
GCS < 15 (yes)	54 (49,5%)
Epileptic seizures (yes)	28 (25,7%)
Intracranial hypertension (yes)	19 (17,4%)
Neck stiffness (yes)	18 (16,5%)
Biological Findings	
CRP level (median)	85 (IQR: 25 – 180)
White blood cell count (median)	14,1 (IQR: 11 – 17,6)
Microbiological identification (yes)	100 (91,7%)
Monomicrobial infection (yes)	69/100 (69%)
Rates of positive neurological aspiration	76/84 (90,5%)
Rates of positive lumbar puncture	4/39 (10,2%)
Rates of positive blood cultures	25/88 (28,4%)

The mean symptom duration prior to diagnosis was 7 days (IQR: 3-21). The most frequent clinical presentations included fever (68,8%), headache (54,1%), and focal neurological deficits (42,2%). This “classic” triad, usually considered as the most common, was observed in only 18 patients (16,5%). Glasgow Coma Score (GCS) was less than 15 on admission in 49,5% of the patients. Epileptic seizures occurred in 28 cases (25,7%). Other clinical manifestations included intracranial hypertension (17,4%) and neck stiffness (16,5%).

Biological findings:

Median CRP level was 85 mg/l (IQR: 25-180) and median white blood cell count was 14,1 giga/l (IQR: 11-17,6). Neurosurgical procedures were performed in 86 patients (79%). In these instances, the rate of positive culture from aspiration, drainage, or excision was 90,5%. Thirty-nine patients (35,8%) underwent lumbar puncture: cerebrospinal fluid (CSF) yielded bacteria in only 4 of these patients. Nineteen patients (17,4%) had positive blood cultures. Microbiological identification was obtained in 100 patients (91,7%): single bacteria were isolated from 69 patients and polymicrobial infections occurred in 31 patients. The most common species cultured were streptococci (29%), particularly from the *Streptococcus milleri* group, followed by anaerobic bacteria (27%), methicillin-sensible *Staphylococcus aureus* (14%), and gram-negative bacilli (9%). There were three cases of cerebral nocardiosis and five cases of actinomycosis.



Cranial imaging:

Neuroimaging study by MRI was used in 59 patients (54,1%). Median time from presentation to initial brain-imaging was one day (IQR: 1-2). Brain abscesses were singular in 69 subjects (63,3%) and multiple in 40 cases (36,7%). The frontal lobe was the most common location (39%), followed by the temporal (22%) and parietal (21%) regions. The median diameter was 38 mm (IQR: 29-50). Brain oedema was present in 96 patients (88%) while mass effect

occurred in 86 patients (78,9%) and brain herniation in 43 patients (39,4%). Intraventricular rupture was observed in 19 subjects (17,4%) and hydrocephalus in 14 cases (12,8%).

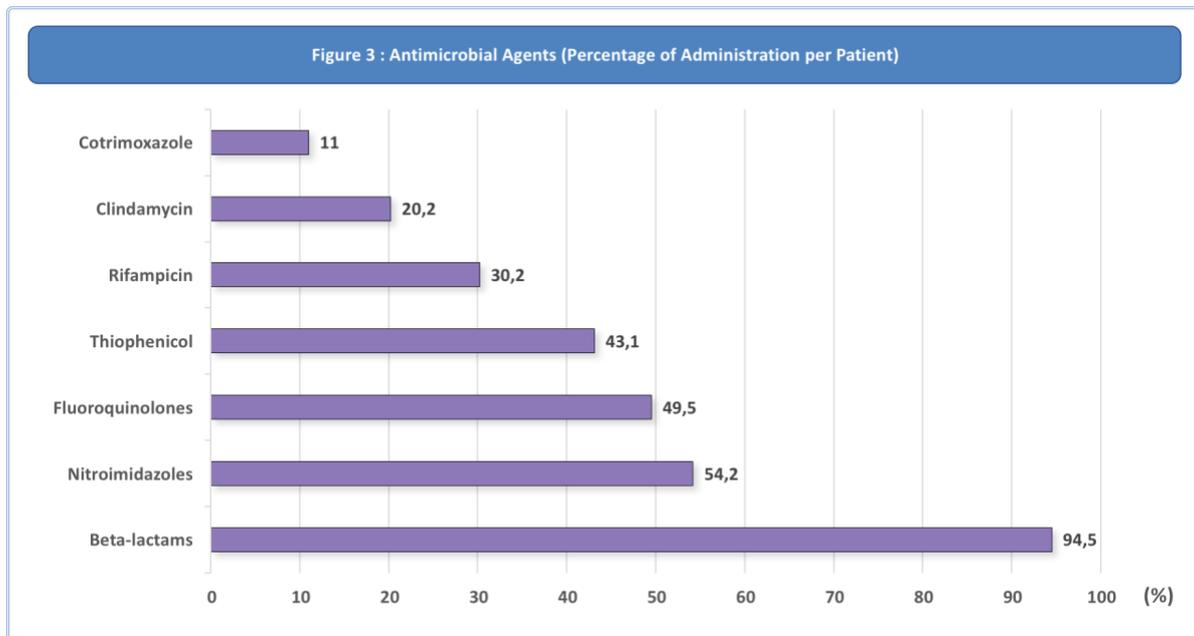
Table 2 : Cranial Imaging

All Patients: 109	
Computed tomography (yes)	108 (99,1)
MRI (male)	59 (54,1%)
Multiple abscesses (yes)	40 (36,7%)
Brain oedema (yes)	96 (88,1%)
Venous thrombosis (yes)	6 (5,6%)
Brain herniation (yes)	43 (39,4%)
Hydrocephalus (yes)	14 (12,8%)
Intraventricular rupture (yes)	19 (17,4%)
Abscess localization (number of abscesses = 125)	
Frontal lobe (yes)	49/125 (39%)
Temporal lobe (yes)	28/125 (22%)
Parietal lobe (yes)	26/125 (21%)
Occipital lobe (yes)	18/125 (14%)
Cerebellar lobe (yes)	4/125 (3%)

Therapeutic management:

Eighty-six patients (78,9%) were managed with a combination of surgery and antibiotics, while 23 patients (21,1%) received antibiotic treatment alone. Almost all patients (107 patients: 98,2%) were initially given intravenous antibiotics. Three days (IQR: 2-7) was the median time between patient admission and first antibiotic administration. Median duration of total antibiotic therapy was 69 days (IQR: 45-98). The most commonly used antimicrobials were beta-lactam antibiotics (94,5%), nitroimidazoles (54,2%), fluoroquinolones (45,9%), thiophenicol (43,1%) and rifampicin (30,2%). Changes of antibiotic treatment were common and 70,6% of patients received three or more different antibiotic regimens. Adverse drug

reactions (ADRs) leading to antibiotics discontinuation were observed in 27 patients (24,8%), with 20 cases of thiophenicol-induced reversible cytopenia.



Median length of intravenous therapy was 29 days (IQR: 14-77) and forty-nine patients (45%) were switched to an oral antibiotic regimen. Concomitant treatments were anti-epileptic drugs for 64 patients (58,7%), corticosteroids for 44 patients (40,3%) and mannitol for 31 cases (28,4%). Almost half of the patients (49 patients: 45%) were admitted to the Intensive Care Unit (ICU) for greater than 3 days.

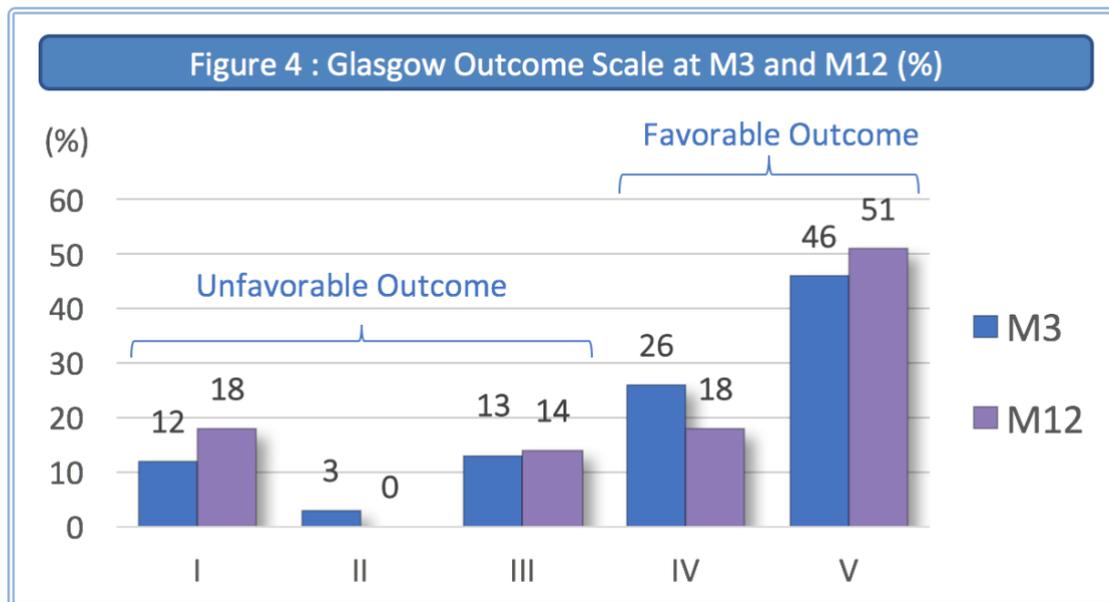
The majority of patients (86 patients: 78,9%) underwent surgical intervention. Furthermore, 28 cases (25,7%) had more than one neurosurgical procedure, mostly as a result of deterioration in their clinical status or radiological findings. Median duration from arrival to hospital to first surgery was four days (IQR: 2-11,75). Craniotomy and excision of the abscess was performed in 36 patients (41,9% of operated patients) while aspiration through burr hole was more likely use for abscess evacuation (49 patients: 57%). Aspiration was performed using stereotactic methods or neuronavigation in 22 cases (25,6%). Eleven patients (10,1%) required external ventricular drainage and 6 patients (5,5%) underwent decompressive craniectomy.

Table 3 : Patient Management

All Patients: 109	
Exclusive antibiotic treatment (yes)	23 (21,1%)
Total antibiotic duration (median)	65 days (IQR: 45 – 95)
Oral switch (yes)	49 (45%)
Time to oral switch (median)	19 days (IQR: 12 – 28)
Antibiotic regimens > 2 (yes)	77 (70,6%)
Anti-epileptic drugs (yes)	64 (58,7%)
Corticosteroid (yes)	44 (40,3%)
Surgical intervention (yes)	86 (78,9%)
Surgical intervention > 1 (yes)	28 (25,7%)
Time before surgery (median)	4 days (IQR: 2 – 11,5)
Burr hole aspiration (yes)	84/86 (98,2%)
Stereotactic methods (yes)	56/86 (65,1%)
External ventricular drainage (yes)	11 (10,1%)
Decompressive craniectomy (yes)	6 (5,5%)
ICU stay > 3 days	49 (45%)
Length of hospital stay (median)	37 days (IQR: 23,5 – 56)
Mortality after 3 months	13 (11,9%)
GOS \geq 4 after 3 months	78 (71,5%)

Outcomes and prognosis:

Of the 109 patients included in this study, the mortality rate was 12% (13 patients) at third month. Among the 95 survivors, 78 patients (82,1%) had favourable outcomes (GOS \geq 4): 50 patients (52,6%) had a full recovery and 28 patients (29,5%) developed moderate disability. The outcome was unfavourable (GOS \leq 3) in 17,9% of the survivors: 14 subjects (14,7%) had severe disability and 3 subjects (3,1%) were in vegetative state. Fifteen cases of recurrent abscesses were observed after 3 months. The mortality rate after one year was 13,8%.



Main outcome: Glasgow Outcome Scale:

The primary outcome was favourable when GOS was ≥ 4 . Univariate analyses revealed that abnormal GCS (GCS ≤ 14) at initial presentation and presence of comorbidities (Charlson Scale ≥ 2) were associated with poor outcome (OR: 4; 95% IC: 1.6-10.5; $p=.004$ and OR: 3; 95% IC: 1.1-9.5; $p=.046$ respectively). Oral antibiotic switch was significantly associated with a better outcome (OR: 0.3; 95% IC: 0.1-0.7; $p=.008$). Other factors such as age, number and size of lesions, surgical treatment and duration of antibiotics were not significantly linked to the outcomes in our study. Multivariate logistic regression confirmed that abnormal GCS (ORa: 4.5; 95% IC: 1.54-14.68; $p=.008$), comorbidities (ORa: 4.6; 95% IC: 1.28-19.78; $p=.027$), and the absence of oral antibiotics (ORa: 0.14; 95% IC: 0.02-0.58; $p=.013$), were significantly associated with unfavourable outcome.

Taking into account the initial severity and neurologic status as possible confounding factors, we performed the same analyses on a subgroup of patients with GSC ≥ 14 at initial presentation who survived after 3 months. The outcome after 3 months was unfavourable in only six patients of this selected population. No factors were found to be significantly associated with outcome in univariate and multivariate analyses.

Table 4 : Univariate and multivariate analyses on main outcome : GOS after 3 months

		Total population : 109 patients				Univariate analysis				Multivariate analysis			
		GOS favourable : 78		GOS unfavourable : 30		OR	2,5%	97,5%	p	OR	2,5%	97,5%	p
Sex	male	58 (74,4%)		22 (74,3%)		1,1	0,4	2,7	0,913	1,5	0,5	4,6	0,496
Charlson score	≥ 2	49 (62,8%)		25 (83,3%)		3,0	1,1	9,5	0,046	4,6	1,4	18	0,019
Glasgow Coma Scale	≤ 14	32 (41%)		22 (73,3%)		4	1,6	10,5	0,004	3,9	1,4	11,6	0,010
Number of abscesses	≥ 2	29 (37,2%)		11 (36,7%)		1,0	0,4	2,3	0,961	1,1	0,3	3,4	0,878
Total duration of antibiotics	> 8 weeks	48 (61,5%)		16 (53,3%)		0,7	0,3	1,7	0,438	0,9	0,3	2,6	0,820
Duration of IV antibiotics	> 3 weeks	51 (65,4%)		21 (70,0%)		1,2	0,5	3,2	0,649	0,3	0,1	1,5	0,164
Antibiotics oral switch	yes	41 (52,6%)		7 (23,3%)		0,3	0,1	0,7	0,008	0,1	0,0	0,6	0,009
Time before oral switch	> 2 weeks	24 (41,0%)		3 (10,0%)		0,5	0,1	2,7	0,444				
Surgery	yes	64 (82,1%)		21 (70%)		0,5	0,2	1,4	0,175				
Number of surgical procedures	≥ 2	17 (26,6%)		11 (50,0%)		2,8	1,0	7,7	0,047				
Time before surgery	> 3 days	35 (54,7%)		16 (72,7%)		2,2	0,8	6,8	0,142				
ICU stay	yes	56 (71,8%)		23 (76,7%)		1,3	0,5	3,6	0,609	1,6	0,5	6,2	0,450
Sub-population with GCS ≥ 14 and GOS M3 > 1 : 71 patients													
		GOS favourable : 65		GOS unfavourable : 6		OR	2,5%	97,5%	p	OR	2,5%	97,5%	p
Sex	male	47 (72,3%)		3 (50,0%)		2,6	0,4	15,3	0,266	2,72	0,35	21,21	0,320
Charlson score	≥ 2	44 (67,7%)		4 (66,7%)		1,0	0,2	7,3	0,959	0,65	0,07	6,94	0,701
Glasgow Coma Scale	≤ 14	19 (29,2%)		3 (50,0%)		2,4	0,4	14,1	0,304	2,79	0,39	23,06	0,301
Number of abscesses	≥ 2	24 (36,9%)		1 (16,7%)		0,3	0,0	2,3	0,340	0,23	0,01	2,23	0,257
Total duration of antibiotics	> 8 weeks	41 (63,1%)		4 (66,7%)		1,2	0,2	8,9	0,861	3,36	0,43	38,66	0,273
Duration of IV antibiotics	> 3 weeks	40 (61,5%)		3 (50,0%)		0,6	0,1	3,6	0,583	0,12	0,0	2,5	0,238
Antibiotics oral switch	yes	36 (55,4%)		3 (50,0%)		0,8	0,1	4,6	0,800	0,19	0,0	3,58	0,335
Time before oral switch	> 2 weeks	20 (55,6%)		0 (0,0%)									
Surgery	yes	52 (80,0%)		4 (66,7%)		0,5	0,1	3,9	0,451				
Number of surgical procedures	≥ 2	13 (25,0%)		2 (40,0%)		2,0	0,2	13,4	0,474				
Time before surgery	> 3 days	29 (55,8%)		3 (50,0%)		1,2	0,2	9,6	0,856				
ICU stay	yes	43 (66,2%)		5 (83,3%)		2,6	0,4	50,6	0,404	2,25	0,25	51,42	0,516

Table 5 : Univariate and multivariate analyses on secondary outcome : length of hospital stay

		Population with GOS M3 > 1 : 93 patients				Univariate analysis				Multivariate analysis			
		Sex	male	≥ 2	Length of hospitalisation < 30 days : 34	OR	2,5%	97,5%	p	OR	2,5%	97,5%	p
Sex	male	23 (67,6%)	≥ 2	44 (74,6%)	0,7	0,3	1,8	0,474	0,7	0,2	2,3	0,504	
Charlson score	≥ 2	23 (67,6%)	≥ 2	38 (64,4%)	0,9	0,3	2,1	0,751	0,9	0,3	3,2	0,884	
Glasgow Coma Scale	≤ 14	10 (29,4%)	≤ 14	35 (59,3%)	3,5	1,5	8,9	0,006	3,4	1,1	12,1	0,042	
Number of abscesses	≥ 2	5 (14,7%)	≥ 2	27 (45,8%)	4,9	1,8	15,9	0,004	4,4	1,1	20,0	0,041	
Total duration of antibiotics	> 8 weeks	13 (38,2%)	> 8 weeks	46 (78,0%)	5,7	2,3	14,9	<0,001	4,2	1,3	14,3	0,017	
Duration of IV antibiotics	> 3 weeks	15 (44,1%)	> 3 weeks	48 (81,4%)	5,5	2,2	14,6	<0,001	5,1	1,1	31,5	0,053	
Antibiotics oral switch	yes	21 (61,8%)	yes	25 (42,4%)	0,5	0,2	1,1	0,074	2,7	0,6	16,4	0,243	
Time before oral switch	> 2 weeks	8 (38,1%)	> 2 weeks	18 (72%)	4,2	1,2	15,2	0,024					
Surgery	yes	31 (91,2%)	yes	47 (79,7%)	0,4	0,1	1,3	0,157	0,6	0,1	2,7	0,518	
Number of surgical procedures	≥ 2	5 (15,6%)	≥ 2	22 (46,8%)	4,8	1,7	15,9	0,006					
Time before surgery	> 3 days	13 (40,6%)	> 3 days	34 (72,3%)	3,8	1,5	10,2	0,006					
ICU stay	yes	23 (67,6%)	yes	48 (81,4%)	2,1	0,8	5,6	0,138	1,5	0,5	5,4	0,499	
GOS M3	≥ 4	32 (94,1%)	≥ 4	44 (74,6%)	5,5	1,4	36,2	0,031	6,0	1,1	54,1	0,065	
		Sub-population with GCS ≥ 14 and GOS M3 > 1 : 69 patients				Univariate analysis				Multivariate analysis			
Sex	male	22 (66,7%)	≥ 2	26 (72,2%)	0,8	0,3	2,2	0,617	0,8	0,2	3,3	0,767	
Charlson score	≥ 2	22 (66,7%)	≥ 2	25 (69,4%)	1,1	0,4	3,2	0,805	1,6	0,4	6,6	0,495	
Glasgow Coma Scale	≤ 14	9 (27,3%)	≤ 14	12 (33,3%)	1,3	0,5	3,8	0,585	1,3	0,3	5,1	0,704	
Number of abscesses	≥ 2	5 (15,2%)	≥ 2	18 (50,0%)	5,6	1,9	19,5	0,003	4,6	1,1	24,1	0,048	
Total duration of antibiotics	> 8 weeks	13 (39,4%)	> 8 weeks	30 (83,3%)	7,7	2,6	25,3	<0,001	5,3	1,5	21,2	0,012	
Duration of IV antibiotics	> 3 weeks	15 (45,5%)	> 3 weeks	27 (75,0%)	3,6	1,3	10,3	0,014	3,3	0,6	22,5	0,190	
Antibiotics oral switch	yes	20 (60,6%)	yes	18 (50,0%)	0,7	0,2	1,7	0,377	2,4	0,4	16,7	0,333	
Time before oral switch	> 2 weeks	8 (40,0%)	> 2 weeks	12 (66,7%)	3,0	0,8	11,9	0,105					
Surgery	yes	30 (90,9%)	yes	25 (69,4%)	0,2	0,0	0,8	0,036	0,4	0,1	2,1	0,319	
Number of surgical procedures	≥ 2	5 (16,1%)	≥ 2	10 (40,0%)	3,5	1,0	13	0,051					
Time before surgery	> 3 days	13 (41,9%)	> 3 days	18 (72%)	3,6	1,2	11,6	0,027					
ICU stay	yes	22 (66,7%)	yes	25 (69,4%)	1,1	0,4	3,2	0,805	1,2	0,3	4,3	0,820	
GOS M3	≥ 4	31 (93,9%)	≥ 4	32 (88,9%)	1,9	0,4	14,7	0,463	3,3	0,4	36,6	0,279	

Secondary outcome: Length of hospital stay:

Hospitalization longer than 30 days was chosen as the secondary outcome measure. Median length of hospital stay was 37 days (IQR: 23,5-56) in the overall study population. In univariate analysis, abnormal GCS at admission (OR: 3.5; 95% IC: 1.5-8.9; p=.006) and prolonged ICU stay (OR: 15.6; 95% IC: 4.9-58.6; p=.000) were associated with a longer duration of hospitalization. Similarly, patients with a delayed surgical procedure (OR: 3.8; 95% IC: 1.5-10.2; p=.006) or patients who underwent more than one surgery (OR: 4.8; 95% IC: 1.7-15.9; p=.006) had a longer duration of hospitalization. Duration of total antibiotic therapy (OR: 5.7; 95% IC: 2.3-14.9; p<0.001), duration of intravenous regimen (OR: 5.5; 95% IC: 2.2-14.6; p<0.001), and time to oral switch (OR: 4.2; 95% IC: 1.2-15.2; p=.024), were also associated with a longer length of inpatient stay. In multivariate regression, abnormal GCS (ORa: 3.4; 95% IC: 1.1-12.1; p=.042) and total duration of antibiotic treatment (ORa: 4.2; 95% IC: 1.3-14.3; p=.017) were significantly linked to the secondary outcome measure.

We performed the same analyses in the subpopulation of patients with GSC \geq 14 at initial presentation and who survived after 3 months. In univariate and multivariate regression, total duration of antibiotic therapy was still associated with a longer length of hospital stay (OR: 7.7; 95% IC: 2.6-25.3; p<0.001 and ORa: 5.3; 95% IC: 1.5-21.2; p=.012 respectively).

D) Discussion:

Advancements in microbiological diagnostics (55,63), neuroimaging techniques (123), surgical procedures (124) and antimicrobial agents have led to improvements in the diagnosis and management of brain abscesses, however, they remain potentially life-threatening. This series of 109 patients from a tertiary institution revealed a number of interesting information on demographics and clinic characteristics, medical and surgical management of patients with brain abscesses.

Description of our cohort:

Intracranial abscesses have been reported in a wide variety of clinical contexts (1,17,116). In our cohort, rates of comorbidities were not particularly high. Certain medical conditions affect patients' immune response thus increasing the risk of brain infection (39). In this series, 35 patients (32,1%) had a medical condition that may have increased their susceptibility to infection: the most common being malignancy, diabetes, and the use of immunosuppressants or NSAIDs. We also included a small number of brain abscess occurring in the context of infective endocarditis.

Consistent with findings from several other studies (3,17,27), our study reported fever, headache, and focal neurologic deficits as the most common clinical presentations. Despite being the most frequent, this "classic" triad was seen in only 18 patients (16,5%). Although fever was the single most frequent symptom, 34 patients (31,2%) had no history of fever. Since the systemic inflammatory response to brain abscess can be minimal (39), some studies warn against relying on the presence of fever, and its absence should not exclude the diagnosis (38). Almost half of the patients had an abnormal Glasgow Coma Score (GCS), which support the fact that brain abscesses are potentially life-threatening.

Neurosurgical aspiration allows sampling of pus with low morbidity and mortality, and it often leads to isolation of the offending pathogen (52). Our study reported high rates of positive identification when a neurosurgical procedure was performed. Cerebrospinal fluid culture is sometimes performed in cases of suspected concomitant meningitis but does not contribute significantly to the diagnosis of brain abscess (15,21). Only 10,2% of lumbar puncture were positive in our cohort. Lumbar puncture increases the risk of brain herniation, and therefore should be performed in selected cases (59). Blood cultures were positive in a

small percentage of cases (17,4%), but they should always be considered, because this minimally invasive procedure can identify the pathogen in some circumstances (41).

In our patients, single organism was detected in 63,3% of cases, suggesting mono-microbial aetiology. *Streptococci* were the most frequent isolated organisms in cases of community-acquired infections, with a predominance of *Streptococci* from the *milleri* group. Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* was most frequently identified in those with nosocomial infections. These results were consistent with findings from several other studies (3,34,55,63,64).

Neuroimaging study is crucial for the diagnosis of brain abscess and should be realised on every patient in whom it is suspected (6,49,63). The typical radiological appearance of a brain abscess is a hypodense lesion with contrast-enhancing ring (51). Computed tomography (CT) is commonly used because it is readily available and relatively inexpensive (19,43). Magnetic resonance imaging can help in differentiating brain abscesses from necrotic tumours (44,45,50,119). As demonstrated in other series (3,52,53), majority of our patients (95,4%) presented with supra-tentorial abscesses. The frontal lobe was the most common site of infection.

Surgical management should be performed for diagnosis and identification of the causative organism, but also for the purposes of reducing the size and mass effect of the abscess, and achieving successful decompression (3,4,69). Open craniotomy with excision is the traditional approach but it has become less common with the development of burr-hole aspiration (73). Aspiration is a more minimally invasive method. CT-guided stereotactic aspiration or neuronavigation allows rapid and effective drainage with low risk of morbidity and mortality (74). In our series, the majority of patients (78,9%) needed surgical management. The most common procedure was aspiration via a single burr-hole (57%) with the help of stereotactic guidance or neuronavigation in 25,7% of the cases.

A combination of antibiotic therapy and neurosurgical drainage is the most commonly accepted approach to manage brain abscesses (23,24). A purely medical approach may be attempted in a carefully selected subset of patients (16,21). Twenty-three patients (21,1%) in our study received medical treatment alone. Decisions must be made using a combination of clinical, laboratory and radiological data. The GISIG working group on brain abscesses tried

to characterise which patients can be managed safely with medical treatment only (24). They suggest that patients with a GCS >12, with small abscesses (<2.5 cm), and who do not require neurosurgical intervention to identify the causative organism, may be considered for medical therapy only. Surgical treatment must be seriously considered in the absence of clinical or radiological improvement after 1-2 weeks. Medical management alone may also be used for patients with multiple abscesses, and for patients who are unsuitable for surgical aspiration because of underlying comorbidities (14,39).

Many controversial issues on the medical management of brain abscesses remain unresolved (24). Since they are rare, no double-blind randomized clinical trials have compared the efficacy of different antibiotics for empirical treatment of brain abscess (79). UK guidelines from BSAC group recommended a combination of a third-generation cephalosporin and metronidazole for the treatment of sinogenic or odontogenic abscesses, and a combination of ampicillin and metronidazole for cases of otogenic abscesses (23,100). The most recent consensus from GISIG working group suggested the use of cefotaxime and metronidazole for the treatment of abscesses from sinuses, dental, and ear origin, while vancomycin in combination with meropenem or piperacillin/tazobactam was recommended for cases of post-surgical abscesses (24). In our cohort, the two most commonly used antibiotics were beta-lactam antibiotics (94,5%) and nitroimidazoles (54,2%). The duration of anti-microbial therapy for brain abscesses is still unclear and few reports exist on the use of oral antibiotic treatment after initial intravenous management (34,80). In our cohort, the median duration of total antibiotic therapy was 69 days (IQR: 45-98). About half of patients (45%) were switched to an oral regimen after a median length of intravenous therapy of approximately one month. Consensus from both BSAC and GISIG groups recommend 4-6 weeks of treatment if the abscess has been aspirated, and at least 6-8 weeks of intravenous therapy for medically managed abscesses (23,24). An appropriate oral regimen can be considered after 1-2 weeks (23,81). However, clinical data supporting oral switch is limited and this approach is not considered to be the standard of care (22). After initial parenteral therapy, oral antibiotics are mostly used in selected patients treated surgically who have a good initial response to treatment (24).

Outcome and prognosis factors:

Most studies published over the last four decades report high rates of mortality and morbidity in patients hospitalised for brain abscess (3,116,118). The outcome after 3 months was poor in 27,2% of our patients, with an overall mortality of 12%. This is consistent with previous findings from other studies (8,52). In our study, the main outcome was a clinical assessment with the Glasgow Outcome Scale. This scale has been published in 1975 by Bryan Jennett and Michael Bond to provide an overview of outcome after brain injury (122). Nowadays, the original article remains the most cited outcome measure in studies of brain injury (125). The simple dichotomization of this scale between favourable and unfavourable outcome contribute to its widespread use in several trials. However, GOS might be insufficient to detect changes in the multidimensional nature of outcome after head injury, such as alteration in cognitive function or quality of life (126).

Identification of prognostic factors has dual benefits. First, early recognition of factors predicting bad outcome at initial presentation might lead physicians to optimize patient management. Secondly, some therapeutic choices could be considered as potential prognostic factors, with an impact on the patient outcome. In this study, we found that abnormal GSC on admission and the presence of comorbidities were both significant predictors of unfavourable outcome. Altered level of consciousness at initial presentation has been shown by several authors to be the key prognostic factor of poor outcome (14–17,80). We also found that oral antibiotic switch was associated with favourable outcome. This finding was not previously shown (127).

Given that initial severity is an important factor influencing the outcome, we attempted to remove the potential influence of this factor by analysing the outcome in a select subset of patients without neurological severity on admission. A small amount (8,5%) had an unfavourable GOS after 3 months and no factors were found to be significantly associated with the main outcome.

We chose duration of hospitalization as the secondary outcome measure in our study in order to identify factors that influenced length of inpatient stay. Hospitalization was much longer for patients presenting with severe infection who had either abnormal GSC prolonged ICU stay. Delayed neurosurgical procedure and the need for re-intervention had a significant influence on inpatient stay. Finally, short intravenous therapy and early antibiotic switch were associated with shorter duration of hospital stay. Oral antibiotic switch might possibly enable

early inpatient discharge without affecting neurological outcome. Shorter length of hospitalization results in less iatrogenic complications such as cannula-related infections or thrombophlebitis, reduced hospital costs, and a higher quality of life for patients (128–130).

Bias and limitations:

There were some limitations in the present study. First, our cohort has the limitations of a retrospective and small sample size series. Then, our population was quite heterogeneous. However, intracranial abscess is a rare entity, and our results are consistent with findings from previous studies. We observed important factors that influence the outcome of this serious infection. Nonetheless, the identification of oral switch as a factor predicting good outcome should be interpreted with caution. Physicians might be influenced by patient course, especially initial severity, before initiation of oral medication. For now, oral antibiotic switch should not be considered for all comer patients presenting with brain abscess. Further investigations are needed, with large scale randomized and controlled trials, to assess the safety and efficacy of oral switch for brain abscess.

E) Conclusion:

Brain abscesses still remains associated with substantial mortality and morbidity. Management of BA requires early diagnosis and collaboration between radiologists, neurosurgeons, microbiologists, and infectious disease specialists. Findings in our cohort are consistent with previous studies. Decreased GCS, the presence of comorbidities, and the absence of oral antibiotic switch were associated with poorer outcomes. Definitive conclusions cannot be drawn from this study given the possible effects of various confounding factors. Nevertheless, we observed that oral antibiotic switch is a modifiable factor that doesn't predict a poorer prognosis. Our results may support early oral therapy, which is associated with reduced hospital costs, less iatrogenic complications, and a higher quality of life for patients.

BIBLIOGRAPHIE :

1. Brouwer MC, Tunkel AR, McKhann GM, van de Beek D. Brain Abscess. *N Engl J Med*. 31 juill 2014;371(5):447-56.
2. de Lastours V, Fantin B. Abscès cérébraux à pyogènes de l'adulte. *Rev Médecine Interne*. juin 2016;37(6):412-7.
3. Brouwer MC, Coutinho JM, van de Beek D. Clinical characteristics and outcome of brain abscess: Systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 4 mars 2014;82(9):806-13.
4. Patel K, Clifford DB. Bacterial Brain Abscess. *The Neurohospitalist*. oct 2014;4(4):196-204.
5. Tattevin P, Bruneel F, Clair B, Lellouche F, de Broucker T, Chevret S, et al. Bacterial brain abscesses: a retrospective study of 94 patients admitted to an intensive care unit (1980 to 1999). *Am J Med*. août 2003;115(2):143-6.
6. Brouwer MC, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and treatment of brain abscesses: *Curr Opin Infect Dis*. nov 2016;1.
7. Selby R. Brain Abscess in Solid Organ Transplant Recipients Receiving Cyclosporine-Based Immunosuppression. *Arch Surg*. 1 mars 1997;132(3):304.
8. Lu C-H. Bacterial brain abscess: microbiological features, epidemiological trends and therapeutic outcomes. *QJM*. 1 août 2002;95(8):501-9.
9. Slazinski T. Brain Abscess. *Crit Care Nurs Clin North Am*. sept 2013;25(3):381-8.
10. Manzar N, Manzar B, Kumar R, Bari ME. The Study of Etiologic and Demographic Characteristics of Intracranial Brain Abscess: A Consecutive Case Series Study from Pakistan. *World Neurosurg*. juill 2011;76(1-2):195-200.
11. Bodilsen J, Brouwer MC, Nielsen H, Van De Beek D. Anti-infective treatment of brain abscess. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 3 juill 2018;16(7):565-78.
12. Ong C-T, Tsai C-F, Wong Y-S, Chen SC-C. Epidemiology of brain abscess in Taiwan: A 14-year population-based cohort study. *PLOS ONE*. 9 mai 2017;12(5):e0176705.
13. Hakan T, Ceran N, Erdem İ, Berkman MZ, Göktaş P. Bacterial brain abscesses: An evaluation of 96 cases. *J Infect*. mai 2006;52(5):359-66.
14. Tseng J-H, Tseng M-Y. Brain abscess in 142 patients: factors influencing outcome and mortality. *Surg Neurol*. juin 2006;65(6):557-62.
15. Seydoux C, Francioli P. Bacterial brain abscesses: factors influencing mortality and sequelae. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. sept 1992;15(3):394-401.
16. Xiao F, Tseng M-Y, Teng L-J, Tseng H-M, Tsai J-C. Brain abscess: clinical experience and analysis of prognostic factors. *Surg Neurol*. mai 2005;63(5):442-9.
17. Helweg-Larsen J, Astradsson A, Richhall H, Erdal J, Laursen A, Brennum J. Pyogenic brain abscess, a 15 year survey. *BMC Infect Dis*. déc 2012;12(1).

18. Moscote-Salazar L, Alvis-Miranda H, Castellar-Leones S, Elzain M. Brain abscess: Current management. *J Neurosci Rural Pract.* 2013;4(5):67.
19. Hakan T. Management of bacterial brain abscesses. *Neurosurg Focus.* juin 2008;24(6):E4.
20. Sarmast AH, Bhat AR, Showkat HI, Kirmani AR, Kachroo MY, Mir SF, et al. Analysis and management of brain abscess ;a ten year hospital based study. *Turk Neurosurg* [Internet]. 2011 [cité 16 avr 2018]; Disponible sur: http://www.turkishneurosurgery.org.tr/summary_en_doi.php3?doi=10.5137/1019-5149.JTN.5458-11.3
21. Mamelak AN, Mampalam TJ, Obana WG, Rosenblum ML. Improved management of multiple brain abscesses: a combined surgical and medical approach. *Neurosurgery.* janv 1995;36(1):76-85; discussion 85-86.
22. Brouwer MC, van de Beek D. Management of bacterial central nervous system infections. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2017 [cité 16 avr 2018]. p. 349-64. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444636003000192>
23. De Louvois, E.M. Brown, R. Bayston, J. The rational use of antibiotics in the treatment of brain abscess. *Br J Neurosurg.* janv 2000;14(6):525-30.
24. Arlotti M, Grossi P, Pea F, Tomei G, Vullo V, De Rosa FG, et al. Consensus document on controversial issues for the treatment of infections of the central nervous system: bacterial brain abscesses. *Int J Infect Dis.* oct 2010;14:S79-92.
25. de Sousa M, Lança A, Sepúlveda C, Pereira E. Brain abscess in a patient with chronic sinusitis. *BMJ Case Rep.* 9 janv 2018;bcr-2017-223266.
26. Duarte MJ, Kozin ED, Barshak MB, Reinshagen K, Knoll RM, Abdullah KG, et al. Otogenic brain abscesses: A systematic review: Otogenic Brain Abscesses. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* juin 2018;3(3):198-208.
27. Sonnevile R, Ruimy R, Benzonana N, Riffaud L, Carsin A, Tadié J-M, et al. An update on bacterial brain abscess in immunocompetent patients. *Clin Microbiol Infect.* sept 2017;23(9):614-20.
28. Lange N, Berndt M, Jörger A-K, Wagner A, Lummel N, Ryang Y-M, et al. Clinical characteristics and course of post-operative brain abscess. *World Neurosurg* [Internet]. août 2018 [cité 19 sept 2018]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1878875018319260>
29. Falcone S, Post MJ. Encephalitis, cerebritis, and brain abscess: pathophysiology and imaging findings. *Neuroimaging Clin N Am.* mai 2000;10(2):333-53.
30. Britt RH, Enzmann DR, Yeager AS. Neuropathological and computerized tomographic findings in experimental brain abscess. *J Neurosurg.* oct 1981;55(4):590-603.
31. Sundaram C, Lakshmi V. Pathogenesis and pathology of brain abscess. *Indian J Pathol Microbiol.* juill 2006;49(3):317-26.
32. Kielian T. Immunopathogenesis of brain abscess. *J Neuroinflammation.* 2004;10.
33. Muzumdar D, Jhawar S, Goel A. Brain abscess: An overview. *Int J Surg.* 2011;9(2):136-44.

34. Brook I. Microbiology and treatment of brain abscess. *J Clin Neurosci.* avr 2017;38:8-12.
35. Tang H, Mao T, Gong Y, Mao Y, Xie Q, Wang D, et al. Nocardial brain abscess in an immunocompromised old patient: a case report and review of literature. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7(5):1480-2.
36. Moorthy RK, Rajshekhar V. Management of brain abscess: an overview. *Neurosurg Focus.* juin 2008;24(6):E3.
37. Martínez Huguet C, Mallén Díaz de Terán M, Calvo Beguería E, Omiste Sanvicente T, González García MP, Lahoz Lasala C, et al. Asociación de absceso cerebral y malformación arteriovenosa pulmonar. *Med Fam Semergen.* avr 2018;44(3):e88-90.
38. Mathisen GE, Johnson JP. Brain abscess. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* oct 1997;25(4):763-79.
39. Carpenter J, Stapleton S, Holliman R. Retrospective analysis of 49 cases of brain abscess and review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 9 janv 2007;26(1):1-11.
40. Grigoriadis E, Gold WL. Pyogenic brain abscess caused by *Streptococcus pneumoniae*: case report and review. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* nov 1997;25(5):1108-12.
41. Kao P-T, Tseng H-K, Liu C-P, Su S-C, Lee C-M. Brain abscess: clinical analysis of 53 cases. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi.* juin 2003;36(2):129-36.
42. Radoi M, Ciubotaru V, Tataranu L. Brain abscesses: clinical experience and outcome of 52 consecutive cases. *Chir Buchar Rom 1990.* avr 2013;108(2):215-25.
43. Holland D, Cooper B, Garner J, Ellis-Pegler R, Mee E. Brain abscess in the computed tomography era: A 10-year experience from Auckland, New Zealand. *Can J Infect Dis J Can Mal Infect.* juill 1993;4(4):213-9.
44. Leuthardt EC, Wippold FJ, Oswood MC, Rich KM. Diffusion-weighted MR imaging in the preoperative assessment of brain abscesses. *Surg Neurol.* déc 2002;58(6):395-402; discussion 402.
45. Reiche W, Schuchardt V, Hagen T, Il'yasov KA, Billmann P, Weber J. Differential diagnosis of intracranial ring enhancing cystic mass lesions—Role of diffusion-weighted imaging (DWI) and diffusion-tensor imaging (DTI). *Clin Neurol Neurosurg.* avr 2010;112(3):218-25.
46. Longo D, Narese D, Fariello G. Diagnosis of brain abscess: a challenge that Magnetic Resonance can help us win! *Epidemiol Infect.* sept 2018;146(12):1608-10.
47. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighted MR Imaging of the Brain. *Radiology.* nov 2000;217(2):331-45.
48. Lai P-H, Hsu S-S, Ding S-W, Ko C-W, Fu J-H, Weng M-J, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy and diffusion-weighted imaging in intracranial cystic mass lesions. *Surg Neurol.* nov 2007;68:S25-36.
49. Reddy JS, Mishra AM, Behari S, Husain M, Gupta V, Rastogi M, et al. The role of diffusion-weighted imaging in the differential diagnosis of intracranial cystic mass lesions: a report of 147 lesions. *Surg Neurol.* sept 2006;66(3):246-50.
50. Nguyen JB, Black BR, Leimkuehler MM, Halder V, Nguyen JV, Ahktar N. Intracranial

- pyogenic abscess: imaging diagnosis utilizing recent advances in computed tomography and magnetic resonance imaging. *Crit Rev Comput Tomogr.* 2004;45(3):181-224.
51. Haimes A, Zimmerman R, Morgello S, Weingarten K, Becker R, Jennis R, et al. MR imaging of brain abscesses. *Am J Roentgenol.* mai 1989;152(5):1073-85.
 52. Laulajainen-Hongisto A, Lempinen L, Färkkilä E, Saat R, Markkola A, Leskinen K, et al. Intracranial abscesses over the last four decades; changes in aetiology, diagnostics, treatment and outcome. *Infect Dis.* 2 avr 2016;48(4):310-6.
 53. Roche M, Humphreys H, Smyth E, Phillips J, Cunney R, McNamara E, et al. A twelve-year review of central nervous system bacterial abscesses; presentation and aetiology. *Clin Microbiol Infect.* août 2003;9(8):803-9.
 54. Tsai J-C, Teng L-J, Hsueh P-R. Direct detection of bacterial pathogens in brain abscesses by polymerase chain reaction amplification and sequencing of partial 16S ribosomal deoxyribonucleic acid fragments. *Neurosurgery.* nov 2004;55(5):1154-62.
 55. Al Masalma M, Lonjon M, Richet H, Dufour H, Roche P-H, Drancourt M, et al. Metagenomic Analysis of Brain Abscesses Identifies Specific Bacterial Associations. *Clin Infect Dis.* 15 janv 2012;54(2):202-10.
 56. Kupila L. Aetiological diagnosis of brain abscesses and spinal infections: application of broad range bacterial polymerase chain reaction analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1 juin 2003;74(6):728-33.
 57. Shahzadi S, Lozano AM, Bernstein M, Guha A, Tasker RR. Stereotactic management of bacterial brain abscesses. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol.* févr 1996;23(1):34-9.
 58. Mampalam TJ, Rosenblum ML. Trends in the management of bacterial brain abscesses: a review of 102 cases over 17 years. *Neurosurgery.* oct 1988;23(4):451-8.
 59. Sáez-Llorens X, Guevara JN-. Brain abscess. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2013 [cité 16 avr 2018]. p. 1127-34. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444529107000325>
 60. Lakshmi V, Umabala P, Anuradha K, Padmaja K, Padmasree C, Rajesh A, et al. Microbiological Spectrum of Brain Abscess at a Tertiary Care Hospital in South India: 24-Year Data and Review. *Pathol Res Int.* 2011;2011:1-12.
 61. Brook I. Microbiology of Intracranial Abscesses Associated with Sinusitis of Odontogenic Origin. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* déc 2006;115(12):917-20.
 62. Tsou T-P, Lee P-I, Lu C-Y, Chang L-Y, Huang L-M, Chen J-M, et al. Microbiology and epidemiology of brain abscess and subdural empyema in a medical center: a 10-year experience. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi.* oct 2009;42(5):405-12.
 63. Mishra AK, Dufour H, Roche P-H, Lonjon M, Raoult D, Fournier P-E. Molecular revolution in the diagnosis of microbial brain abscesses. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* déc 2014;33(12):2083-93.
 64. Jim KK, Brouwer MC, van der Ende A, van de Beek D. Cerebral abscesses in patients with bacterial meningitis. *J Infect.* févr 2012;64(2):236-8.

65. Radhakrishnan DM, Goyal V, Shukla G. Nocardia: a rare cause of brain abscess. *QJM Int J Med.* 1 août 2018;111(8):561-2.
66. Baddley JW, Salzman D, Pappas PG. Fungal brain abscess in transplant recipients: epidemiologic, microbiologic, and clinical features. *Clin Transplant.* déc 2002;16(6):419-24.
67. Singh N, Husain S. Infections of the central nervous system in transplant recipients. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* sept 2000;2(3):101-11.
68. Ahmad S, Rehman L, Afzal A, Rizvi R. Outcome of burr-hole aspiration of brain abscess. *Pak J Med Sci [Internet].* 9 oct 2017 [cité 16 sept 2018];33(5). Disponible sur: <http://pjms.com.pk/index.php/pjms/article/view/13022>
69. Zhai Y, Wei X, Chen R, Guo Z, Raj Singh R, Zhang Y. Surgical outcome of encapsulated brain abscess in superficial non-eloquent area: A systematic review. *Br J Neurosurg.* 2 janv 2016;30(1):29-34.
70. Gadgil N, Patel A, Gopinath S. Open craniotomy for brain abscess: A forgotten experience? *Surg Neurol Int.* 2013;4(1):34.
71. Aras Y, Sabanci PA, Izgi AN, Boyali O, Ozturk O, Aydoseli A, et al. Surgery for pyogenic brain abscess over 30 years: evaluation of the roles of aspiration and craniotomy. *Turk Neurosurg [Internet].* 2015 [cité 16 sept 2018]; Disponible sur: http://www.turkishneurosurgery.org.tr/summary_en_doi.php3?doi=10.5137/1019-5149.JTN.15099-15.1
72. Chen M, Low DCY, Low SYY, Muzumdar D, Seow WT. Management of brain abscesses: where are we now? *Childs Nerv Syst.* oct 2018;34(10):1871-80.
73. Chowdhury F, Haque M, Sarkar M, Noman Khaled Chowdhury S, Hossain Z, Ranjan S. Brain abscess: surgical experiences of 162 cases. *Neuroimmunol Neuroinflammation.* 2015;2(3):153.
74. Tan WM, Adnan JS, Mohamad Haspani MS. Treatment outcome of superficial cerebral abscess: an analysis of two surgical methods. *Malays J Med Sci MJMS.* janv 2010;17(1):23-9.
75. Lange N, Berndt M, Jörger A-K, Wagner A, Wantia N, Lummel N, et al. Clinical characteristics and course of primary brain abscess. *Acta Neurochir (Wien).* oct 2018;160(10):2055-62.
76. Capel C, Lefranc M, Pruvot-Ocean A-S, Fichten A, Desenclos C, Toussaint P, et al. Biopsies stéréotaxiques robotisées (Rosa®). À propos d'une série consécutive de 100 cas. *Neurochirurgie.* déc 2013;59(6):241-2.
77. Erdoğan E, Cansever T. Pyogenic brain abscess. *Neurosurg Focus.* juin 2008;24(6):E2.
78. Nathoo N, Nadvi SS, Narotam PK, van Dellen JR. Brain Abscess: Management and Outcome Analysis of a Computed Tomography Era Experience with 973 Patients. *World Neurosurg.* mai 2011;75(5-6):716-26.
79. Nau R, Sorgel F, Eiffert H. Penetration of Drugs through the Blood-Cerebrospinal Fluid/Blood-Brain Barrier for Treatment of Central Nervous System Infections. *Clin Microbiol Rev.* 1 oct 2010;23(4):858-83.

80. Xia C, Jiang X, Niu C. May short-course intravenous antimicrobial administration be as a standard therapy for bacterial brain abscess treated surgically? *Neurol Res.* 3 mai 2016;38(5):414-9.
81. Skoutelis AT, Gogos CA, Maraziotis TE, Bassaris HP. Management of Brain Abscesses with Sequential Intravenous/Oral Antibiotic Therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 5 juin 2000;19(5):332-5.
82. Tattevin P, Solomon T, Brouwer MC. Understanding central nervous system efficacy of antimicrobials. *Intensive Care Med* [Internet]. 23 juin 2018 [cité 16 sept 2018]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-018-5270-1>
83. Cabrera-Maqueda JM, Fuentes Rumí L, Valero López G, Baidez Guerrero AE, García Molina E, Díaz Pérez J, et al. Antibiotic diffusion to central nervous system. *Rev Espanola Quimioter Publicacion Of Soc Espanola Quimioter.* févr 2018;31(1):1-12.
84. Reese TS, Karnovsky MJ. Fine structural localization of a blood-brain barrier to exogenous peroxidase. *J Cell Biol.* juill 1967;34(1):207-17.
85. Reese TS, Feder N, Brightman MW. Electron microscopic study of the blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers with microperoxidase. *J Neuropathol Exp Neurol.* janv 1971;30(1):137-8.
86. Jong A, Huang S-H. Blood-brain barrier drug discovery for central nervous system infections. *Curr Drug Targets Infect Disord.* mars 2005;5(1):65-72.
87. Liu X, Van Natta K, Yeo H, Vilenski O, Weller PE, Worboys PD, et al. 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.* 1 avr 2009;37(4):787-93.
88. Tsona A, Metallidis S, Foroglou N, Selviaridis P, Chrysanthidis T, Lazaraki G, et al. Linezolid Penetration Into Cerebrospinal Fluid and Brain Tissue. *J Chemother.* févr 2010;22(1):17-9.
89. Ingham HR, Slekon JB, Roxby CM. Bacteriological study of otogenic cerebral abscesses: chemotherapeutic role of metronidazole. *Br Med J.* 15 oct 1977;2(6093):991-3.
90. Epaulard O, Brion J-P. Phénicolés (chloramphénicol et thiamphénicol). *EMC - Traité Médecine AKOS.* janv 2009;4(4):1-6.
91. Boak LM, Li J, Spelman D, du Cros P, Nation RL, Rayner CR. Successful Treatment and Cerebrospinal Fluid Penetration of Oral Linezolid in a Patient with Coagulase-Negative *Staphylococcus Ventriculitis*. *Ann Pharmacother.* juill 2006;40(7-8):1451-5.
92. Saito N, Aoki K, Sakurai T, Ito K, Hayashi M, Hirata Y, et al. Linezolid treatment for intracranial abscesses caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*--two case reports. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2010;50(6):515-7.
93. Luque S, Grau S, Alvarez-Lerma F, Ferrández O, Campillo N, Horcajada JP, et al. Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of linezolid in neurosurgical critically ill patients with proven or suspected central nervous system infections. *Int J Antimicrob Agents.* nov 2014;44(5):409-15.

94. Nau R, Prange HW, Muth P, Mahr G, Menck S, Kolenda H, et al. Passage of cefotaxime and ceftriaxone into cerebrospinal fluid of patients with uninflamed meninges. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 juill 1993;37(7):1518-24.
95. Sjolín J, Eriksson N, Arneborn P, Cars O. Penetration of cefotaxime and desacetylcefotaxime into brain abscesses in humans. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 déc 1991;35(12):2606-10.
96. Turnier PL, Navas D, Dalichampt M, Dailly E, Garot D, Bernard L, et al. Is there a concentration threshold for ceftriaxone toxicity? Preliminary results of « High-Dose Ceftriaxone in Central Nervous System Infections », a prospective multicenter cohort study. :2.
97. Gatti G, Malena M, Casazza R, Borin M, Bassetti M, Cruciani M. Penetration of Clindamycin and Its Metabolite N -Demethylclindamycin into Cerebrospinal Fluid following Intravenous Infusion of Clindamycin Phosphate in Patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 nov 1998;42(11):3014-7.
98. Raza MW, Shad A, Pedler SJ, Karamat KA. Penetration and activity of antibiotics in brain abscess. *J Coll Physicians Surg--Pak JCPSP.* mars 2005;15(3):165-7.
99. Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, Van Glabeke M, Clumeck N. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* févr 1996;22(2):268-75.
100. Jansson A-K, Enblad P, Sjölin J. Efficacy and Safety of Cefotaxime in Combination with Metronidazole for Empirical Treatment of Brain Abscess in Clinical Practice: A Retrospective Study of 66 Consecutive Cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1 janv 2004;23(1):7-14.
101. Tamarit M, Barón M, Poveda P, Del Pozo J. Four cases of nocardial brain abscess. *Surg Neurol Int.* 2012;3(1):88.
102. Kim S, Lee KL, Lee DM, Jeong JH, Moon SM, Seo Y-H, et al. *Nocardia* Brain Abscess in an Immunocompetent Patient. *Infect Chemother.* 2014;46(1):45.
103. Bolton CF, Ashenurst EM. Actinomycosis of the brain; Case report and review of the literature. *Can Med Assoc J.* 11 avr 1964;90:922-8.
104. Vazquez Guillamet LJ, Malinis MF, Meyer JP. Emerging role of *Actinomyces meyeri* in brain abscesses: A case report and literature review. *IDCases.* 2017;10:26-9.
105. Täuber MG, Khayam-Bashi H, Sande MA. Effects of ampicillin and corticosteroids on brain water content, cerebrospinal fluid pressure, and cerebrospinal fluid lactate levels in experimental pneumococcal meningitis. *J Infect Dis.* mars 1985;151(3):528-34.
106. Schroeder KA, McKeever PE, Schaberg DR, Hoff JT. Effect of dexamethasone on experimental brain abscess. *J Neurosurg.* févr 1987;66(2):264-9.
107. Yildizhan A, Paşaoğlu A, Kandemir B. Effect of dexamethasone on various stages of experimental brain abscess. *Acta Neurochir (Wien).* 1989;96(3-4):141-8.
108. Simjian T, Muskens IS, Lamba N, Yunusa I, Wong K, Veronneau R, et al. Dexamethasone Administration and Mortality in Patients with Brain Abscess: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg.* juill 2018;115:257-63.

109. Tremont-Lukats IW, Ratalil BO, Armstrong T, Gilbert MR. Antiepileptic drugs for preventing seizures in people with brain tumors. *Cochrane Epilepsy Group*, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 23 avr 2008 [cité 16 sept 2018]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004424.pub2>
110. Chuang M-J, Chang W-N, Chang H-W, Lin W-C, Tsai N-W, Hsieh M-J, et al. Predictors and long-term outcome of seizures after bacterial brain abscess. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 août 2010;81(8):913-7.
111. Bartek J, Jakola AS, Skyrman S, Förander P, Alpkvist P, Schechtmann G, et al. Hyperbaric oxygen therapy in spontaneous brain abscess patients: a population-based comparative cohort study. *Acta Neurochir (Wien)*. juill 2016;158(7):1259-67.
112. Tommeraasen MA, Cooper JS. Hyperbaric, Intracranial Abscess. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 [cité 19 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493227/>
113. Zeidman SM, Geisler FH, Olivi A. Intraventricular rupture of a purulent brain abscess: case report. *Neurosurgery*. janv 1995;36(1):189-93.
114. Takeshita M, Kawamata T, Izawa M, Hori T. Prodromal signs and clinical factors influencing outcome in patients with intraventricular rupture of purulent brain abscess. *Neurosurgery*. févr 2001;48(2):310-6.
115. Savardekar A, Krishna R, Arivazhagan A. Spontaneous intraventricular rupture of pyogenic brain abscess: A short series of three cases and review of literature. *Surg Neurol Int*. 2016;7(40):947.
116. Zhang C, Hu L, Wu X, Hu G, Ding X, Lu Y. A retrospective study on the aetiology, management, and outcome of brain abscess in an 11-year, single-centre study from China. *BMC Infect Dis* [Internet]. déc 2014 [cité 16 avr 2018];14(1). Disponible sur: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-14-311>
117. Heth JA. Neurosurgical Aspects of Central Nervous System Infections. *Neuroimaging Clin N Am*. nov 2012;22(4):791-9.
118. Faraji-Rad M, Samini F. Clinical Features and Outcome of 83 Adult Patients with Brain Abscess. *Arch Iran Med*. 2007 Jul;10(3):379-282.
119. Muccio CF, Caranci F, D'Arco F, Cerase A, De Lipsis L, Esposito G, et al. Magnetic resonance features of pyogenic brain abscesses and differential diagnosis using morphological and functional imaging studies: A pictorial essay. *J Neuroradiol*. juill 2014;41(3):153-67.
120. Widdrington JD, Bond H, Schwab U, Price DA, Schmid ML, McCarron B, et al. Pyogenic brain abscess and subdural empyema: presentation, management, and factors predicting outcome. *Infection* [Internet]. 27 juill 2018 [cité 19 sept 2018]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s15010-018-1182-9>
121. Gutiérrez-Cuadra M, Ballesteros MA, Vallejo A, Miñambres E, Fariñas-Alvarez C, García-Palomo JD, et al. Brain abscess in a third-level hospital: epidemiology and prognostic factors related to mortality. *Rev Espanola Quimioter Publicacion Of Soc Espanola Quimioter*. déc 2009;22(4):201-6.
122. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet Lond Engl*. 1 mars 1975;1(7905):480-4.

123. Demir MK, Hakan T, Kilicoglu G, Ceran N, Berkman MZ, Erdem I, et al. Bacterial brain abscesses: prognostic value of an imaging severity index. *Clin Radiol.* juin 2007;62(6):564-72.
124. de Lastours V, Kalamarides M, Leflon V, Rodallec M, Vilgrain V, Nicolas-Chanoine M-H, et al. Optimization of bacterial diagnosis yield after needle aspiration in immunocompetent adults with brain abscesses. *Oper Neurosurg.* oct 2008;63:362-8.
125. Ponce FA, Lozano AM. Highly cited works in neurosurgery. Part II: the citation classics. *J Neurosurg.* févr 2010;112(2):233-46.
126. McMillan T, Wilson L, Ponsford J, Levin H, Teasdale G, Bond M. The Glasgow Outcome Scale — 40 years of application and refinement. *Nat Rev Neurol.* août 2016;12(8):477-85.
127. Song L, Guo F, Zhang W, Sun H, Long J, Wang S, et al. Clinical features and outcome analysis of 90 cases with brain abscess in central China. *Neurol Sci.* déc 2008;29(6):425-30.
128. McMullan BJ, Andresen D, Blyth CC, Avent ML, Bowen AC, Britton PN, et al. Antibiotic duration and timing of the switch from intravenous to oral route for bacterial infections in children: systematic review and guidelines. *Lancet Infect Dis.* août 2016;16(8):e139-52.
129. Cyriac J, James E. Switch over from intravenous to oral therapy: A concise overview. *J Pharmacol Pharmacother.* 2014;5(2):83.
130. Rosado V, Romanelli RM de C, Camargos PAM. Risk factors and preventive measures for catheter-related bloodstream infections. *J Pediatr (Rio J).* 12 déc 2011;87(6):469-77.

ANNEXES – RECUEIL DE DONNEES

Terrain :

- Age (années), date de naissance (dd/mm/yy), sexe (M/F).
- Score de Charlson (0-37).
- Diabète (O/N), néoplasie solide ou hématologique (O/N).
- Corticothérapie : depuis plus de 3 mois et à plus de 0.5 mg/kg/j.
- Traitement immunosuppresseur (O/N) : chimiothérapie ou traitement immunosuppresseur dans les 3 derniers mois.
- Comorbidités neurologiques préalables (GOS 0-5).
- AINS (O/N) : prise d'AINS dans les 14 jours ayant précédé le J0.

Contexte :

- Mode d'inoculation : infection loco-régionale, traumatisme crânien, bactériémie, infection de site opératoire, non connu.
- Mode d'acquisition : infection communautaire ou liée aux soins, ou non connu.
- Durée d'évolution des symptômes (j) au moment de la prise en charge initiale.
- Fièvre (O/N).
- Céphalées (O/N). Syndrome méningé (O/N). Epilepsie (O/N). Déficit neurologique focal (O/N).
- Syndrome d'hypertension intracrâniennes (O/N). Glasgow Coma Scale à l'arrivée (3-15).

Données biologiques :

- Syndrome inflammatoire : leucocytes (G/L) et CRP (mg/L).
- Documentation bactériologique :
- Hémoculture (pos/neg/NF), ponction lombaire (pos/neg/NF), ponction neurochirurgicale (pos/neg/NF).
- Si ponction lombaire : protéinorachie (g/L), glycorachie (g/L), cellularité (cellules/mm3).
- Germe identifié : O/N si oui (code germe + code résistance).

Données de l'imagerie :

- Scanner O/N. IRM O/N.
- Date imagerie (Jx de l'admission/PEC).
- Nombre d'abcès. Localisation. Taille.
- Œdème péri-lésionnel. Effet de masse. Hydrocéphalie. Rupture intra-ventriculaire. Signes d'engagement.

Traitement médical :

- Lignes de traitement antibiotique (x) : une nouvelle 'ligne' est comptée dès qu'un antibiotique est ajouté, retiré ou remplacé.
- Antibiothérapie : nombre de molécules, noms des molécules (code), voie (IV/PO/IM/SC), durée (j).
- Relais per os (O/N) et délais du relais à J1 de l'antibiothérapie initiale (y).
- Traitement antiépileptique (O/N).
- Corticoïdes pour l'abcès (O/N).
- Autres traitement anti-œdémateux : Mannitol (O/N).

Traitement chirurgical :

- O/N.
- Délai de la chirurgie à partir du diagnostic (j) (c'est à dire la mise sous ATB).
- Nombre de gestes chirurgicaux (x).
- Pour chaque chirurgie : date et type de chirurgie (ponction simple par trou de trépan, excision de l'abcès avec craniotomie, guidage par stéréotaxie ou neuronavigation).
- Dérivation ventriculaire (O/N). Craniectomie décompressive (O/N).

Réanimation :

- O/N.
- Durée de séjour (j).
- Intubation (O/N/durée).
- Amines (O/N) si oui : durée (j).

Evolution :

- Durée totale du séjour hospitalier (j).
- Décès (O/N) et délais par rapport à la date d'admission (j).
- Récidive de la symptomatologie infectieuse intracrânienne (O/N).
- Infections intercurrentes (O/N) et type (pulmonaire/urinaire/cathéter/site opératoire/autre).
- Transfert en MPR (O/N).
- Séquelles neurologiques : Glasgow Outcome Scale à M3 et M12 (1-5).
- Institutionnalisation (O/N).
- Imagerie de contrôle à M3 et M12 (cf critères de description de l'imagerie initiale).

ANNEXES – VARIABLES STATISTIQUES

Table 6 : Conversion of Continuous Variables to Categorical Variables

Continuous variable	Categorical binary variable	All patients: 109
Sex	male	80 (73,4%)
Charlson score	≥ 2	74 (67,9%)
Glasgow Coma Scale	≤ 14	54 (49,5%)
Number of abscesses	≥ 2	40 (36,7%)
Total duration of antibiotics	> 8 weeks	64 (58,8%)
Duration of IV antibiotics	> 3 weeks	72 (66,1%)
Antibiotics oral switch	yes	48 (44%)
Time before oral switch	> 2 weeks	27 (24,8%)
Surgery	yes	86 (78,9%)
Number of surgical procedures	≥ 2	28 (25,7%)
Time before surgery	> 3 days	51 (46,8%)
ICU stay	yes	79 (72,5%)
GOS M3	≥ 4	72 (66,1%)

Prognosis of Brain Abscesses : Interest of Antibiotics Oral Switch A Single Center Cohort Study of 109 Adult Patients

A. Asquier-Khatri¹, C. Deschanvres⁵, D. Boutolle¹, M. E. Juvin², K. Lakhal³, V. Roualdes⁴, B. Gaborit¹, P. Le Turnier¹, R. Lecomte¹, F. Raffi¹, L. Khatchatourian⁵, N. Asseray¹
¹Infectious Diseases, ²Microbiology, CHU Hotel Dieu, Nantes, France, ³Intensive Care Unit, ⁴Neurosurgery, CHU Laënnec, Nantes, France, ⁵Infectious Diseases, CH Cornouaille, Quimper, France



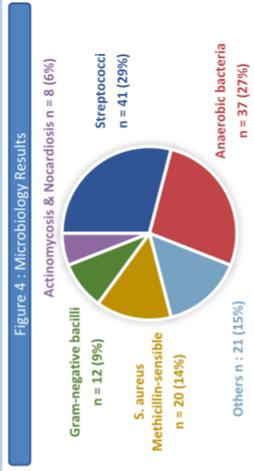
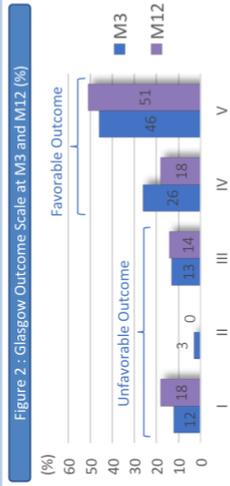
Background

Brain abscess remains a serious central nervous system infection, potentially responsible of death or heavy neurological sequelae, so therapeutics issues as surgery or antibiotics are crucial. We aimed to describe clinical management and prognosis factors in order to improve therapeutics options.

Methods

Adult patients suffering from brain abscess, hospitalized from march 2003 to december 2016, were retrospectively included. Infection caused by mycobacteria, fungi or parasites were excluded. Comorbities (Charlson score), initial presentation (Glasgow coma scale -GSC, number and size of abscess, ICU admission, microbiology), medical and surgical treatment were collected. Main outcome was defined according to the Glasgow outcome scale (GOS) at 3 months (M3) : unfavorable (death [I], vegetative status [II], or severe disability [III]) vs favorable (moderate disability [IV] or good recovery [V]). Univariate and multivariate logistic regression was used to determine factors associated with outcome independently.

Results



The univariate analyses at M3 revealed that initial abnormal GCS (GCS ≤ 14) and presence of comorbidities (Charlson Scale ≥ 2) were associated with poor outcome (OR 4 ; 95% IC: 1.6-10.5 ; $p=0.04$ and OR 3 ; 95% IC: 1.1-9.5 ; $p=0.046$ respectively). On the other hand, oral antibiotic switch was significantly associated with a better outcome (OR: 0.3 ; 95% IC: 0.1-0.7; $p=0.008$). Other factors such as age, number and size of lesions, surgical treatment and duration of antibiotics, did not have a significant association with the outcome in our study.

Multivariate logistic regression confirmed that abnormal GCS (ORa: 4.5 ; 95% IC: 1.54-14.68 ; $p=0.008$), presence of comorbidities (ORa: 4.6 ; 95% IC: 1.28-19.78 ; $p=0.027$), and absence of oral antibiotic therapy (ORa: 0.14 ; 95% IC: 0.02-0.58 ; $p=0.013$), were significantly associated to an unfavorable outcome.

Conclusion

The mortality was 11.9% after 3 months and the outcome was favorable in more than 70% of the study population. Decreased GCS, presence of comorbidities, and absence of oral switch, were associated to poor outcome. Taking into account possible confusion factors should lead clinician to avoid an overinterpretation. Nevertheless, we observed that switch intravenous to oral antibiotic doesn't predict a poorer prognosis. Our results may support oral therapy, which is associated with shorter hospital stay, reduced hospital costs, and a higher quality of life for patients.

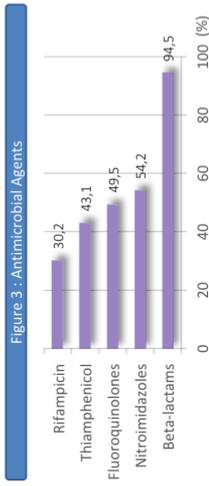


Figure 3 : Antimicrobial Agents

	All Patients: 109
Age (median)	60 y (IQR: 47 – 69)
Sex (male)	80 (73,4%)
Charlson (median)	2 (IQR: 1 – 4)
Fever (yes)	75 (68,8%)
Headache (yes)	59 (54,1%)
Focal neurologic deficit	46 (42,2%)
GCS ≤ 15 (yes)	54 (49,5%)
ICU stay > 3 days	49 (45%)
Surgery (yes)	81 (74,3%)
Time before surgery (median)	4 days (IQR: 2 – 11,5)
Microbiological identification	100 (91,7%)
Monomicrobial infection	69 (63,3%)
Oral switch (yes)	49 (45%)
Time to oral switch (median)	19 days (IQR: 12 – 28)
Antibiotic duration (median)	65 days (IQR: 45 – 95)
Mortality after 3 months	13 (11,9%)
GOS ≥ 4 after 3 months	78 (71,5%)

ANNEXES – SERMENT D’HIPPOCRATE

Au moment d’être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité.

J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité.

Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j’y manque.

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)

Professeur François RAFFI

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)

Docteur Nathalie ASSERAY

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur Pascale JOLLIET

Titre de Thèse :

Abcès cérébraux à pyogènes : facteurs pronostiques et intérêt du relais des antibiotiques par voie orale au sein d'une cohorte rétrospective de 109 patients.

RESUME

Introduction : les abcès cérébraux à pyogènes correspondent à une infection sévère du système nerveux central et restent associés à une morbi-mortalité élevée. Les modalités de prise en charge médicales et chirurgicales sont encore débattues. Nous avons cherché à caractériser les facteurs cliniques et thérapeutiques influençant la mortalité et les séquelles neurologiques.

Méthodes : 109 patients adultes hospitalisés au CHU de Nantes pour un abcès cérébral entre mars 2003 et décembre 2016 ont été rétrospectivement inclus dans notre étude. Nous avons recueilli pour chaque patient les données suivantes : présentation clinique initiale, paramètres biologiques et radiologiques, modalités de prise en charge médicales et chirurgicales. L'évolution neurologique a été évaluée par le Glasgow Outcome Scale (GOS) à 3 mois et classée en deux groupes : évolution favorable (récupération complète ou séquelles modérées) ou évolution défavorable (séquelles sévères, état végétatif ou décès). Une analyse univariée puis multivariée a été utilisée pour identifier les facteurs associés au pronostic neurologique.

Résultats : à 3 mois, la mortalité au sein de notre cohorte était de 12%, tandis que 72% des patients avaient évolué de façon favorable. En analyse multivariée, les facteurs suivants étaient associés à une évolution neurologique défavorable à 3 mois : la présence de comorbidités (Charlson Comorbidity Index : CCI ≥ 2) et un Glasgow Coma Scale (GCS) initial perturbé (GCS ≤ 14). A l'inverse, le relais per os des antibiotiques était significativement associé à une bonne évolution neurologique. Les autres facteurs étudiés, à savoir l'âge des patients, la taille et le nombre des abcès, les modalités du traitement chirurgical, et la durée des antibiotiques, n'ont pas eu de retentissement significatif sur le pronostic neurologique.

Conclusion : les caractéristiques cliniques de notre cohorte sont comparables avec les données de la littérature : nos résultats sont donc potentiellement extrapolables. Il est difficile de porter des conclusions définitives à propos du switch des antibiotiques par voie orale compte tenu des facteurs de confusion potentiels. Malgré tout, dans notre population, le relais per os ne semble pas associé à une mauvaise évolution neurologique. Une antibiothérapie par voie orale offre l'avantage d'une durée d'hospitalisation plus courte, de frais hospitaliers réduits, de complications iatrogènes moindres, et d'une meilleure qualité de vie pour les patients.

MOTS-CLES

**Infection bactérienne - Abcès cérébral
Cohorte rétrospective - Facteurs pronostiques
Traitement antibiotique - Administration par voie orale**