



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Double.
168544

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY 1
2003

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N° 137



MEMOIRE
DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE
BIOLOGIE MEDICALE

Présenté et soutenu publiquement
le Vendredi 17 Octobre 2003
par Sébastien FOUGNOT
né le 02 Août 1975 à Laxou

ETUDE DE L'ACTIVITE DES ANTIBIOTIQUES
SUR *PROPIONIBACTERIUM ACNES* IMPLIQUE
DANS LES INFECTIONS NEURO-MENINGEES

Conformément aux dispositions du décret n° 90-810 du 10 septembre 1990, ce
mémoire tient lieu de

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE
DOCTEUR EN MEDECINE

Président : M. A. LOZNIEWSKI, Professeur

Juges : Mme J. SCHWARTZBROD, Professeur
M. Ch. RABAUD, Professeur
Mme F. MORY, Maître de Conférences
Melle H. SCHUHMACHER, Docteur en Médecine



MEMOIRE

DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE

BIOLOGIE MEDICALE

Présenté et soutenu publiquement

le Vendredi 17 Octobre 2003

par Sébastien FOUGNOT

né le 02 Août 1975 à Laxou

ETUDE DE L'ACTIVITE DES ANTIBIOTIQUES

SUR *PROPIONIBACTERIUM ACNES* IMPLIQUE

DANS LES INFECTIONS NEURO-MENINGEES

Conformément aux dispositions du décret n° 90-810 du 10 septembre 1990, ce

mémoire tient lieu de

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE

DOCTEUR EN MEDECINE

Président : M. A. LOZNIEWSKI, Professeur

Juges : Mme J. SCHWARTZBROD, Professeur

M. Ch. RABAUD, Professeur

Mme F. MORY, Maître de Conférences

Melle H. SCHUHMACHER, Docteur en Médecine

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY I

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Assesseurs

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Hervé VESPIGNANI

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Jacques ROLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Marcel RIBON
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT
Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT
Philippe CANTON – Henri HEPNER – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU
Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT – Michel WEBER

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (Biologie cellulaire)

Professeur Claude BURLET

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIEWSKI

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET - Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIÈRE – Professeur Nicolas SADOUL –

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Gérard FIEVE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Francis PENIN – Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Professeur Hubert GERARD

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT
Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION
Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur François ALLA

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (type biologique))

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32^{ème} section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteur Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON – Professeur Michel BOULANGE
Professeur Alain LARCAN – Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT
Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Paul VERT – Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT
Professeur Philippe CANTON – Professeur Henri HEPNER – Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Gilbert THIBAUT

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

A Notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur Alain LOZNIEWSKI

Professeur de Bactériologie-Virologie

Vous m'avez fait l'immense honneur de présider le jury de cette thèse.

La perspicacité de vos remarques et suggestions, votre rigueur scientifique, votre esprit de synthèse ainsi vos grandes qualités humaines ont été précieux dans l'élaboration de cette thèse.

Soyez assuré du plaisir que j'ai eu à travailler à vos côtés durant mes trois semestres de microbiologie, où vous avez su éveiller en moi l'esprit de recherche et me donner la motivation de mener à terme ce projet dont vous êtes à l'origine.

Soyez en profondément remercié et trouvez ici l'expression de ma confiance et de mon respect.

A notre Maître et Juge

Madame le Professeur Janine SCHWARTZBROD

Professeur de Microbiologie

Etudiant, j'ai suivi avec un vif intérêt l'enseignement que vous dispensiez ; j'ai à la fois apprécié votre compétence et votre valeur pédagogique.

Je suis honoré de vous compter parmi mon jury et je vous remercie de juger mon travail.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Christian RABAUD

Professeur de Maladies Infectieuses & Tropicales

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ma thèse.

Je vous suis reconnaissant de l'accueil que vous m'avez réservé quand je suis venu vous présenter ce travail ; merci d'avoir apporté certaines réflexions d'ordre clinique qui m'ont aidé à parfaire ce travail.

Qu'il me soit possible d'exprimer ici ma gratitude et mon respect.

A notre Juge

Madame Francine MORY

Maître de Conférence des Universités

Vous m'avez guidée et soutenue depuis la naissance de ce projet avec la plus grande des disponibilités.

Votre gentillesse, votre écoute, vos connaissances scientifiques et le temps que vous m'avez consacré ont beaucoup compté durant cette année pour surmonter les obstacles.

Votre présence dans ce jury m'honore au plus haut point et me permet de vous affirmer ma confiance et mon respect les plus sincères.

A notre Juge

Mademoiselle Hélène SCHUHMACHER

Praticien Hospitalier de Maladies Infectieuses & Tropicales

Je suis très honoré de vous compter parmi mes Juges.

Veillez recevoir mes plus sincères remerciements pour votre étroite collaboration ; j'ai particulièrement apprécié votre grande gentillesse, votre serviabilité et les réponses à mes interrogations tout au long du déroulement de cette thèse.

Soyez en profondément remerciée et assurée de ma profonde reconnaissance.

J'adresse également des remerciements sincères à celles et ceux qui ont apporté leur collaboration ou leur soutien de près ou de loin dans la réalisation de ce travail :

A Madame Michèle WEBER, MCU-PH, qui a su me transmettre, depuis les premières années de faculté, les connaissances microbiologiques nécessaires à l'exercice de la biologie.

A Xavier HARISTOY, assistant hospitalo-universitaire, pour son soutien au quotidien, ses conseils et ses tests sur les antibiogrammes !!!

Aux techniciennes du secteur d'Antibiologie : Marie-Renée BALLAND, Isabelle SCHOLTUS, Martine BENZAÏED et Joëlle GAUTHIER qui m'ont prodigué de précieux conseils et fait bénéficier de leur expérience. Marie-Renée, un grand merci pour ta souplesse et ta disponibilité ; j'espère ne pas avoir été trop tyrannique avec toi...

Aux techniciens et techniciennes du secteur des Anaérobies : Catherine LEHER, Sophie CONTANT, Monique CHAON et Jean-Pierre ROUILLEAUX qui m'ont soutenu tout au long de cette année avec leur sourire et leur disponibilité.

A l'ensemble du laboratoire dont j'ai apprécié la gentillesse et l'écoute et qui m'ont inculqué les bases de la bactériologie; ce fut un plaisir de travailler pendant trois semestres à vos côtés.

Au personnel de la préparation des milieux de culture et de la stérilisation pour leur dévouement.

A mes parents qui m'ont tout appris (à tous niveaux), m'ont toujours soutenu pendant ces années d'étude et en particulier dans les moments difficiles. Ils ont su me transmettre la valeur du travail et le sérieux. Merci d'être toujours avec moi.

A ma Mammie que j'aime de tout mon cœur et qui s'inquiète toujours pour moi.

A mes amis de Fac et mes collègues internes : Jérôme, Florence, Matthieu, Ingrid, Carole, Aurélie, Sandrine, Ludovic, Alexandra, Charles-Benoît, Jean-Christophe.

A Benoît et Jérôme, mes copains d'enfance.

A mon partenaire de golf Tristan, ainsi qu'à Emilie.

A Pierre LASCOMBES qui m'a permis, grâce à sa patience et son savoir, de passer le cap de la première année de médecine.

Au reste de ma famille.

A Nicole, avec qui je partage une grande complicité, Marcel et tous les membres de ma belle-famille.

Et surtout à ma fiancée Estelle : malgré une année difficile, elle aura été mon meilleur soutien, ma joie de vivre et ma plus grande motivation au quotidien de par son sourire, sa patience et ses nombreux encouragements. En témoignage de ma profonde tendresse et de mon amour infini...

SERMENT

"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 sont 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".

TABLES DES MATIERES

INTRODUCTION	9
<i>PROPIONIBACTERIUM ACNES</i>	12
I. HISTORIQUE ET TAXONOMIE	13
II. HABITAT	14
III. POUVOIR PATHOGENE	14
III.1. L'acné	14
III.2. Infections suppuratives	15
IV. CARACTERES BACTERIOLOGIQUES	16
IV.1. Caractères morphologiques et cultureux	16
IV.2. Caractères biochimiques	18
IV.2.1. Métabolisme des hydrates de carbone	18
IV.2.2. Métabolisme azoté	18
IV.2.3. Enzymes synthétisées	19
IV.3. Sensibilité aux antibiotiques	20
LES INFECTIONS NEURO-MENINGEES	21
I. L'ABCES CEREBRAL ET L'EMPYEME SOUS-DURAL	23
I.1. Physiopathologie	23
I.2. Aspects cliniques	24
I.2.1. Abscess cérébral	24
I.2.2. Empyème sous-dural (ESD)	25
I.3. Aspects paracliniques	26
I.3.1. Imagerie	26
I.3.1.1. Tomodensitométrie cérébrale (TDM) sans et avec injection de produit de contraste iodé (PCI)	26
I.3.1.2. Imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM)	28
I.3.1.3. Examens isotopiques	29
I.3.2. Biologie	29
I.3.2.1. Examens non spécifiques	29
I.3.2.2. Examens bactériologiques	30

I.4. Traitement	32
I.4.1. Traitement neurochirurgical	32
I.4.2. Antibiothérapie	33
I.4.2.1. Aspects théoriques	33
I.4.2.1.1. Objectifs	33
I.4.2.1.2. Données pharmacocinétiques	34
I.4.2.1.3. Choix du traitement	38
I.4.2.2. Modalités pratiques	38
I.4.2.3. Recommandations actuelles	38
I.4.2.3.1. Antibiothérapie probabiliste	38
I.4.2.3.2. Antibioprophylaxie	40
II.INFECTIONS SUR VALVE	40
II.1. Physiopathologie	40
II.2. Aspects cliniques	40
II.3. Aspects paracliniques	41
II.4. Traitement	42
III. PROBLEMES ENGENDRES PAR LES BACTERIES MULTIRESISTANTES	43
TRAVAIL PERSONNEL	45
OBJECTIFS DE L'ETUDE	46
MATERIELS ET METHODES	48
I. SOUCHES BACTERIENNES, MILIEUX ET CONDITIONS DE CULTURE	49
I.1. Souches	49
I.2. Conditions et milieux de culture	49
I.3. Préparation d'un milieu pré-réduit	51
II. MOLECULES ANTIBIOTIQUES	52
III. DETERMINATION DES CMI	53
III.1. Objectifs	53
III.2. Souches bactériennes et molécules antibiotiques	53
III.3. Protocole	54
IV. ETUDE CINETIQUE DE L'ACTIVITE BACTERICIDE	55
IV.1. Molécules antibiotiques testées	55

IV.2. Souche bactérienne	56
IV.3. Protocole	56
IV.3.1. Préparation des solutions d'antibiotiques	56
IV.3.2. Préparation de l'inoculum	57
IV.3.3. Réalisation pratique	57
IV.3.4. Numération bactérienne	58
IV.3.5. Expression des résultats	58
RESULTATS	60
I. ACTIVITE BACTERIOSTATIQUE DES ANTIBIOTIQUES VIS-A-VIS de <i>P. ACNES</i>	61
II. ACTIVITE BACTERICIDE DES ANTIBIOTIQUES VIS-A-VIS DE <i>P. ACNES</i> (PAN14)	64
II.1. Céfotaxime et vancomycine	64
II.1.1. Antibiotiques seuls	64
II.1.1.1. Céfotaxime	64
II.1.1.2. Vancomycine	65
II.1.2. Association	66
II.2. Céfotaxime et fosfomycine	67
II.2.1. Antibiotiques seuls	67
II.2.1.1. Céfotaxime	67
II.2.1.2. Fosfomycine	67
II.2.2. Association	68
II.3. Céfotaxime et métronidazole	69
II.3.1. Antibiotiques seuls	69
II.3.1.1. Céfotaxime	69
II.3.1.1.1. Avec Oxyrase®	69
II.3.1.1.2. Sans Oxyrase®	69
II.3.1.2. Métronidazole	70
II.3.2. Association	70
II.3.2.1. Avec Oxyrase®	70
II.3.2.2. Sans Oxyrase®	70
II.4. Céfotaxime et quinupristine-dalfopristine	71

II.4.1. Antibiotiques seuls	71
II.4.1.1. Céfotaxime	71
II.4.1.2. Quinupristine-dalfopristine	71
II.4.2. Association	73
II.5. Quinupristine-dalfopristine et vancomycine	74
II.5.1. Antibiotiques seuls	74
II.5.2. Association	75
II.6. Quinupristine-dalfopristine et métronidazole	76
II.6.1. Antibiotiques seuls	76
II.6.2. Association	76
II.7. Ciprofloxacine et clindamycine	77
II.7.1. Antibiotiques seuls	77
II.7.1.1. Ciprofloxacine	77
II.7.1.2. Clindamycine	77
II.7.2. Association	78
II.8. Linezolide et céfotaxime	78
II.8.1. Antibiotiques seuls	78
II.8.1.1. Céfotaxime	78
II.8.1.2. Linézolide	79
II.8.2. Association	79
DISCUSSION	80
CONCLUSION	87
BIBLIOGRAPHIE	89
ANNEXES	113

RECAPITULATIF DES FIGURES

Figure n°1 : Cinétique de l'activité du céfotaxime à différentes concentrations	64
Figure n°2 : Cinétique de l'activité de la vancomycine à différentes concentrations	65
Figure n°3 : Cinétique de l'activité de l'association céfotaxime + vancomycine (concentration : $\frac{1}{2}$ x CMI)	66
Figure n°4 : Cinétique de l'activité de l'association céfotaxime + vancomycine (concentrations : 1 x CMI et 2 x CMI)	67
Figure n°5 : Cinétique de l'activité de l'association céfotaxime + fosfomycine	68
Figure n°6 : Cinétique de l'activité du céfotaxime (concentrations : 1x CMI et 2 x CMI) avec et sans Oxyrase®	69
Figure n°7 : Cinétique de l'activité de l'association céfotaxime + métronidazole (concentrations : 1 x CMI et 2 x CMI) avec et sans Oxyrase®	71
Figure n°8 : Cinétique de l'activité de QD à différentes concentrations	72
Figure n°9 : Cinétique de l'activité de l'association QD + céfotaxime (concentration : 1 x CMI	73
Figure n°10 : Cinétique de l'activité de l'association QD + céfotaxime (concentration : 2 x CMI)	74
Figure n°11 : Cinétique de l'activité de l'association QD + vancomycine (concentration : 1 x CMI)	75
Figure n°12 : Cinétique de l'activité de l'association QD + vancomycine (concentration : 2 x CMI)	76
Figure n°13 : Cinétique de l'activité de la ciprofloxacine à différentes concentrations	77
Figure n°14 : Cinétique de l'activité de l'association ciprofloxacine + clindamycine (concentrations : 1 x CMI et 2 x CMI)	78
Figure n°15 : Cinétique de l'activité de l'association linézolide + céfotaxime (concentrations : 1 x CMI et 2 x CMI)	79

RECAPITULATIF DES TABLEAUX

Tableau n°1 : Classification taxonomique de <i>Propionibacterium acnes</i> ⁵⁸	13
Tableau n°2 : Fréquence d'apparition des différents signes cliniques ^{12,96,174} ..	25
Tableau n°3 : Flore bactérienne isolée et localisation d'un abcès cérébral en fonction de l'étiologie présumée ^{12,93,157,165,174}	31
Tableau n°4 : Diffusion intraméningée et intracérébrale de différents antibiotiques	37
Tableau n°5 : Antibiothérapie probabiliste des abcès cérébraux et empyèmes sous-duraux recommandée en France.....	39
Tableau n°6 : Antibiothérapie probabiliste des abcès cérébraux et empyèmes sous-duraux recommandée aux Etats-Unis ^{12,174}	39
Tableau 7 : Distribution des CMI (mg/l) ^a	62
Tableau 8 : Activité bactériostatique de 16 antibiotiques vis-à-vis des 24 souches de <i>P. acnes</i>	63

RECAPITULATIF DES PHOTOGRAPHIES

Photographie n°1: Aspect microscopique de <i>P. acnes</i> (coloration de Gram) ...	16
Photographie n°2: Aspect macroscopique d'une culture de <i>P. acnes</i> sur gélose Brucella à 72 heures	17
Photographie n°3: Aspect macroscopique d'une culture de <i>P. acnes</i> sur gélose Brucella à 96 heures	18
Photographie n°4 : Principaux caractères biochimiques d'identification de <i>P.</i> <i>acnes</i>	19
Photographie n°5 : Abscès cérébral (TDM sans et avec injection).....	27
Photographie n°6 : Empyème sous-dural (TDM avec injection de PCI)	27
Photographie n°7 : Abscès cérébral d'origine mastoïdienne (IRM séquence T1)	28
Photographie n°8 : Chambre anaérobie	50
Photographie n°9 : Flacon utilisé lors des essais de cinétiques	52
Photographie n°10 : Inoculateur de Steers.....	55

ABREVIATIONS UTILISEES

ATCC : American Type Culture and Collection

BGN : bacilles à Gram négatif aérobies

CA-SFM : Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie

C3G : céphalosporine de troisième génération

Cip: ciprofloxacine

Clin: clindamycine

CMI : concentration minimale inhibitrice

CTX : céfotaxime

DE : dérivation externe

ESD : empyème sous-dural

Fosfo : fosfomycine

FQ : fluoroquinolone

HMPAO: hexaméthylpropylèneamine oxime

HSD : hématome sous-dural

INM: infection neuro-méningée

IRM : imagerie par résonance magnétique nucléaire

IV : intra-veineux

j = jour

LCR : liquide céphalo-rachidien

LNZ: linézolide

MNZ : métronidazole

NCCLS : National Committee for Clinical Laboratory Standards

PAN: *P. acnes* Nancy

PCI : produit de contraste iodé

PLP : protéine liant les pénicillines

QD : quinupristine-dalfopristine

TDM : tomodensitométrie

Van : vancomycine

INTRODUCTION

Décrits par Gilchrist en 1900, les *Propionibacterium* commensaux sont de découverte très ancienne ; d'abord classés dans le genre *Corynebacterium*, ils appartiennent actuellement au genre *Propionibacterium*.

Parmi les *Propionibacterium* appartenant aux flores commensales cutanéomuqueuses de l'homme, *Propionibacterium acnes* est responsable, en association avec *Staphylococcus epidermidis*, de la surinfection des lésions acnéiques mais aussi d'infections plus graves. Cet aspect de sa pathogénicité est moins connu car *P. acnes* a souvent été considéré comme une bactérie contaminante. Le rôle pathogène de *P. acnes* dans les infections neuro-méningées (INM) n'a été que récemment reconnu par la Société Française d'Anesthésie-Réanimation à la faveur de deux études^{98,177}. Ceci explique le faible nombre de publications ayant porté à la fois sur *P. acnes* et sur les INM.

Les travaux concernant l'étude de la sensibilité de *P. acnes* aux antibiotiques reposent essentiellement sur la détermination de concentrations minimales inhibitrices (CMI) et seulement quelques essais cinétiques de l'activité bactéricide ont été publiés^{31,164}.

Or, dans les INM, l'antibiothérapie doit répondre à des critères impératifs, surtout en présence d'infections nosocomiales provoquées par des bactéries multirésistantes : spectre adapté pour une antibiothérapie probabiliste, activité bactéricide et synergique ainsi que prévention de l'émergence de mutants résistants par l'association de deux voire trois antibiotiques, enfin pénétration optimale au sein du tissu infecté¹⁶³.

L'objet de ce travail a été de réaliser l'étude des activités bactériostatique puis bactéricide de certaines molécules antibiotiques vis-à-vis de cette espèce bactérienne. Les résultats obtenus pourraient contribuer à la réévaluation de l'antibiothérapie probabiliste actuellement définie pour les INM. Dans un premier temps, nous avons évalué *in vitro* l'activité des molécules habituellement recommandées dans le traitement de ce type d'infection ; dans

un second temps, nous avons testé de nouvelles molécules actives sur les bactéries à Gram positif multirésistantes impliquées dans les infections postopératoires (linézolide, quinupristine-dalfopristine).

PROPIONIBACTERIUM
ACNES

I. HISTORIQUE ET TAXONOMIE

Propionibacterium acnes appartient au groupe des bacilles à Gram positif anaérobies non sporulés. Cette bactérie, isolée de lésions d'acné vulgaris par Unna en 1896, a été cultivée pour la première fois par Sabouraud en 1897. Elle a été successivement dénommée *Bacillus acnes* par Gilchrist en 1900, *Corynebacterium acnes* par Ebersson en 1918 puis *Propionibacterium acnes* par Douglas et Gunter en 1946⁴⁴. Un synonyme a été parfois employé : *Corynebacterium parvum*³⁴.

Tableau n°1 : Classification taxonomique de *Propionibacterium acnes*⁵⁸

Domaine	<i>Bacteria</i>
Phylum	BXIV. <i>Actinobacteria</i> phy. nov
Classe	<i>Actinobacteria</i>
Sous-classe	<i>Actinobacteridae</i>
Ordre	<i>Actinomycetales</i>
Sous-ordre	<i>Propionibacterineae</i>
Famille	<i>Propionibacteriaceae</i>
Genre	<i>Propionibacterium</i>
Espèce	<i>Propionibacterium acnes</i>

II. HABITAT^{87,118}

Le genre *Propionibacterium* comprend, d'une part, des espèces présentes dans l'environnement (*P. freudenreichii*, *P. thoenii*, *P. jensenii* et *P. acidipropionici*) et, d'autre part, des espèces appartenant aux flores commensales cutanéomuqueuses de l'homme (*P. acnes*, *P. avidum*, *P. granulosum*, *P. lymphophilum*).

Au niveau de la peau et du cuir chevelu, *P. acnes* réside dans les glandes sébacées et les follicules pileux.

III. POUVOIR PATHOGENE

P. acnes, qui intervient dans la physiopathologie de l'acné, se comporte également comme un pathogène opportuniste et peut, de ce fait, être responsable d'infections plus sévères^{18,86}.

III.1. L'acné^{46,133}

L'acné est une maladie du follicule pilo-sébacé qui résulte d'une anomalie de la kératinisation, d'une hyperproduction de sébum et de la prolifération de certaines espèces bactériennes appartenant à la flore cutanée, notamment *P. acnes* et *S. epidermidis*.

P. acnes ne provoque pas seulement une infection du follicule pilosébacé, mais induit également une réaction inflammatoire, par le biais de différents mécanismes : production de lipases (hydrolyse du sébum entraînant la formation d'acides gras à activité pro-inflammatoire et chimiotactique pour les polynucléaires), activation directe de la voie classique du complément et

stimulation de l'interleukine 1. De plus, les acides gras produit par *P. acnes*, de par leur action irritante, peuvent aggraver les lésions.

Ainsi, *P. acnes* joue un rôle primordial dans l'induction et le maintien de la phase inflammatoire de l'acné.

III.2. Infections suppuratives

Comme toutes les bactéries pathogènes opportunistes appartenant aux flores commensales, *P. acnes* peut être responsable d'autres infections, favorisées par une effraction cutanéomuqueuse post-traumatique, post-chirurgicale, ou par la pose d'un matériel étranger⁷³ : endocardites après implantation d'une valve artificielle^{17,71,102,108,134}, ventriculites ou méningites après dérivation du liquide céphalo-rachidien (LCR)^{8,10,19,24,146,172,183}, spondylodiscites survenant à la suite d'une anesthésie péridurale^{33,72,75,82,145}, endophtalmies après chirurgie intraoculaire ou pose d'implants^{45,55,125,167,184,188}, infections pulmonaires après pose de drain pleural¹⁷, péritonites après dialyse péritonéale¹⁷. Il a également été montré que la production de biofilm à la surface de biomatériaux orthopédiques par certaines souches de *P. acnes* peut favoriser la survenue d'ostéomyélites après ostéosynthèse¹⁴¹.

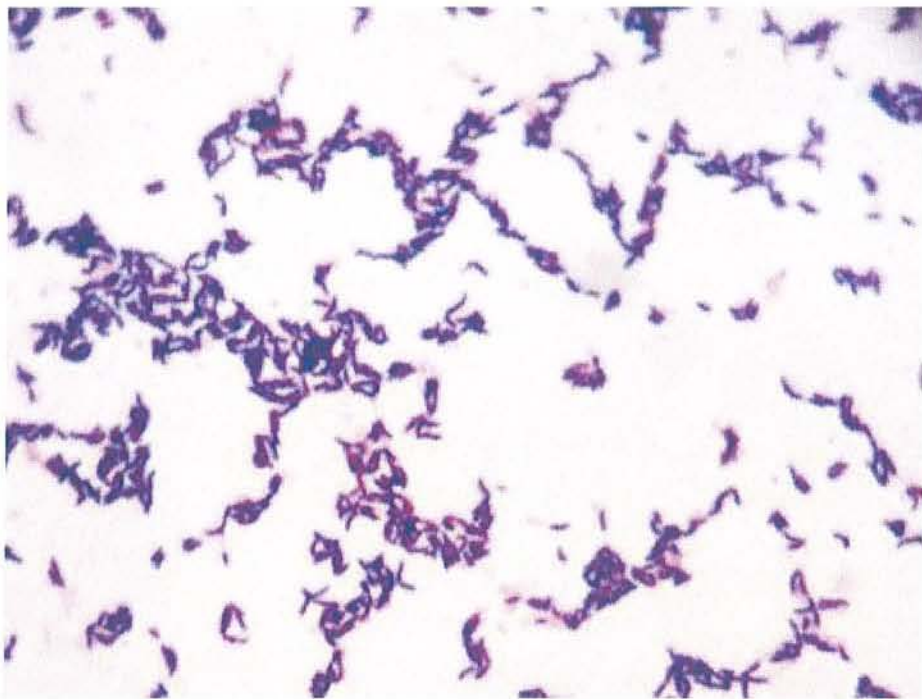
La fréquence de ces infections est certainement sous-estimée comme cela a été démontré pour les méningites chez les sujets porteurs d'une dérivation externe^{19,183}. Cette sous-estimation peut être due à une mise en culture anaérobie non systématique, une durée d'incubation insuffisante des milieux anaérobies ou l'absence de prise en compte du pouvoir pathogène de *P. acnes*. Il est possible de minimiser ce dernier point si l'on tient compte d'arguments démontrant l'implication de *P. acnes* : examen direct positif indiquant la présence de bacilles à Gram positif corynéformes, isolement de *P. acnes* en culture pure à partir de prélèvements multiples et/ou itératifs.

IV. CARACTERES BACTERIOLOGIQUES^{59,87,118}

IV.1. Caractères morphologiques et cultureux

P. acnes se présente sous la forme de petits bacilles diphtérimorphes à Gram positif, mesurant de 0,5 à 0,8 μ de diamètre et de 1 à 5 μ de long, immobiles, non sporulés (photographie n°1) ; des formes coccoïdes, bifides ou ramifiées peuvent être observées.

Photographie n°1: Aspect microscopique de *P. acnes* (coloration de Gram)



En gélose profonde, les colonies sont lenticulaires, blanches, d'une taille supérieure ou égale à 4 mm ; une pigmentation rose ou orange peut apparaître chez certaines souches après trois semaines d'incubation.

Après 2 à 3 jours d'incubation sur gélose au sang, les colonies sont punctiformes, circulaires, translucides à opaques, blanches à grises, brillantes ;

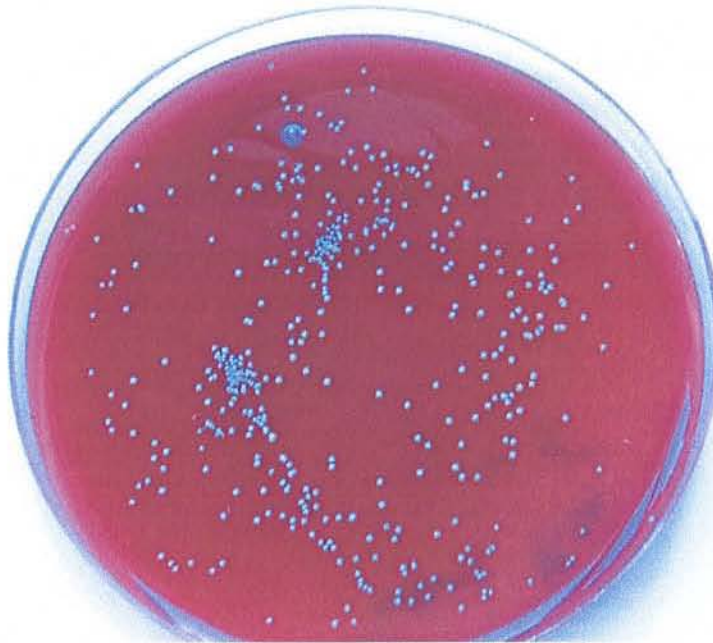
l'obtention de subcultures nécessite 48 heures d'incubation. (photographies n°2 et n°3)

Sa croissance est préférentielle en atmosphère anaérobie mais *P. acnes* peut se développer en atmosphère aérobie enrichie en dioxyde de carbone. Sa température optimale de croissance se situe entre 30 et 37°C.

Photographie n°2: Aspect macroscopique d'une culture de *P. acnes* sur gélose Brucella à 72 heures



Photographie n°3: Aspect macroscopique d'une culture de *P. acnes* sur gélose Brucella à 96 heures



IV.2. Caractères biochimiques (photographie n°4)

IV.2.1. Métabolisme des hydrates de carbone

P. acnes fermente le glucose et inconstamment le glycérol et le sorbitol. Il ne fermente pas le lactose, le maltose et le saccharose. Il n'hydrolyse pas l'esculine.

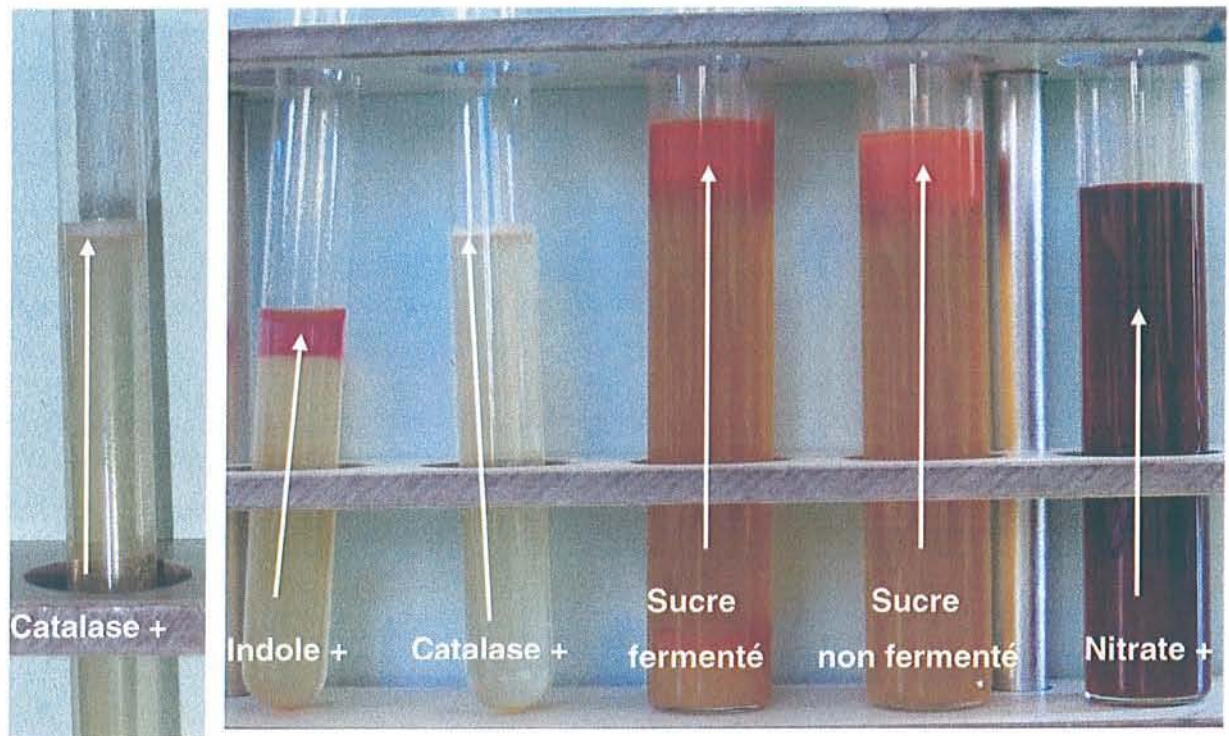
Les produits majeurs terminaux de la fermentation du glucose, analysés par chromatographie en phase gazeuse, sont les acides propionique et acétique.

IV.2.2. Métabolisme azoté

C'est la seule espèce de *Propionibacterium* capable de produire de l'indole ; néanmoins, ce caractère discriminant peut manquer.

La plupart des souches réduisent les nitrates en nitrites ; la gélatine est hydrolysée. Le lait cystéiné est le plus souvent coagulé puis digéré.

Photographie n°4 : Principaux caractères biochimiques d'identification de *P. acnes*



IV.2.3. Enzymes synthétisées

P. acnes produit généralement une catalase. Il synthétise d'autres enzymes (neuraminidase, hyaluronidase, chondroïtine-sulfatase, lipase, lécithinase, ribonucléase, phosphatase acide...) qui contribuent à son pouvoir pathogène.

IV.3. Sensibilité aux antibiotiques ^{28,118,186}

Comme toutes les bactéries anaérobies, *P. acnes* est naturellement résistant aux aminoglycosides, à l'aztréonam et au triméthoprim. Par ailleurs, il est également résistant aux 5-nitroimidazolés, à la fosfomycine et à la colistine.

Ces bactéries sont sensibles aux β -lactamines, la céphalosporine la plus active étant le céfotaxime ⁴⁰, aux phénicolés ¹⁸², aux cyclines ¹⁰⁰, aux macrolides ¹⁰⁰, à la clindamycine ¹⁰⁰, aux streptogramines, aux glycopeptides (vancomycine, teicoplanine), aux fluoroquinolones, à l'acide fusidique et à la rifampicine

La résistance acquise concerne certains antibiotiques utilisés pour le traitement de l'acné, à savoir les macrolides, les lincosamides et les cyclines ^{13,100,101,133}.

LES INFECTIONS NEURO-MENINGEES

P. acnes est responsable d'infections du système nerveux central (méningite, abcès cérébral, empyème sous-dural (ESD), empyème extra-dural, abcès épidual, ventriculite sur dérivation) et d'autres infections de proximité, comme en particulier des ostéites de volet osseux.

Le système nerveux central correspond à une région anatomique où la réponse immunitaire est faible (absence de phagocytose, peu d'opsonisation, immunoglobulines à concentrations insuffisantes) et il est, de ce fait, très sensible aux infections bactériennes. Ceci explique notamment que des inocula bactériens relativement faibles (environ 100 bactéries) et des espèces peu virulentes, telles que *P. acnes*, puissent induire une infection neuro-méningée^{12,174}.

Les infections du système nerveux central (SNC) dues à *P. acnes* sont le plus souvent post-opératoires. Ces dernières surviennent avant le quinzième jour suivant l'intervention (infections précoces) ou plus tardivement (infections tardives)¹⁷⁸.

P. acnes est fréquemment impliqué dans des infections post-opératoires précoces. Celles-ci résultent plutôt d'une contamination per-opératoire d'origine cutanée ; en effet, la localisation préférentielle de *P. acnes* dans les follicules pileux lui permet d'échapper en partie à la désinfection cutanée précédant l'intervention^{27,86,143}.

Les infections tardives, quant à elles, découlent d'une brèche méningée persistante qui favorise la contamination du site chirurgical par les bactéries de la flore cutanée ou de la présence d'un drain facilitant l'infestation rétrograde²². Le séjour hospitalier prolongé, en particulier en réanimation, modifie la composition de cette flore, au profit d'autres d'espèces bactériennes (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, entérocoques...) qui peuvent éventuellement supplanter *P. acnes*¹⁴³.

I. L'ABCES CEREBRAL ET L'EMPYEME SOUS-DURAL

I.1. Physiopathologie ^{12,70,96,97,119,148,174}

Parmi les INM, l'abcès cérébral et l'ESD sont les plus fréquemment rencontrés.

L'ESD, qui correspond à une collection purulente développée dans un espace anatomique naturel (en l'occurrence sous la dure-mère), se distingue de l'abcès cérébral qui se développe au sein d'une cavité circonscrite néoformée aux dépens du parenchyme cérébral.

Ces deux processus peuvent être la conséquence soit d'une diffusion à partir d'un foyer de proximité par contiguïté ou, pour l'abcès, d'un foyer plus distant par voie hématogène, soit d'un traumatisme ou d'une intervention neurochirurgicale. Dans 20% des cas, aucune étiologie n'est retrouvée.

- **Diffusion depuis un foyer infectieux de proximité (30 à 60% des cas)**

Pour ce qui concerne l'abcès cérébral, le foyer initial de suppuration se situe au niveau ORL (sinusite maxillaire/frontale/ethmoïdale, otite moyenne aiguë, otite chronique avec mastoïdite) ou dentaire (molaires) et l'atteinte cérébrale se fait par contiguïté mais le plus souvent par des thrombophlébites septiques rétrogrades des veines diploïques.

L'ESD, quant à lui, peut être secondaire à une thrombophlébite septique rétrograde très souvent à point de départ sinusien ^{16,42}, à une ostéite du volet osseux ou à l'infection d'un hématome sous-dural (HSD) préexistant ^{5,21,107}.

- **Dissémination hématogène à partir d'un foyer infectieux distant**

Les abcès cérébraux peuvent être la conséquence de métastases septiques, volontiers multiples, dont les foyers principaux sont pulmonaires (abcès pulmonaires, bronchectasies, mucoviscidose), cutanés, osseux (ostéomyélite), abdomino-pelviens ; une cardiopathie cyanogène avec shunt droit-gauche (tétralogie de Fallot, transposition des gros vaisseaux) est une étiologie possible.

- **Situation post-traumatique ou post-chirurgicale**

L'empyème peut être la conséquence d'une fracture ouverte du crâne, éventuellement associée à une embarrure avec brèche durale. En situation post-neurochirurgicale, un geste profond (exérèse tumorale...), en plein tissu cérébral, entraînera plutôt un abcès tandis qu'un geste plus superficiel (aspiration d'un HSD...) aboutira à un empyème.

I.2. Aspects cliniques

I.2.1. Abcès cérébral ^{119,148,174}

La plupart des manifestations cliniques ne sont pas dues aux signes systémiques d'infection mais sont plutôt liées à la localisation et à la taille de la lésion cérébrale. Le tableau complet typique est rare : il associe fièvre, céphalées, signes neurologiques focaux, crises convulsives généralisées et manifestations d'hypertension intracrânienne (nausées, vomissements, œdème papillaire). Le plus souvent, la présentation clinique est incomplète et peu bruyante ; si les céphalées sont les manifestations les plus fréquentes, la fièvre peut manquer, les signes neurologiques étant variables ou absents (tableau

n°2). L'absence de signes infectieux ne doit donc en aucun cas faire rejeter le diagnostic d'abcès cérébral.

Tableau n°2 : Fréquence d'apparition des différents signes cliniques ^{12,96,174}

Signes ou symptômes	Fréquence (%)
Céphalées	70
Troubles de conscience	≤ 70
Déficit neurologique focal	> 60
Fièvre	45-50
Triade céphalée/fièvre/déficit focal	< 50
Convulsions	25-35
Nausées/vomissements	25-50
Raideur de nuque	≈ 25
Œdème papillaire	≈ 25

A l'inverse, après une intervention neurochirurgicale, la valeur de ces signes cliniques n'est pas univoque : en effet, même en l'absence d'infection cérébrale, la raideur de nuque est relativement fréquente et la fièvre peut être provoquée par un autre processus infectieux ^{12,174}.

Dans ce cas, la mise en évidence d'une collection sous-cutanée lors de l'examen de la cicatrice est importante et évocatrice d'un processus infectieux sous-jacent.

1.2.2. Empyème sous-dural (ESD) ^{12,96}

Les signes cliniques de l'ESD sont beaucoup plus parlants que ceux observés au cours des abcès cérébraux. Les ESD sont des urgences thérapeutiques. La fièvre est présente et élevée avec des signes d'irritation

méningée. Des manifestations d'hypertension intracrânienne sont toujours retrouvées, et les troubles de conscience se développent rapidement. Chez 80 à 90% des patients, des signes neurologiques focaux sont présents.

I.3. Aspects paracliniques

I.3.1. Imagerie ^{12,96,116,119,120,174}

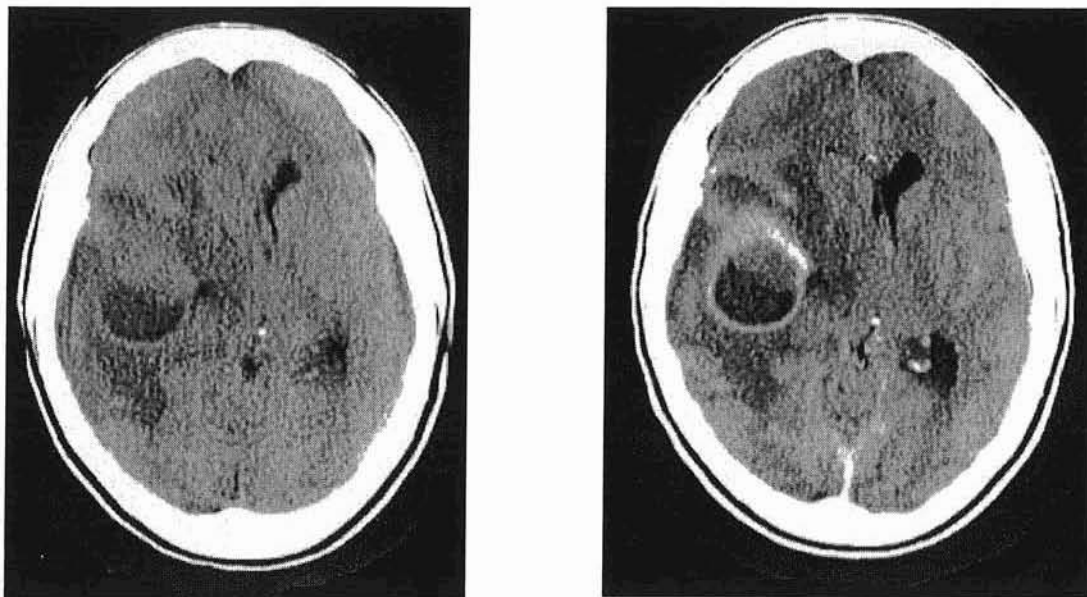
I.3.1.1. Tomodensitométrie cérébrale (TDM) sans et avec injection de produit de contraste iodé (PCI)

La TDM a révolutionné le diagnostic d'abcès cérébral et a rendu obsolètes électroencéphalogramme, scintigraphie et échographie. Elle montre une image arrondie, hypodense, avec effet de masse ; lors de l'injection de produit de contraste, apparaît l'image typique en cocarde : hypodensité centrale (pus), entourée d'une zone annulaire de prise de contraste intense (coque vascularisée) avec hypodensité périphérique (œdème cérébral péri lésionnel) (photographie n°5).

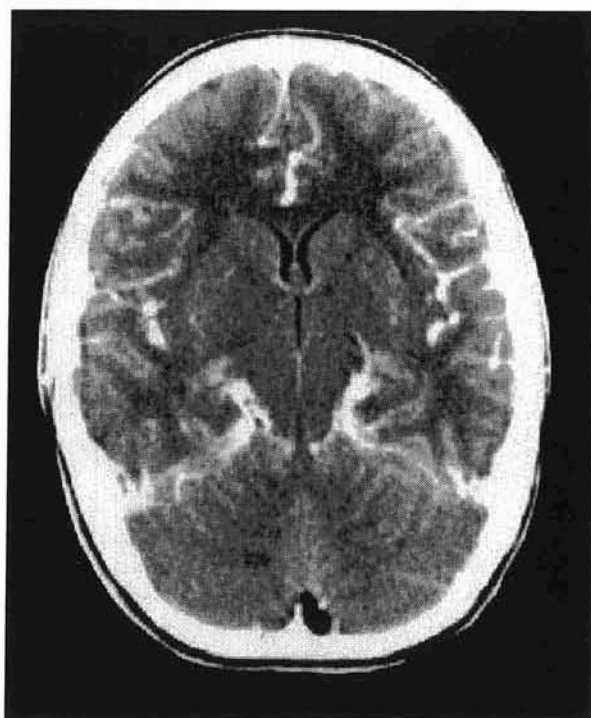
Dans le cas d'un ESD, l'examen tomodensitométrique permet d'observer une image hypodense corticale ou le long de la faux du cerveau, prenant plus ou moins le contraste en périphérie (photographie n°6) ; cependant, cet examen est parfois normal.

Un prélèvement à visée bactériologique peut être réalisé lors d'une tomodensitométrie cérébrale (biopsie ou aspiration stéréotaxique).

Photographie n°5 : Abscès cérébral (TDM sans et avec injection)



Photographie n°6 : Empyème sous-dural (TDM avec injection de PCI)



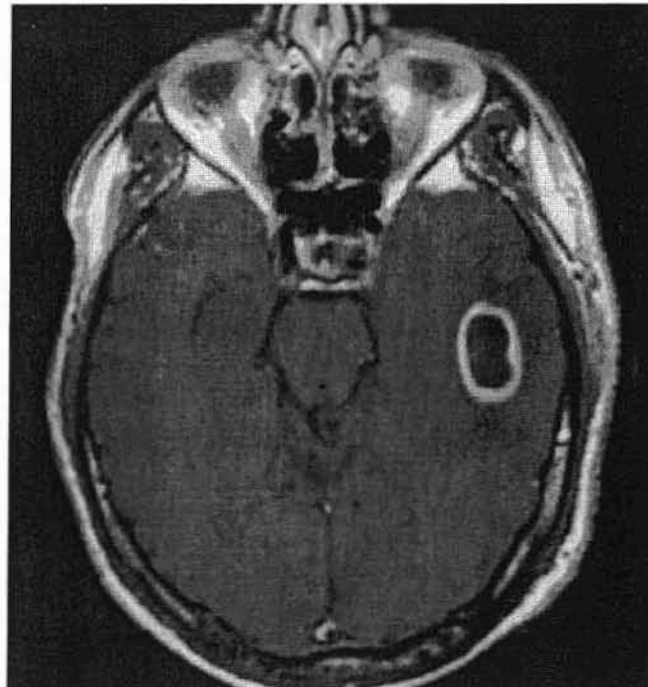
I.3.1.2. Imagerie par résonance magnétique nucléaire

(IRM)

L'IRM est l'examen de choix lors d'une suspicion d'abcès cérébral car elle en permet une détection plus précoce (au stade d'encéphalite débutante) en raison d'un meilleur contraste tissu sain/tissu malade. Elle permet également d'obtenir un bilan d'extension plus précis (extension ventriculaire ou au niveau des espaces sous-arachnoïdiens) et une détection précoce des lésions satellites. (photographie n°7)

L'IRM avec injection de gadolinium est un examen complémentaire de choix qui permet généralement la détection d'un ESD, susceptible de ne pas avoir été détecté par la TDM avec injection de PCI.

Photographie n°7 : Abcès cérébral d'origine mastoïdienne (IRM séquence T1)



I.3.1.3. Examens isotopiques

Le recours à ces examens est indiqué dans les cas où la TDM et l'IRM sont non informatifs (image tumorale mais nature infectieuse incertaine par exemple). La détection des lésions est réalisée par une scintigraphie aux leucocytes marqués, le marquage pouvant se faire à l'Indium¹¹¹ ou, mieux, au HMPAO-Technetium^{99m} 94,135,149

Une nouvelle technologie, la tomographie par émission de positions, pourrait apporter une aide supplémentaire quant au diagnostic par imagerie des INM.

I.3.2. Biologie

I.3.2.1. Examens non spécifiques 12,174,178

En cas d'abcès cérébral ou d'ESD, on observe une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, une augmentation de la vitesse de sédimentation et de la concentration sérique de la protéine C-réactive.

L'analyse du LCR n'est pas effectuée de manière systématique ; en effet, la ponction lombaire ne doit être réalisée qu'après un examen tomodensitométrique qui aura éliminé une hypertension intracrânienne.

L'analyse cytochimique du LCR montre une protéinorachie modérément augmentée et une cellularité variant entre 10 et 500 cellules/mm³ (formule mixte). L'interprétation est d'autant plus délicate qu'en période post-neurochirurgicale le LCR peut présenter les mêmes caractéristiques même en l'absence d'infection neuro-méningée. La présence de polynucléaires neutrophiles en grand nombre, une hypoglycorachie < 0,4 g/l mais surtout un examen direct positif sont alors fortement évocateurs. La détection de l'isomère D(-) de l'acide lactique dans le LCR peut aider au diagnostic puisque sa synthèse n'est possible que par le métabolisme bactérien 115,150.

I.3.2.2. Examens bactériologiques^{12,96,174}

La culture du LCR est souvent non informative à la différence de la culture du pus des abcès ou des empyèmes qui permet l'isolement des bactéries responsables dans plus de 90% des cas⁹⁷.

La réalisation des prélèvements, leur acheminement et leur analyse au laboratoire doivent cependant être conformes aux procédures recommandées^{120,90} : prélèvement du pus (au moyen d'une aiguille montée sur seringue) effectué dans des conditions stériles en évitant l'admission d'air au cours de l'aspiration et avec inoculation éventuelle de flacons d'hémoculture, acheminement rapide au laboratoire où seront pratiqués un examen microscopique direct ainsi qu'une mise en culture en milieux solide et liquide adéquats.

Les espèces bactériennes isolées à partir d'abcès cérébraux dépendent étroitement de l'étiologie de l'infection (tableau n°3).

A notre connaissance, *P. acnes* est exceptionnellement impliqué dans des abcès cérébraux primitifs¹⁵⁵. En revanche, *P. acnes* est le plus souvent isolé de lésions infectieuses post-traumatiques ou post-neurochirurgicales. En terme de fréquence d'isolement, il se situe alors en deuxième (étude multicentrique française⁹⁸ regroupant 2944 craniotomies dans 10 services de neurochirurgie) voire troisième position. (série ancienne¹⁷⁷ portant sur 234 craniotomies).

Tableau n°3 : Flore bactérienne isolée et localisation d'un abcès cérébral en fonction de l'étiologie présumée ^{12,93,157,165,174}

Etiologie	Localisation	Bactéries habituellement isolés
Site infectieux contigu		
Otite moyenne ou mastoïdite	temporal, cérébelleux	<i>Streptococcus</i> du groupe <i>milleri</i> , <i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>Prevotella</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp., <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P. acnes</i> ¹⁶⁸
Sinusite fronto-ethmoïdale	Frontal	<i>Streptococcus</i> du groupe <i>milleri</i> , <i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp., <i>S. aureus</i> , <i>Haemophilus</i> spp., <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P. acnes</i> ¹⁶⁸
Sinusite sphénoïdale	frontal, temporal, selle turcique	
Infection dentaire	frontal	<i>Fusobacterium</i> spp., <i>Prevotella</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp., <i>Streptococcus</i> du groupe <i>milleri</i> , <i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>P. acnes</i> ⁸⁴
Site infectieux distant		
Foyer pulmonaire	multiples	<i>Fusobacterium</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp., <i>Prevotella</i> spp., <i>P. acnes</i> ¹⁴ , <i>Actinomyces</i> spp., <i>Nocardia</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp.
Endocardite		<i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> spp., <i>P. acnes</i> ¹⁴
Cardiopathie cyanogène		<i>Streptococcus</i> spp., <i>Haemophilus</i> spp., <i>P. acnes</i> ¹⁴
Post-traumatique ou post-neurochirurgical	selon la zone concernée	<i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> spp., <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonadaceae</i> , <i>Clostridium</i> spp., <i>P. acnes</i> ³²

La flore bactérienne isolée des ESD est globalement similaire à celle des abcès cérébraux ; néanmoins dans ce cas, les espèces bactériennes les plus fréquemment rencontrées sont *P. acnes*, *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp. ⁸⁸

I.4. Traitement

L'approche thérapeutique des abcès cérébraux et des ESD repose classiquement sur l'association d'une antibiothérapie administrée par voie parentérale et d'un drainage chirurgical ¹²⁰ ; cependant, aucun consensus n'a établi la conduite à tenir optimale et le traitement est donc laissé à la libre appréciation des cliniciens.

Un anti-convulsivant est systématiquement ajouté et parfois, à la phase aiguë, des corticoïdes mais l'intérêt de ces derniers reste controversé ⁸⁵ : ils amélioreraient la survie des patients dans les tableaux sévères en diminuant l'œdème cérébral et freineraient la formation de la coque de l'abcès mais pourraient par ailleurs entraver la pénétration de certains antibiotiques dans le LCR ¹⁷⁴.

I.4.1. Traitement neurochirurgical

Celui-ci n'est pas systématique car dans certains cas, la chirurgie est contre-indiquée (terrain contre-indiquant la chirurgie, abcès multiples distants les uns des autres, abcès de taille inférieure à trois centimètres, localisation profonde ou en zone fonctionnelle vitale) ^{12,109,120,160,174}.

Les deux possibilités du traitement chirurgical d'un abcès sont :

① ponction-aspiration dans des conditions stéréotaxiques du pus à travers un trou de trépan

Cette approche est envisagée en première intention dans le cas d'un abcès ou d'un ESD. Elle réduit l'hypertension intracrânienne provoquée par l'effet de masse, permet la réalisation d'une analyse bactériologique (examen microscopique direct et mise en culture) ^{120,178}.

② excision complète après craniotomie avec volet osseux

C'est une chirurgie plus délabrante qui, dans la majorité des situations, n'est indiquée que pour des récidives ; l'abord chirurgical dans tous les cas plus aisé pour un ESD que pour un abcès cérébral.

Le parage de la plaie opératoire associé à la réalisation de prélèvements bactériologiques profonds et si besoin est l'ablation du volet osseux dévascularisé et infecté doivent être discutés à chaque fois ¹⁷⁸.

Aucune étude prospective comparant ces deux méthodes n'a jamais été réalisée ^{12,174} mais des études rétrospectives montrent que les deux approches sont équivalentes en terme de résultats ^{37,126}.

I.4.2. Antibiothérapie

I.4.2.1. Aspects théoriques

I.4.2.1.1. Objectifs

L'objectif principal de l'antibiothérapie est d'obtenir une activité bactéricide des antibiotiques *in situ* ; cet objectif est motivé à la fois par la gravité clinique d'une INM et par l'absence de réaction immunitaire au niveau du parenchyme cérébral et du LCR qui se révèlent donc incapables d'empêcher la prolifération bactérienne.

Cependant, les difficultés d'obtention d'une activité bactéricide sont multiples. En premier lieu, la présence des barrières hémato-encéphalique et hémato-méningée s'opposent à la pénétration des antibiotiques ; un pH acide et une faible oxygénation locale sont des conditions peu propices à une action optimale des antibiotiques ^{120,160,189}. Enfin, l'état physiologique des bactéries au sein d'un tissu abcédé correspondant à des bactéries en phase stationnaire de croissance diminue l'action de certains antibiotiques ^{39,48,153}.

Les concentrations bactéricides des antibiotiques à atteindre *in vivo* sont, de ce fait, largement supérieures à celles retrouvées *in vitro* ^{38,95,122}.

I.4.2.1.2. Données pharmacocinétiques

La pénétration des antibiotiques dans le tissu cérébral est bien moins connue que celle dans le LCR ¹²⁰. De plus, une bonne diffusion méningée d'un antibiotique n'est pas synonyme d'une bonne diffusion dans le parenchyme cérébral sain ou le tissu abcédé ^{132,151,174}. Enfin, l'altération de la barrière hémato-encéphalique à proximité de la zone d'encéphalite ou de l'abcès permet une perméabilité accrue à des antibiotiques qui normalement ne diffusent pas dans le parenchyme cérébral ^{112,174}.

Comme la plupart des β -lactamines, le **céfotaxime** pénètre mal à travers les méninges saines mais sa pénétration augmente lorsqu'il y a une inflammation ^{23,56} et sa concentration (environ 6 mg/l) atteint des valeurs supérieures aux CMI des principaux agents pathogènes responsables de méningites ^{4,62,123}. Il a été de plus rapporté des concentrations quasi similaires dans le LCR au cours de méningites pour le céfotaxime et son métabolite actif (le désacétylcéfotaxime) ^{81,123,140,173}. Selon une étude réalisée par Sjölin et coll. ¹⁵⁸, la pénétration du céfotaxime ainsi que celle de son métabolite au sein d'un tissu abcédé se révèle intéressante. En effet, chez huit patients atteints d'abcès cérébral et ayant reçu 3g/8h en IV de céfotaxime; des concentrations de 1.9 ± 1.7 mg/l et 4 ± 2.2 mg/l respectivement pour le céfotaxime et son métabolite ont été obtenues dans le tissu abcédé.

La **vancomycine** ne passe pas la barrière méningée intacte ¹²³ et sa diffusion est variable si les méninges sont enflammées ^{105,179}. L'utilisation de fortes posologies en perfusion continue¹ permet d'atteindre, par saturation du transporteur méningé ¹⁷⁴, des concentrations équivalentes à 15 à 30% des taux sériques soit 1 à 5 mg/l dans le LCR ^{7,43}. L'injection par voie intraventriculaire (3 à 5 mg par injection) permet d'atteindre une concentration d'environ 25 mg/l dans le LCR mais celle-ci n'augmente plus à partir d'une posologie-seuil ¹²⁹. Seule une étude portant sur un cas unique mentionne la concentration de

vancomycine dans un abcès cérébral correspondant à 79% de la concentration sérique ¹⁰⁶.

Les concentrations tissulaires et sériques de la **fosfomycine** sont élevées ⁶⁴ (pic sérique de 130 mg/l et taux résiduel de 25 mg/l pour une posologie habituelle de 8 à 12g/j en trois perfusions) ⁶⁸. La diffusion méningée s'échelonne entre 7 à 30 mg/l soit 13 et 40% des taux sériques selon le degré d'inflammation méningée ^{11,166,179} et, lors d'une méningite, les concentrations sont identiques aussi bien à J+2 (31 mg/l) qu'à J+5 (37 mg/l) ¹⁶⁶.

L'association au traitement parentéral habituel d'injections intra-ventriculaires de 10 mg/j permet d'améliorer la concentration méningée (352 mg/l 2 heures après la fin de la perfusion) et son maintien à des taux élevés (52 et 33 mg/l respectivement 4 et 6 heures après) ¹¹.

L'excellente diffusion du **métronidazole** au sein du parenchyme cérébral sain et du tissu abcédé a été démontrée par plusieurs auteurs ^{47,54,83,142} ceci quelle que soit la voie d'administration (orale ou IV). Ainsi, des concentrations proches 40 mg/l ont été obtenues à la fois dans le tissu cérébral sain et dans l'abcès cérébral après administration de 500 mg/8h de cet antibiotique (rapport concentrations abcès/sérum > 80%).

Au niveau du LCR, les concentrations observées lors d'une méningite sont proches des concentrations sériques (15 à 40 mg/l) ^{11,123}.

Pour ce qui concerne les **fluoroquinolones** (FQ), le pic sérique et la concentration méningée observés sont respectivement de 5 à 10 mg/l et 1 mg/l avec une posologie de 400 mg/8h IV ^{110,179}.

La diffusion de ces antibiotiques est meilleure au cours des méningites ^{61,131}. Par ailleurs, au sein du parenchyme cérébral, les concentrations des FQ 8 mg/l (5 heures après une perfusion de 400 mg) et sont environ 2 à 3 fois plus élevées dans le tissu abcédé ¹⁵².

Pour ce qui concerne les lincosamides et en particulier la **clindamycine**, les concentrations observées dans le LCR sain ou inflammatoire sont quasiment nulles ^{54,62,179}.

Au niveau du parenchyme cérébral sain, nous ne disposons d'aucune donnée chez l'homme ; toutefois, une étude menée sur des singes ¹³⁸ ne montre aucune diffusion de cet antibiotique dans ce tissu. En revanche, il semble que la diffusion au sein d'un abcès cérébral de la clindamycine soit meilleure : concentrations de 4 mg/l pour un taux sérique concomitant de 8 mg/l après une prise orale de 600 mg ^{36,93}.

Les concentrations sériques de **quinupristine-dalfopristine** (QD), pour une posologie habituelle de 7,5 mg/kg/8h, sont de 3,2 mg/l de quinupristine et 8 mg/l de dalfopristine ^{2,179}.

Les résultats d'une étude expérimentale réalisée chez le lapin suggèrent que la QD administrée par voie IV pénètre mal dans le LCR, bien qu'une légère amélioration soit observée en présence d'une inflammation méningée ¹⁷⁰. Malheureusement, nous ne disposons pas à ce jour de telles données chez l'homme ¹⁶⁹. L'utilisation à titre compassionnel de QD par voie IV pour le traitement d'infection sur valves de dérivation impliquant des *E. faecium* résistants à la vancomycine (VREF) mais sensibles à QD a parfois conduit à des échecs thérapeutiques. En revanche, la guérison a pu être obtenue après injections intra-ventriculaires d'1 à 2 mg/j de QD ^{57,175}. Ceci suggère une diffusion méningée insuffisante de cet antibiotique pour l'obtention de taux thérapeutiques efficaces.

Lors de l'administration IV de **linézolide** à raison de 600 mg toutes les 12 heures, le pic sérique observé est de 15,1 mg/l avec un taux résiduel à 3,7 mg/l ¹⁷⁹. Les concentrations au niveau des méninges saines correspondent à 70% des concentrations sériques ^{137,179}. Aucune donnée concernant la diffusion du linézolide au sein d'un tissu abcédé n'est disponible à ce jour.

Le tableau n°4 synthétise les données précédemment énumérées concernant 8 antibiotiques ^{147,189}.

Tableau n°4 : Diffusion intraméningée et intracérébrale de différents antibiotiques

Antibiotiques	LCR sain	LCR (méningite)	Parenchyme cérébral sain	Tissu abcédé	Voie intra-ventriculaire ^d
Céfotaxime	2 ^b	3 ^b	1-2	1-2	non
Vancomycine	1	2 ^{ab}	ND	3	oui
Clindamycine	1	1	1 ^e	3	non
Ciprofloxacine	2	3	3	3	oui ¹⁷⁶
Linézolide	3	3	ND	ND	Non
QD	1	1	ND	ND	Oui
Métronidazole	3	3	3	3	oui ^{c 60}
Fosfomycine	2	3	ND	ND	Oui

1 = rapport tissu/sérum < 10%

2 = rapport tissu/sérum 10-30%

3 = rapport tissu/sérum > 30%

ND = non documenté

a = si perfusion continue

b = si posologie élevée

c = 1 cas d'instillation à l'intérieur de la cavité d'un abcès du 3^e ventricule

d : la voie intra-ventriculaire entraînent une distribution homogène et stable pendant 24 heures de l'antibiotique au sein du LCR ce qui n'est pas le cas des injections lombaire et sous-occipitale ⁸⁰

e : données provenant d'un modèle animal (singe)

I.4.2.1.3. Choix du traitement

Le choix du traitement probabiliste dans l'attente des résultats de l'analyse bactériologique repose sur la connaissance de l'écologie locale et éventuellement la notion d'une colonisation particulière du patient. Le lien entre colonisation des patients et risque de survenue d'une infection systémique par la même bactérie a été parfaitement établi ^{74,181}.

I.4.2.2. Modalités pratiques

La prescription d'une association d'antibiotiques administrés par voie parentérale est la règle même si son intérêt n'est pas formellement documenté. La durée de traitement appropriée reste à standardiser. Le traitement classique consiste en un traitement IV de six à huit semaines par des antibiotiques utilisés à fortes posologies relayé par un traitement oral d'une durée de deux à six mois ¹²⁰. L'efficacité de ce dernier n'a pas été prouvée. Une durée de traitement plus courte (3 à 4 semaines) a été préconisée par certains chez des patients ayant bénéficié d'une excision chirurgicale ¹⁵⁹. Un traitement par voie orale uniquement n'a pas encore été documenté ¹⁶⁰.

La durée de traitement doit donc prendre en compte la sensibilité aux antibiotiques des bactéries isolées ainsi que la taille de l'abcès et la qualité du drainage chirurgical.

I.4.2.3. Recommandations actuelles

I.4.2.3.1. Antibiothérapie probabiliste

L'antibiothérapie probabiliste doit prendre en compte l'origine suspectée de l'infection et le profil de sensibilité de la flore bactérienne présente.

Les différents protocoles sont exposés dans les tableaux n°5 et n°6.

Tableau n°5 : Antibiothérapie probabiliste des abcès cérébraux et empyèmes sous-duraux recommandée en France

(i) D'après POPI 2003 ²⁶

Origine suspectée	1 ^{ère} intention	Alternative
Oto-mastoïdienne, sinusienne, dentaire, bronchopulmonaire	C3G + métronidazole	Imipénème ou phénicolé
Post-traumatique ou post-opératoire	Céfotaxime ou ceftriaxone + fosfomycine	Imipénème + vancomycine

(ii) D'après ANTIBIOGUIDE ³

1 ^{ère} intention	Alternative
Céfotaxime + fosfomycine + métronidazole	• imipénème + vancomycine • vancomycine + pipéracilline + métronidazole

Tableau n°6 : Antibiothérapie probabiliste des abcès cérébraux et empyèmes sous-duraux recommandée aux Etats-Unis ^{12,174}

Origine suspectée	Antibiothérapie
Oto-mastoïdienne et sinusienne	C3G* + métronidazole**
Dentaire	Pénicilline + métronidazole
Pulmonaire	Pénicilline + métronidazole + TSU***
Endocardite	• vancomycine + gentamicine • nafcilline + ampicilline + gentamicine
Cardiopathie cyanogène	C3G*
Post-traumatique ou post-opératoire	C3G*\$ + Vancomycine
Inconnue	C3G*\$ + vancomycine + metronidazole

* céfotaxime, ceftriaxone, céfépime

*** TSU : triméthoprim-sulfaméthoxazole

** + vancomycine si *S. aureus* méticillino-résistant suspecté

\$ ceftazidime si suspicion de *Pseudomonas aeruginosa*

I.4.2.3.2. Antibioprophylaxie

L'antibioprophylaxie en neurochirurgie n'est également pas standardisée et encore débattue actuellement, en dépit d'études rapportant un bénéfice quant à son utilisation ^{6,20}. L'utilisation de céphalosporines de première génération est recommandée pour les craniotomies ¹¹⁷.

Une étude multicentrique menée en France en 1997 ⁹⁸ montre que l'antibioprophylaxie n'a pas d'influence directe sur le taux d'infections profondes mais sur l'ensemble des infections post-opératoires par diminution du taux d'infections de cicatrice.

II. INFECTIONS SUR VALVE

II.1. Physiopathologie

L'infection du site se fait par des bactéries résidant normalement sur la peau et qui ont une ascension rétrograde par l'intermédiaire de la valve ¹¹⁴. L'infection d'une dérivation externe (DE) ventriculaire est inéluctable 10 à 15 jours après sa pose.

II.2. Aspects cliniques

Le tableau clinique se traduit par une méningite et, dans les cas les plus sérieux, par une ventriculite à haut taux de mortalité. Les signes cliniques sont insidieux : fièvre isolée, troubles digestifs, dysfonctionnement de la valve entraînant céphalées et troubles du comportement ¹¹⁶.

II.3. Aspects paracliniques

Un examen tomodensitométrique peut éventuellement être effectué.

Au niveau sanguin, on retrouve une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles.

En pratique, on définit l'INM sur dérivation par la présence de bactérie(s) à l'examen direct et/ou en culture et/ou des anomalies biochimiques et/ou cytologiques du LCR. L'hypercellularité et l'hyperprotéinorachie constatées sont non spécifiques car elles sont habituellement observées en phase postopératoire ; ces modifications peuvent également être dues à la présence de la dérivation ¹²¹. L'hypoglycorachie franche est plus spécifique ²² ; l'examen microscopique direct est fréquemment positif.

La culture du LCR ou de la valve met en évidence des staphylocoques à coagulase négative (dont *S. epidermidis*) dans plus de 40% des cas et *S. aureus* ^{19,116}. D'autres bactéries comme les entérobactéries (*Escherichia. coli*, *Klebsiella pneumoniae*...) et les entérocoques prédominent surtout dans les dérivations ventriculo-péritonéales ou lombo-péritonéales, situations dans lesquelles peut survenir une perforation du colon ^{15,127}. *P. acnes* est considéré comme pathogène dans 1,4% des infections sur dérivations mais cette fréquence est certainement sous-estimée pour les raisons citées précédemment ^{53,144}. De ce fait, l'isolement de *P. acnes* chez un patient porteur d'un dispositif de dérivation du LCR qui présente des signes d'infection doit être pris très au sérieux.

II.4. Traitement

Toute valve qui dysfonctionne doit être considérée comme une valve infectée et doit être retirée jusqu'à preuve du contraire.

Les trois attitudes préconisées sont par ordre décroissant d'efficacité ⁹⁹ :

❶ ablation du matériel avec mise en place d'une dérivation ventriculaire externe ; un traitement antibiotique est instauré pendant 15 jours (21 jours si une ventriculite est associée) puis une nouvelle valve est reposée du côté opposé en poursuivant l'antibiothérapie pendant 15 jours supplémentaires.

❷ ablation du matériel et remplacement immédiat par une nouvelle valve, avec un traitement antibiotique adapté

❸ antibiothérapie seule, matériel laissé en place

Afin de minimiser le risque infectieux, il semblerait raisonnable de pratiquer une antibioprophylaxie avant l'acte chirurgical puis de prolonger le traitement pendant 24 à 48 heures. L'antibioprophylaxie par pénicilline M est recommandée lors de la mise en place d'une dérivation ¹¹⁷. Cependant, il n'existe pas d'étude démontrant clairement une réduction de la survenue d'abcès ou d'ESD consécutive à l'emploi d'une antibioprophylaxie mais tout au plus une réduction des infections superficielles (ostéite du volet...) ^{98,104}.

III. PROBLEMES ENGENDRES PAR LES BACTERIES MULTIRESISTANTES

D'autres espèces bactériennes (staphylocoques, entérocoques, bacilles à Gram négatif aérobies [BGN]) peuvent être impliquées dans les INM post-opératoires, post-traumatiques ou compliquant la pose d'une dérivation externe (DE).

A la faveur d'un séjour hospitalier peut apparaître une résistance à des antibiotiques habituellement actifs sur ces bactéries. La résistance à la méticilline observée chez *S. aureus* et les staphylocoques à coagulase négative s'accompagne le plus souvent d'une résistance à d'autres familles d'antibiotiques (aminosides, macrolides, fluoroquinolones...) restreignant les possibilités thérapeutiques ; le recours aux glycopeptides est alors fréquemment envisagé. Toutefois, des souches de *S. aureus* de sensibilité diminuée aux glycopeptides (GISA = glycopeptide - intermédiaire *S. aureus*, GISS = glycopeptide - intermédiaire *Staphylococcus* species) ont été décrites au Japon ⁷⁷ puis aux Etats-Unis ¹⁶² et en France ¹³⁹. Mais aucune étude parfaitement documentée n'a permis d'expliquer un échec thérapeutique par le seul fait de la diminution de sensibilité des staphylocoques à la vancomycine ^{67,103,111} ; effet, d'autres paramètres peuvent être responsable de cet échec (taux sériques de vancomycine insuffisants et/ou non monitorés, associations d'antibiotiques antagonistes, absence de drainage chirurgical d'un abcès ou de retrait de matériel infecté, terrain précaire).

Enfin, le mécanisme responsable de la diminution de sensibilité à cet antibiotique est imparfaitement élucidé et les méthodes de détection phénotypique sont mal standardisées ^{103,171} ; de plus, il n'existe pas de technique génotypique de référence ^{67,103}.

De nouvelles molécules appartenant à différentes familles (linézolide, quinupristine-dalfopristine) récemment commercialisées ont montré une activité

sur les souches GISA ainsi que sur les entérocoques VanA, c'est à dire possédant une résistance plasmidique de haut niveau à la vancomycine et à la teicoplanine ; cependant, les INM ne figurent pas parmi les indications validées par l'autorisation de mise sur le marché et ces antibiotiques devraient être délivrés à titre compassionnel ^{41,63,69,92,127,128,156,169,175,190}.

TRAVAIL PERSONNEL

OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objet de notre travail a été l'étude *in vitro* des activités bactériostatiques et bactéricide d'un certain nombre d'agents antibactériens vis-à-vis de souches de *P. acnes* isolées d'INM.

L'activité bactériostatique a été évaluée par la détermination des concentrations minimales inhibitrices (CMI). Concernant l'activité bactéricide, nous avons réalisé des études de cinétique de bactéricidie des antibiotiques utilisés seuls ou en double association.

Le choix des molécules testées s'est porté sur les antibiotiques préconisés pour le traitement des INM et sur deux molécules nouvellement introduites (QD et linézolide), actives sur les cocci à Gram positif multirésistants.

MATERIELS ET METHODES

I. SOUCHES BACTERIENNES, MILIEUX ET CONDITIONS DE CULTURE

I.1. Souches

L'étude a porté sur 24 souches de *P. acnes* (PAN 1 à PAN 24), isolées au laboratoire de Bactériologie du CHU de Nancy entre 1996 et 2002, et provenant de patients ayant présenté des INM à *P. acnes* (empyème, n= 13; abcès, n= 11). L'identification de ces souches a été réalisée par les méthodes conventionnelles.

Eggerthella lenta ATCC 43055 (American Type Culture and Collection, Rockville, Maryland, USA) – anciennement dénommée *Eubacterium lentum*⁹¹ –, *Bacteroides fragilis* ATCC 25285, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 ont été incluses comme souches contrôles.

Toutes les souches étaient conservées à -80°C dans du bouillon Brucella (BBL[®], Becton-Dickinson, Le Pont de Claix, France) additionné de 15% de glycérol.

I.2. Conditions et milieux de culture (annexes n°1 et n°2)¹³⁰

Dans notre étude, toutes les cultures et subcultures en milieu solide ont été réalisées sur gélose Brucella additionnée de 5% de sang de mouton (Oxoïd, Dardilly, France), de 1 µg/ml de vitamine K1 (Sigma-Aldrich, Saint-Quentin-Fallavier, France) et de 5 µg/ml d'hémine (Sigma).

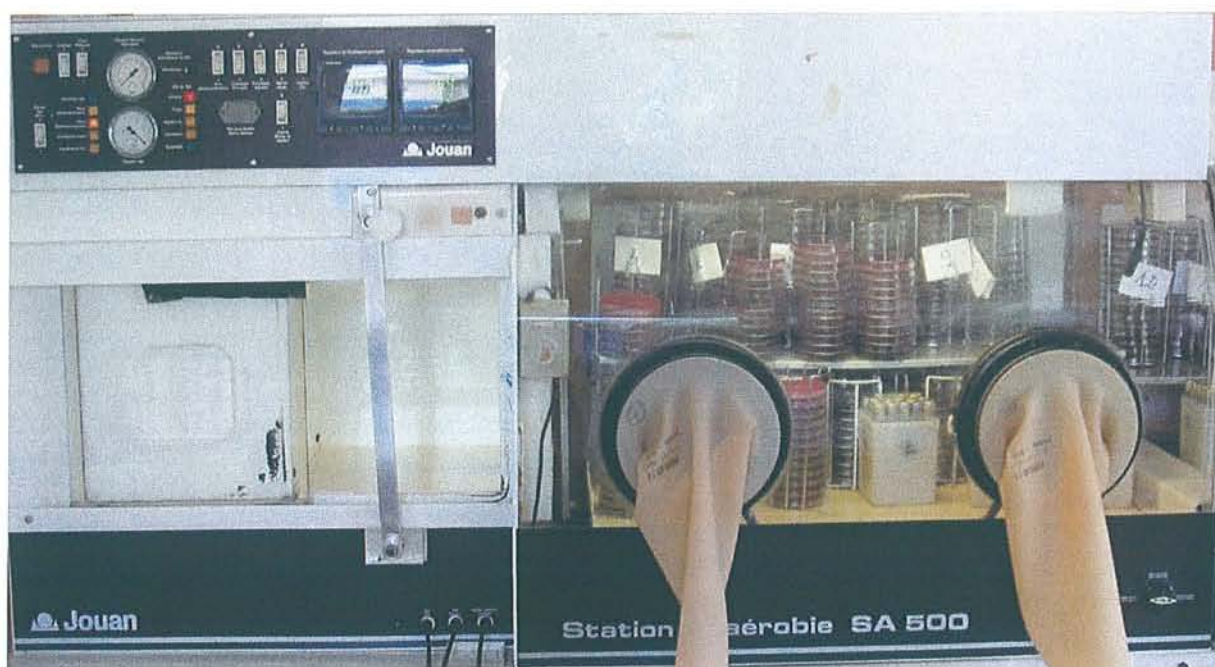
Après décongélation des souches à température ambiante, trois subcultures sur gélose Brucella (BBL[®], Becton-Dickinson) ont été effectuées avant de réaliser les essais.

Du bouillon Brucella contenant 1µg/ml de vitamine K1 et 5µg/ml d'hémine a été utilisé pour la préparation des inocula. Ce milieu, additionné de 5% de sang de mouton défibriné et ayant subi au préalable une pré-réduction, a été employé pour les études de cinétiques de bactéricidie.

Tous les milieux solides ont été incubés, après ensemencement, 48 heures à 35°C en atmosphère anaérobie (85% N₂ – 10% CO₂ – 5% H₂), obtenue à l'aide d'une chambre anaérobie (Don Whitley Scientific Ltd., Shippley, United Kingdom). (photographie n°8)

Le recours à un milieu liquide pré-réduit, éventuellement additionné d'Oxyrase[®] (Oxyrase Inc, Mansfield, OH, USA), nous a permis de réaliser certaines étapes à l'extérieur de la chambre anaérobie.

Photographie n°8 : Chambre anaérobie



I.3. Préparation d'un milieu pré-réduit ¹⁵⁴

Un milieu est dit pré-réduit s'il est préparé de telle façon qu'il est totalement dépourvu d'oxygène tant dans sa masse que dans l'atmosphère sus-jacente, et ce au cours de sa préparation (balayage par un mélange gazeux dépourvu d'oxygène et addition de substances réductrices), de sa stérilisation et de son stockage avant utilisation. Cette étape permet d'abaisser le potentiel d'oxydoréduction du milieu, condition essentielle à la croissance des bactéries anaérobies strictes.

En outre, pour étudier l'activité bactéricide du métronidazole, il est nécessaire d'ajouter au milieu pré-réduit de l'Oxrase® (enzyme stérile dérivée de la membrane cellulaire d'*Escherichia coli*) ; ce produit contribue à la réduction de l'antibiotique en dérivés réduits actifs.

Au laboratoire, la pré-réduction a été réalisée de la manière suivante ; la veille de son utilisation, tout le matériel a été introduit dans la chambre anaérobie pour l'imprégner de l'atmosphère y régnant.

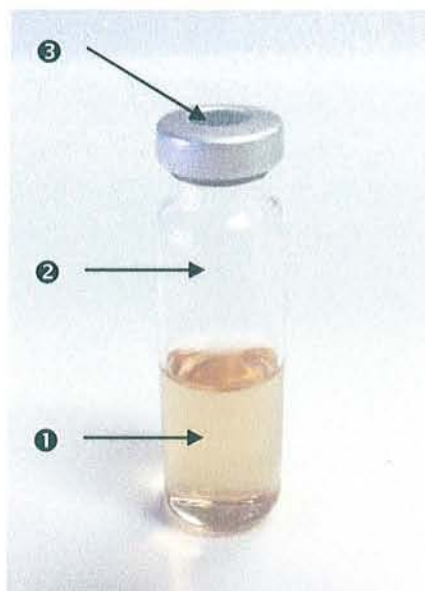
Le bouillon Brucella additionné de 2 mg/l de résazurine (Sigma), indicateur d'oxydoréduction dont le virage du rose à l'incolore signifie la réduction totale du milieu, a été introduit dans la chambre où il a été homogénéisé par agitation magnétique (30 minutes). Un agent réducteur (L-chlorhydrate de cystéine monohydratée (Merck, Darmstadt, Allemagne)) a alors été ajouté à la concentration de 0,5 g/l. L'agitation a été prolongée jusqu'à décoloration complète de la résazurine (environ 2 à 4 heures).

Ce milieu pré-réduit a été ensuite réparti dans des flacons (photographie n°9) en verre borosilicaté de 20 ml (L23 x H75 mm), de type pénicilline « head-space vial », (Supelco référence 27199). Ceux-ci ont été fermés à l'aide de bouchons en Butyl® (Supelco référence 27232). Les flacons ont ensuite été sertis avec une capsule en aluminium (Supelco référence 27230-U) à l'aide d'une pince (Supelco référence 22316-U).

Après stérilisation, ces flacons peuvent être conservés pendant plusieurs mois.

Photographie n°9 : Flacon utilisé lors des essais de cinétiques

- ❶ : bouillon Brucella pré-réduit
- ❷ : atmosphère anaérobie
- ❸ : bouchon et capsule percée



II. MOLECULES ANTIBIOTIQUES

La détermination des CMI a été réalisée pour les antibiotiques suivants : pénicilline G (Sigma), amoxicilline (Sigma), pipéracilline (Wyeth Lederlé, Paris, France), imipénème (Merck Sharp, Paris, France), céfotaxime (Sigma), chloramphénicol (Aventis, Vitry-sur-Seine, France), clindamycine (Sigma), linézolide (Pharmacia-Upjohn, Guyancourt, France), quinupristine-dalfopristine (QD) (Aventis), teicoplanine (Aventis), vancomycine (Sigma), ciprofloxacine (Bayer Pharma, Wuppertal, Allemagne), ofloxacine (Aventis), fosfomycine (Sanofi Winthrop, Gentilly, France), métronidazole (Aventis), rifampicine (Aventis).

L'étude de l'activité bactéricide a porté sur un nombre de molécules plus restreint : céfotaxime, clindamycine, linézolide, QD, vancomycine, ciprofloxacine, fosfomycine, métronidazole.

III. DETERMINATION DES CMI

III.1. Objectifs

Eu égard aux connaissances parcellaires de la pharmacocinétique des antibiotiques au niveau du SNC, il était difficile de se fonder sur des concentrations tissulaires pour évaluer *in vitro* l'activité bactéricide des antibiotiques ou de leurs associations ; celle-ci a donc été appréciée selon la méthode standard, utilisant des fractions et des multiples de CMI.

Les CMI ont été déterminées par la méthode de dilution en milieu gélosé (méthode de référence préconisée par le National Committee for Clinical Laboratory Standards [NCCLS] ¹³⁰ et utilisée par de nombreux auteurs) ce qui nous a permis de comparer nos résultats à ceux déjà rapportés.

Par ailleurs, afin de se placer dans des conditions expérimentales proches de celles des essais de cinétiques (milieu liquide), nous avons également déterminé, pour les antibiotiques et la souche de *P. acnes* retenus dans ces essais, les CMI par une méthode de microdilution en milieu liquide. Les valeurs obtenues avec ces deux méthodes étaient comparables à $\pm$ une dilution près.

III.2. Souches bactériennes et molécules antibiotiques

La détermination des CMI de 16 antibiotiques (cf. § II.) a porté sur 24 souches de *P. acnes*. Des souches contrôles ont été incluses dans chaque essai.

III.3. Protocole

La détermination des CMI a été effectuée selon la procédure de référence M11-A5 du NCCLS ¹³⁰.

- **préparation des solutions d'antibiotiques :**

A partir d'une solution mère, effectuer des dilutions de raison géométrique 2 de manière à obtenir des concentrations finales s'échelonnant de 0,06 à 128 mg/l.

De l'Oxyrase® (5%) et du glucose-6-phosphate (25 mg/l), nécessaires respectivement à l'activité antibactérienne du métronidazole et de la fosfomycine, sont ajoutés.

- **préparation des boîtes de Pétri (extemporanée) :**

Incorporer 2 ml de chaque dilution d'antibiotique à 18 ml de gélose Brucella maintenue en surfusion ; après solidification, laisser sécher le milieu 30 minutes à l'étuve à 35°C.

- **préparation de l'inoculum :**

A partir d'une culture sur milieu gélosé âgée de 48 heures, réaliser une suspension en bouillon Brucella préalablement régénéré. Ajuster l'opacité au point 0.5 de l'échelle de MacFarland.

- **ensemencement :** (photographie n°10)

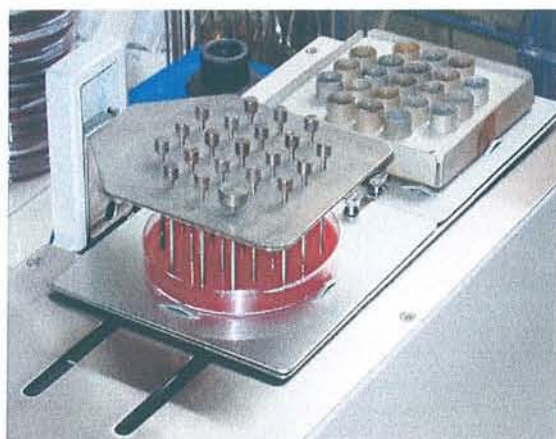
L'effectuer grâce à un enseigneur à tiges multiples (inoculateur de Steers, Denley, Billingshurst, United Kingdom) qui délivre 1 à 2 µl soit environ 10⁵ UFC/spot (UFC = unités formant colonies) ; la taille de l'inoculum initial est contrôlée par dénombrement. Ensemencer deux boîtes ne contenant pas d'antibiotique respectivement au début et à la fin de la manipulation qui serviront de témoin de croissance.

Après absorption de l'inoculum dans la gélose pendant 30 minutes, incuber les géloses 48 heures à 35°C.

- **lecture :**

Au terme de l'incubation, effectuer la lecture ; la CMI est définie comme étant la plus faible concentration d'antibiotique qui inhibe toute croissance visible ou qui entraîne un changement marqué de croissance.

Photographie n°10 : Inoculateur de Steers



IV. ETUDE CINETIQUE DE L'ACTIVITE BACTERICIDE

IV.1. Molécules antibiotiques testées

Les antibiotiques utilisés dans le traitement des INM ont été étudiés seuls (céfotaxime, clindamycine, vancomycine, ciprofloxacine, fosfomycine, métronidazole) ou en double association (céfotaxime + vancomycine, céfotaxime + métronidazole, céfotaxime + fosfomycine, ciprofloxacine + clindamycine).

D'autres molécules plus récemment commercialisées ont été testées seules (linézolide, quinupristine-dalfopristine) ou en double association (linézolide + céfotaxime, QD + céfotaxime, QD + vancomycine, QD + métronidazole).

IV.2. Souche bactérienne

La souche PAN 14 a été sélectionnée ; il s'agit d'une souche isolée à plusieurs reprises chez un patient ayant présenté, en 2001, un ESD consécutif à la surinfection d'un HSD.

IV.3. Protocole

IV.3.1. Préparation des solutions d'antibiotiques

Des dilutions sont réalisées à partir d'une solution mère d'antibiotique de manière à obtenir des concentrations finales correspondant à des fractions ($\frac{1}{4}$ et $\frac{1}{2}$) et des multiples ($\times 2$) de la CMI de l'antibiotique ($\times 4$ et $\times 8$ pour QD seulement). Les antibiotiques ont été associés à fractions ou multiples égaux excepté pour l'association céfotaxime + fosfomycine (fraction de la CMI de la fosfomycine égale à la moitié de la fraction de CMI du céfotaxime).

De l'Oxrase[®] (5%) et du glucose-6-phosphate (25 mg/l), respectivement nécessaires à l'activité antibactérienne du métronidazole et de la fosfomycine, sont ajoutés. Cependant, l'Oxrase[®] est une enzyme produite à partir de fragments membranaires d'*Escherichia coli* qui contiennent des protéines liant la pénicilline (PLP)²⁹ ; ces PLP peuvent se lier aux β -lactamines testées et en réduire ainsi partiellement l'activité^{30,49}. Ainsi, nous avons testé l'association céfotaxime-métronidazole avec et sans Oxrase[®] afin d'apprécier l'influence de cette enzyme sur la céphalosporine.

IV.3.2. Préparation de l'inoculum

Dans un premier temps, nous avons effectué une suspension dans du bouillon Brucella à partir d'une culture sur milieu gélosé âgée de 48 heures ; après ajustement de l'opacité aux différents points de l'échelle de MacFarland (0.5, 1, 1.5 et 2), nous avons réalisé des dilutions de raison géométrique 10 (10^{-1} à 10^{-6}) dans le milieu pré-cité ; 0.1 ml de chaque dilution, homogénéisée par une légère agitation au moyen d'un Vortex®, ont étéensemencés par étalement sur une gélose Brucella à l'aide d'un râteau.

La numération des colonies est effectuée sur des boîtes de Pétri contenant entre 30 et 300 colonies, après s'être assuré de la pureté de la souche (aspect morphologique des colonies voire coloration de Gram si nécessaire).

Les résultats obtenus après plusieurs essais de dénombrement nous ont conduit à utiliser une suspension ajustée au point 1.5 de l'échelle de MacFarland, correspondant à $\approx 1.5 \times 10^8$ UFC/ml. La densité de l'inoculum bactérien final présent dans les flacons est comprise entre 1 et 5×10^6 UFC/ml.

IV.3.3. Réalisation pratique

Dans chaque flacon contenant 10 ml de bouillon Brucella pré-réduit supplémenté, ont été introduits, au moyen d'une aiguille stérile montée sur seringue, 500 μ l de sang de mouton stérile défibriné, 4 ml de solution d'antibiotique et 500 μ l de suspension bactérienne dont l'opacité a été ajustée au point 1.5 de l'échelle de MacFarland ce qui représente un volume final de 15 ml. Pour le flacon témoin (dépourvu d'antibiotique), la solution d'antibiotique a été remplacée par un volume identique d'eau distillée stérile.

Pour les essais concernant le métronidazole, le volume de la solution d'antibiotique est ramené à 3.2 ml car il est nécessaire d'ajouter de l'Oxyrase[®], introduite sous un volume de 800 µl.

Les flacons ont été incubés au bain-marie agité, pendant 48 heures à 35°C, à l'extérieur de la chambre anaérobie.

IV.3.4. Numération bactérienne

Nous avons procédé à un dénombrement des bactéries survivantes à différents temps : avant incubation (qui correspond à la numération de l'inoculum initial : H0) et après 6 (H6), 12 (H12), 24 (H24) et 48 heures (H48) d'incubation. La technique choisie est la même que celle utilisée pour la numération de l'inoculum (décrite au chapitre IV. C. 2.). Les dilutions successives ont permis d'éliminer un éventuel carry-over.

La lecture a été effectuée après 72 heures d'incubation (croissance insuffisante après 48 heures). Dans certains cas, la présence de microcolonies au sein d'une population hétérogène a nécessité une réincubation de 24 à 48 heures supplémentaires.

IV.3.5. Expression des résultats ^{51,163}

Les résultats, exprimés en log₁₀ UFC/ml, ont été interprétés en tenant compte des définitions suivantes :

- *bactéricidie* : diminution du nombre de bactéries de 3 log₁₀ UFC/ml par rapport à l'inoculum initial (H0) après 48 heures de contact
- *bactériostase* : diminution du nombre de bactéries de 0 à 2.99 log₁₀ UFC/ml par rapport à l'inoculum initial (H0) après 48 heures de contact

- *synergie* : nombre de survivants 100 fois inférieur ($\leq 2 \log_{10}$ UFC/ml) avec l'association par rapport à celui obtenu avec l'antibiotique le plus actif
- *antagonisme* : nombre de survivants 100 fois supérieur ($\geq 2 \log_{10}$ UFC/ml) avec l'association par rapport à celui obtenu avec l'antibiotique le plus actif
- *addition/indifférence* : nombre de survivants inférieur de 0 à $1.9 \log_{10}$ UFC/ml avec l'association par rapport à celui obtenu avec l'antibiotique le plus actif

Tous les essais ont été dupliqués afin de s'assurer de la reproductibilité des résultats.

RESULTATS

9

I. ACTIVITE BACTERIOSTATIQUE DES ANTIBIOTIQUES VIS-A-VIS DE *P. ACNES*

Les résultats des CMI figurent dans le tableau n°7. Les taux de résistance ont été calculés selon les concentrations critiques supérieures établies par le NCCLS ¹³⁰ (annexe n°4), identiques à celles du CA-SFM ²⁸ (annexe n°4) pour la plupart des antibiotiques, à l'exclusion de la clindamycine. Ils sont présentés dans le tableau n°8.

Pour certains antibiotiques, en l'absence de données du NCCLS, les concentrations critiques françaises ont été retenues.

Toutes les souches sont sensibles aux β -lactamines testées, au chloramphénicol, à la clindamycine, aux glycopeptides et à la rifampicine ; le linézolide, la QD et la ciprofloxacine apparaissent actifs. La plupart des souches (62.5%) sont sensibles à l'ofloxacine ; en revanche, la majorité les souches sont résistantes au métronidazole et toutes le sont à la fosfomycine.

Tableau 7 : Distribution des CMI (mg/l)^a

Antibiotiques	≤ 0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	> 128
Pénicilline G	19	5										
Amoxicilline	13	9	2									
Pipéracilline			8	11	4	1						
Imipénème	24											
Céfotaxime	3	11	8	2								
Chloramphénicol				1	12	11						
Clindamycine	20		1	2	1							
Linézolide			1	20	3							
Quinupristine-Dalfopristine	18	2	3	1								
Teicoplanine			6	12	6							
Vancomycine				6	15	3						
Ciprofloxacine			1	21	2							
Ofloxacine		1		1	13	9						
Fosfomycine												24^b
Métronidazole									6	17	1	
Rifampicine	24											

a : les résultats concernant la souche PAN 14 figurent en gras dans le tableau

b : pour la souche PAN14, la valeur exacte de la CMI obtenue pour la fosfomycine est 256 mg/l

Tableau 8 : Activité bactériostatique de 16 antibiotiques vis-à-vis des 24 souches de *P. acnes*

Antibiotiques	CMI (mg/l)			Souches I+R (%)
	CMI - valeurs extrêmes	CMI ₅₀	CMI ₉₀	
Pénicilline G	≤ 0.06 – 0.125	≤ 0.06	0.125	0
Amoxicilline	≤ 0.06 – 0.25	≤ 0.06	0.125	0
Pipéracilline	0.25 – 2	0.5	1	0
Imipénème	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	0
Céfotaxime	≤ 0.06 – 0.5	0.125	0.25	0
Chloramphénicol	0.5 – 2	1	2	0
Clindamycine	≤ 0.06 – 1	≤ 0.06	0.5	0
Linézolide **	0.25 – 1	0.5	1	0
Quinupristine-Dalfopristine **	≤ 0.06 – 0.5	≤ 0.06	0.25	0
Teicoplanine	0.25 – 1	0.5	1	0
Vancomycine	0.5 – 2	1	2	0
Ciprofloxacine *	0.25 – 1	0.5	0.5	0
Ofloxacine	0.125 – 2	1	2	37.5
Fosfomycine *	> 128	> 128	> 128	100
Métronidazole	16 – 64	32	32	100
Rifampicine	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	0

* concentrations critiques du CA-SFM définies pour les bactéries aérobies

** concentrations critiques du CA-SFM définies pour les cocci à Gram positif (staphylocoques, entérocoques)

II. ACTIVITE BACTERICIDE DES ANTIBIOTIQUES VIS-A-VIS DE *P. ACNES* (PAN14)

II.1. Céfotaxime et vancomycine

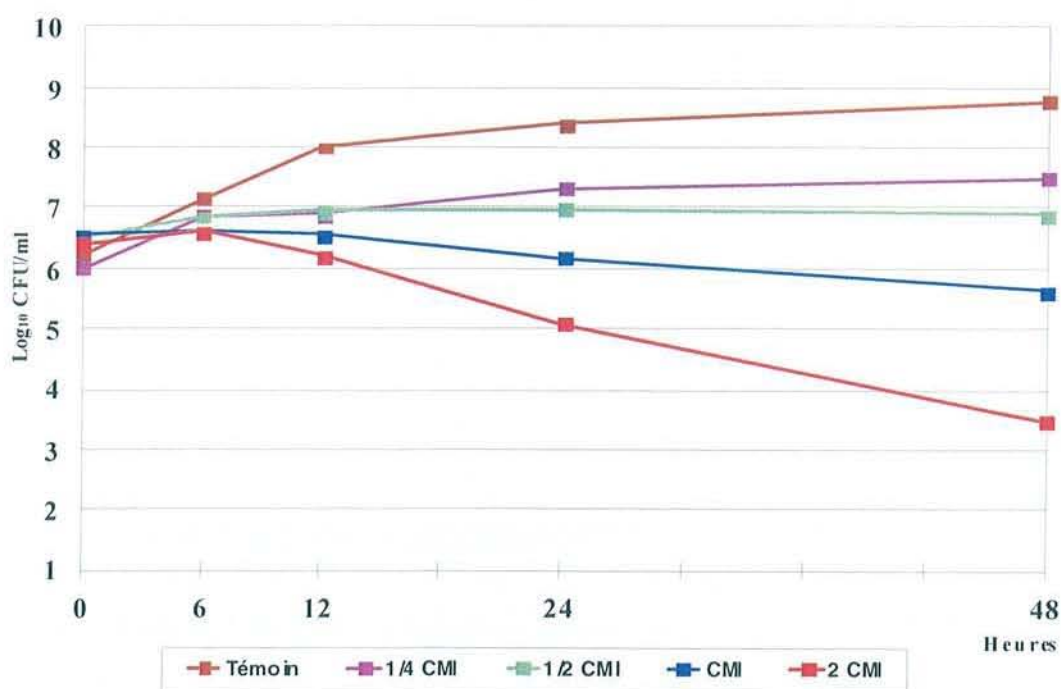
II.1.1. Antibiotiques seuls

II.1.1.1. Céfotaxime

Aucun effet bactéricide n'a été constaté avec des concentrations inhibitrice et sub-inhibitrices. En revanche, un effet bactéricide a été observé avec une concentration égale à deux fois la CMI après 48 heures de contact. (figure n°1)

Ainsi, l'activité bactéricide du céfotaxime (CTX) vis-à-vis de *P. acnes* est dépendante à la fois de la concentration utilisée et du temps de contact.

Figure n°1 : Cinétique de l'activité du céfotaxime à différentes concentrations

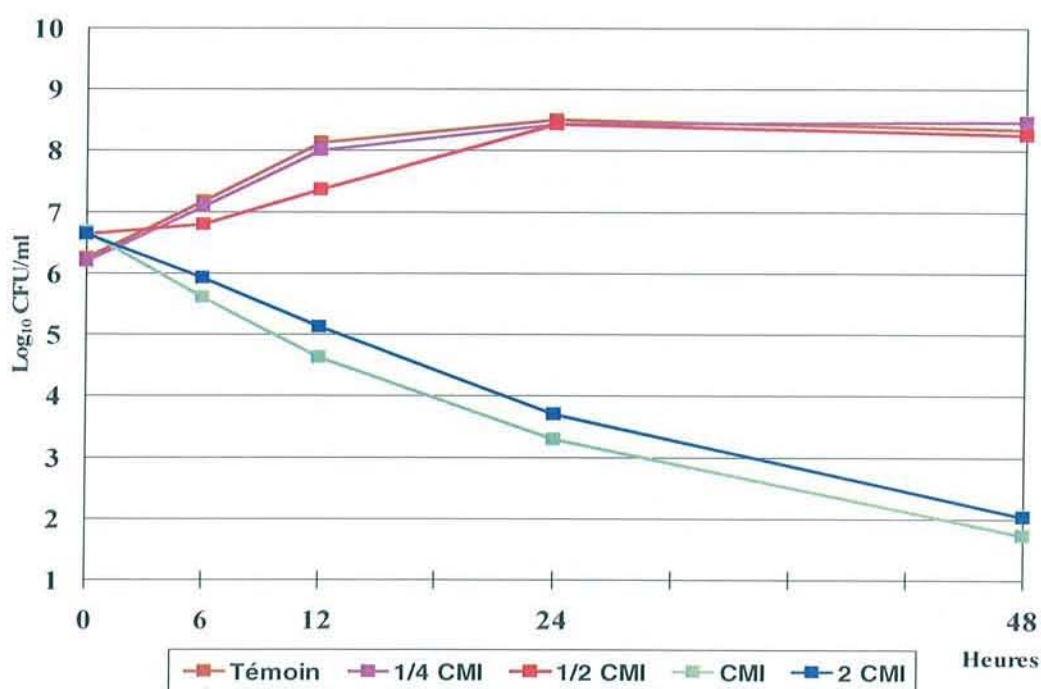


II.1.1.2. Vancomycine

Aucune activité bactéricide n'a été observée aux concentrations sub-inhibitrices de vancomycine (Van) utilisées. Après 24 heures de contact à des concentrations égales à la CMI et à deux fois cette valeur, un effet bactéricide temps-dépendant a été observé. (figure n°2)

L'effet bactéricide obtenu à deux fois la CMI n'était pas significativement différent de celui observé à une fois la CMI. Ceci suggère l'existence d'un « effet-seuil » rapporté par d'autres auteurs qui étudiaient l'activité de la vancomycine sur d'autres espèces à Gram positif ¹²⁹.

Figure n°2 : Cinétique de l'activité de la vancomycine à différentes concentrations

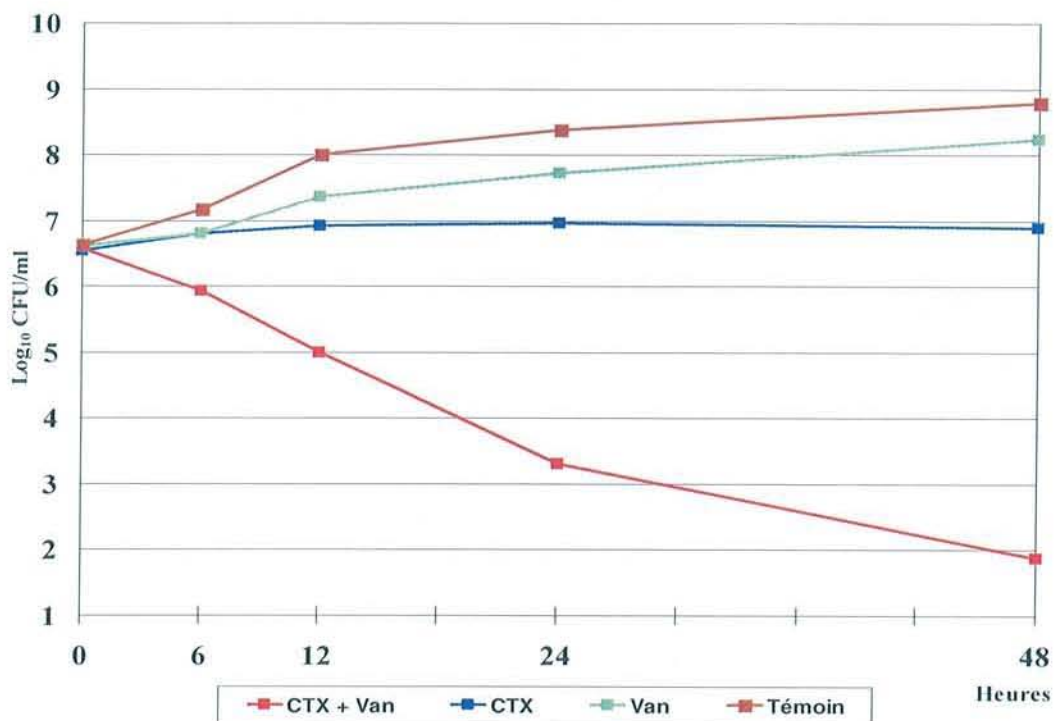


II.1.2. Association

Aucun effet bactéricide n'a été observé lorsque les deux antibiotiques ont été associés à des concentrations égales au quart de leur CMI.

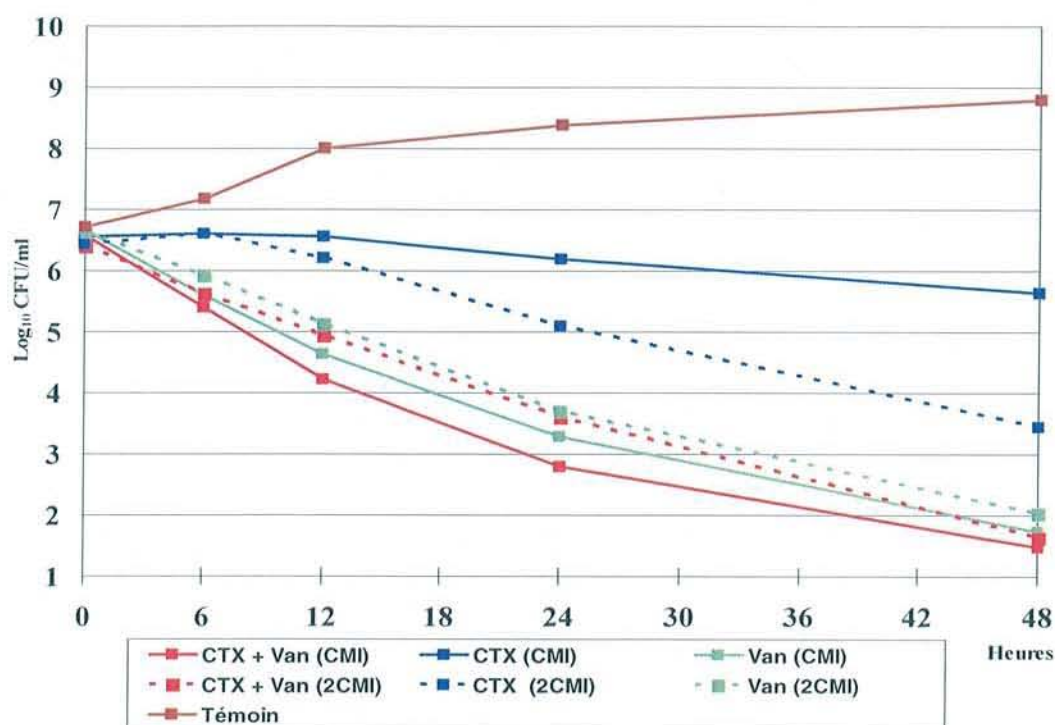
Par contre, lorsque ces mêmes antibiotiques ont été utilisés à des concentrations égales à la moitié de leurs CMI, un effet bactéricide a été constaté après 24 heures de contact. (figure n°3)

Figure n°3 : Cinétique de l'activité de l'association céfotaxime + vancomycine (concentration : $\frac{1}{2}$ x CMI)



Une réduction du délai d'apparition de l'effet bactéricide (18 heures contre 24 heures) a par ailleurs été observé lorsque les deux antibiotiques ont été utilisés à la valeur de leurs CMI respectives. (figure n°4)

Figure n°4 : Cinétique de l'activité de l'association céfotaxime + vancomycine (concentrations : 1 x CMI et 2 x CMI)



II.2. Céfotaxime et fosfomycine

II.2.1. Antibiotiques seuls

II.2.1.1. Céfotaxime

Cf. § II.1.1.1.

II.2.1.2. Fosfomycine

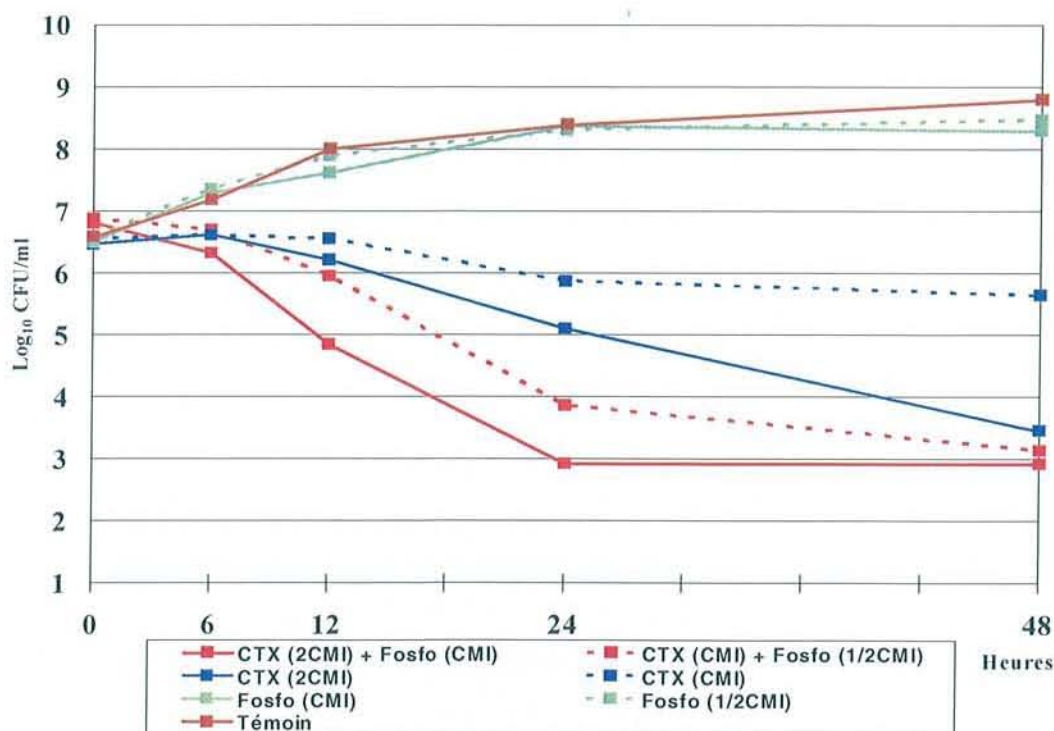
Aucune activité bactéricide de la fosfomycine (Fosfo) sur *P. acnes* n'a été observée (*P. acnes* est naturellement résistant à la fosfomycine).

II.2.2. Association

Aucune activité bactéricide n'a été obtenue avec cette association pour des concentrations sub-inhibitrices (céfotaxime : 1/4 CMI, fosfomycine : 1/8 CMI). Une diminution de 2 $\log_{10}$ CFU/ml de la population bactérienne a été observée lorsque ces antibiotiques étaient associés respectivement au demi et au quart de la CMI, ceci après 48 heures de contact.

Un effet bactéricide n'a été obtenu qu'avec les concentrations suivantes (1 x CMI pour le céfotaxime, 1/2 x CMI pour la fosfomycine) et après 24 heures de contact. (figure n°5) En revanche, l'effet bactéricide était plus marqué après ce même temps de contact lorsque le céfotaxime et la fosfomycine étaient utilisés aux concentrations respectives de deux fois et une fois la CMI. (figure n°5)

Figure n°5 : Cinétique de l'activité de l'association céfotaxime + fosfomycine



II.3. Céfotaxime et métronidazole

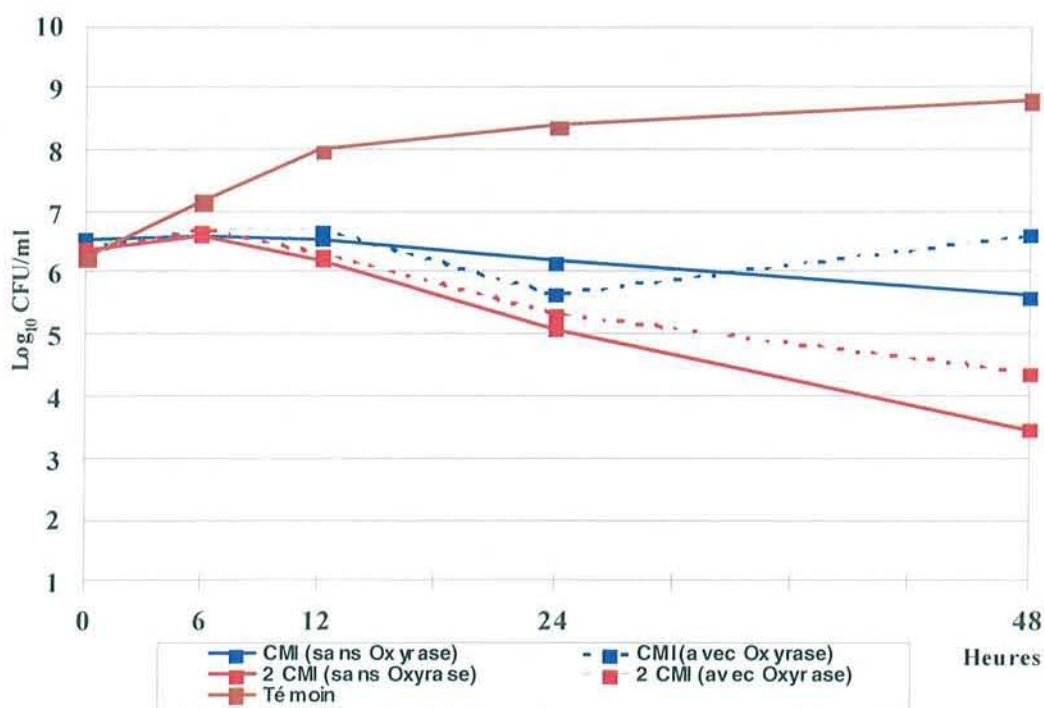
II.3.1. Antibiotiques seuls

II.3.1.1. Céfotaxime

II.3.1.1.1. Avec Oxyrase®

Aucun effet bactéricide n'a été observé après 48 heures de contact quelle que soit la concentration testée. (figure n°6)

Figure n°6 : Cinétique de l'activité du céfotaxime (concentrations : 1x CMI et 2 x CMI) avec et sans Oxyrase®



II.3.1.1.2. Sans Oxyrase®

Cf. § II.1.1.1.

II.3.1.2. Métronidazole

Aucune activité bactéricide n'a été observée vis à vis de PAN 14 et ce, quelle que soit la concentration de métronidazole (MNZ) utilisée. Ce résultat n'est pas surprenant puisque l'on sait que *P. acnes* est naturellement résistant à cette molécule.

II.3.2. Association

II.3.2.1. Avec Oxyrase®

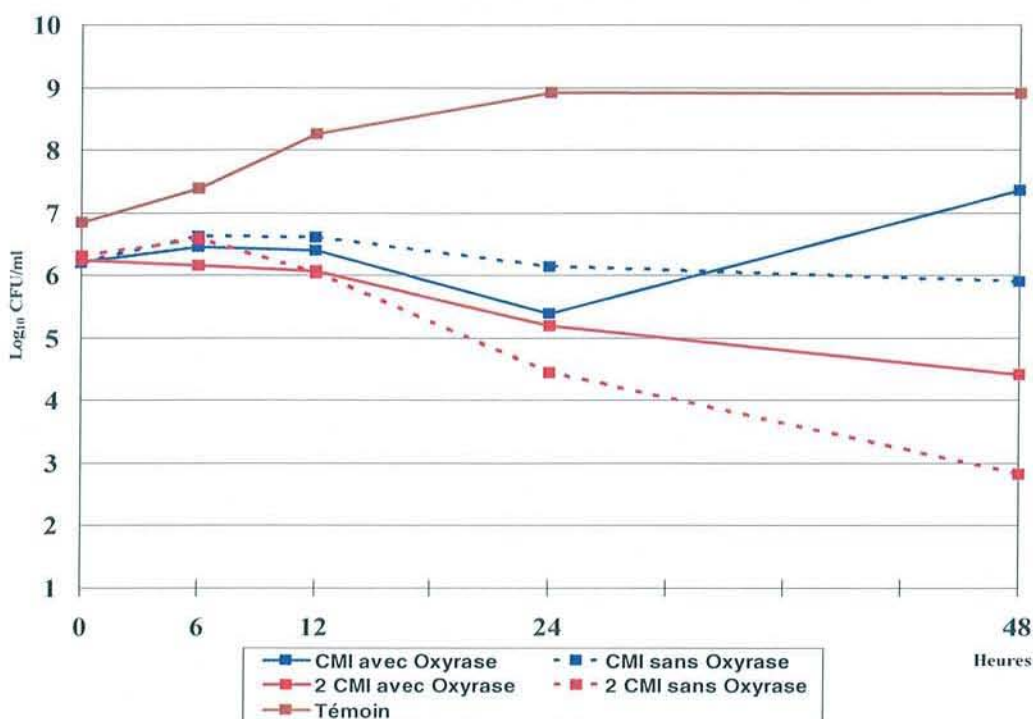
A aucune des concentrations testées l'association n'a été bactéricide. (figure n°7)

II.3.2.2. Sans Oxyrase®

Aucun effet bactéricide n'a été observé avec l'association céfotaxime – métronidazole lorsque la concentration des deux antibiotiques était égale à une fois la CMI et ce même après 48 heures de contact.

En revanche, à une concentration égale à deux fois la CMI, un effet bactéricide est apparu après 48 heures de contact avec l'association. (figure n°7)

**Figure n°7 : Cinétique de l'activité de l'association céfotaxime +
métronidazole (concentrations : 1 x CMI et 2 x CMI) avec et
sans Oxyrase®**



II.4. Céfotaxime et quinupristine-dalfopristine

II.4.1. Antibiotiques seuls

II.4.1.1. Céfotaxime

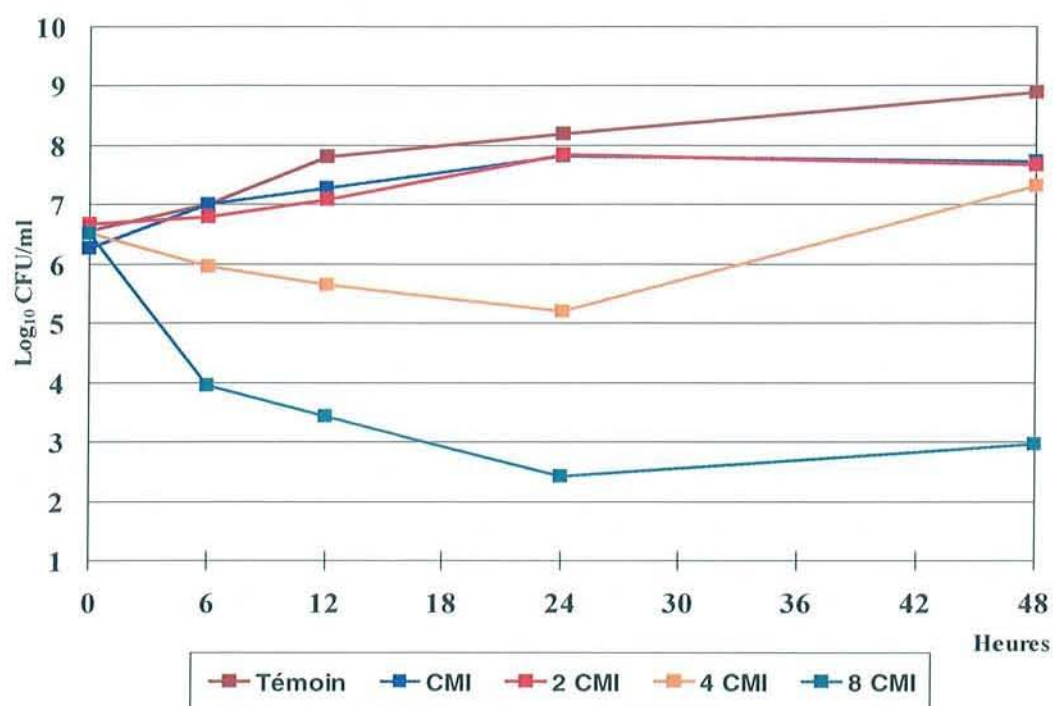
Cf. § II.1.1.1.

II.4.1.2. Quinupristine-dalfopristine

Aucun effet bactéricide n'a été observé avec QD utilisée à des concentrations inférieures ou égales à quatre fois la CMI. Un effet bactéricide a

été obtenu après 12 heures de contact avec une concentration égale à huit fois la CMI ; cet effet était plus marqué après 24 heures de contact ($-4 \log_{10}$ CFU/ml). (figure n°8)

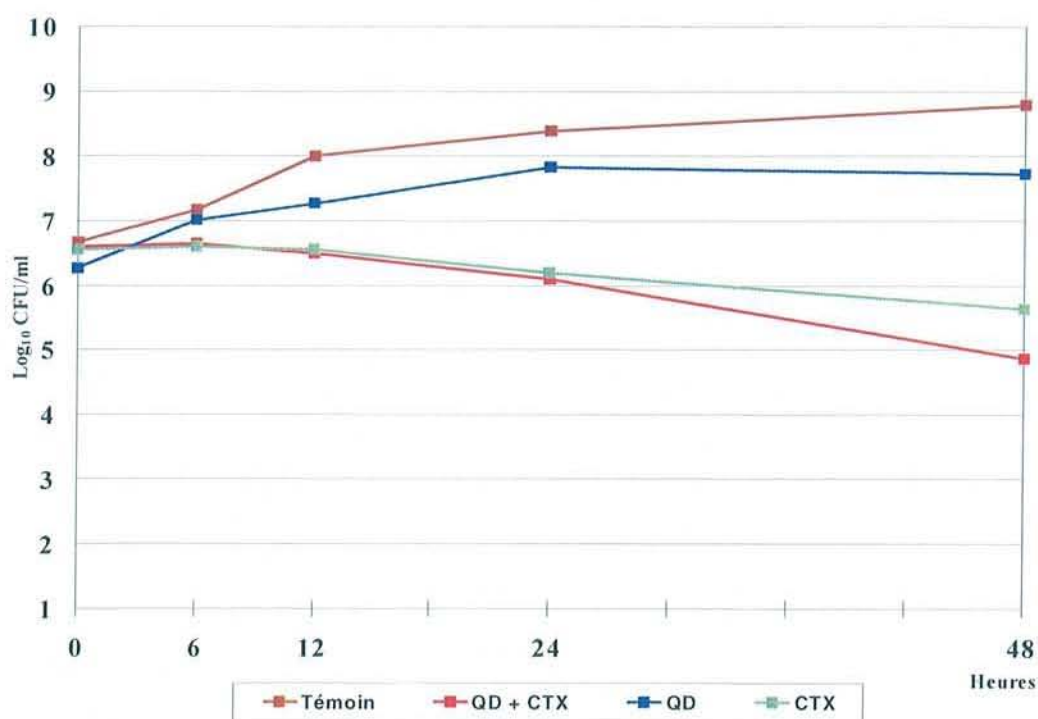
Figure n°8 : Cinétique de l'activité de QD à différentes concentrations



II.4.2. Association

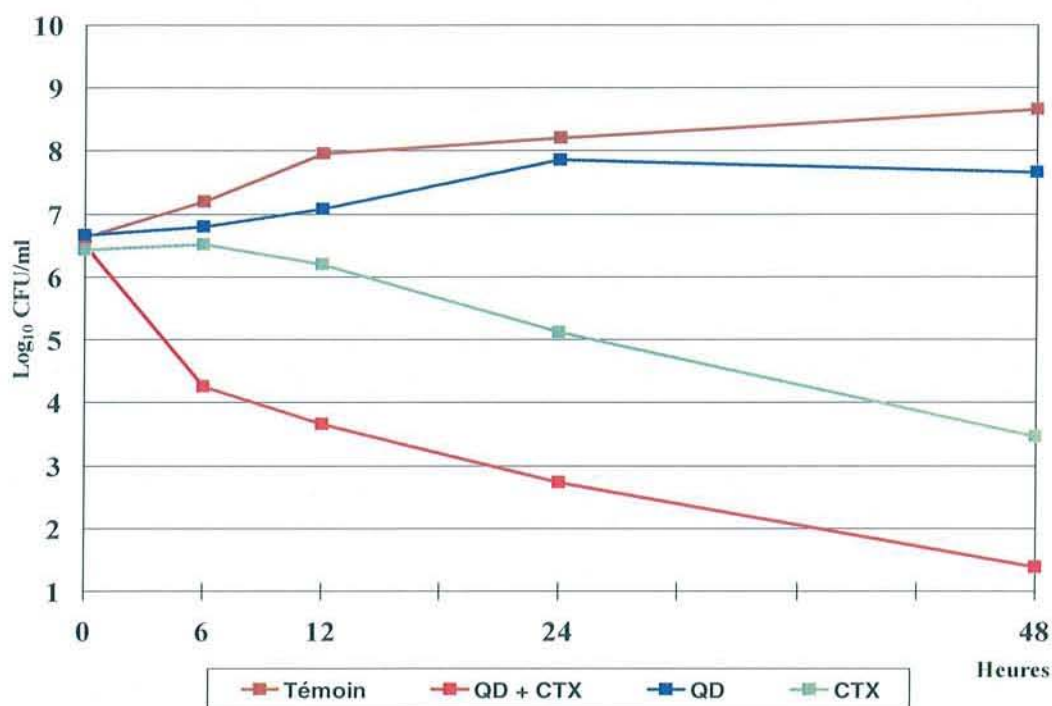
Aux concentrations sub-inhibitrices, l'activité de l'association était similaire à celle observée avec le céfotaxime utilisé aux mêmes concentrations. Lorsque les deux antibiotiques étaient utilisés à la concentration inhibitrice, une diminution d'environ 1 log₁₀ CFU/ml a été observée après 48 heures. (figure n°9)

Figure n°9 : Cinétique de l'activité de l'association QD + céfotaxime (concentration : 1 x CMI



L'utilisation de l'association de ces deux antibiotiques à deux fois la valeur de leurs CMI a permis d'obtenir, par rapport au céfotaxime seul, une augmentation de la vitesse de bactéricidie (12 heures versus 48 heures) et de l'intensité de celle-ci ($-5 \log_{10}$ CFU/ml versus $-3 \log_{10}$ CFU/ml). (figure n°10)

Figure n°10 : Cinétique de l'activité de l'association QD + céfotaxime (concentration : 2 x CMI)



II.5. Quinupristine-dalfopristine et vancomycine

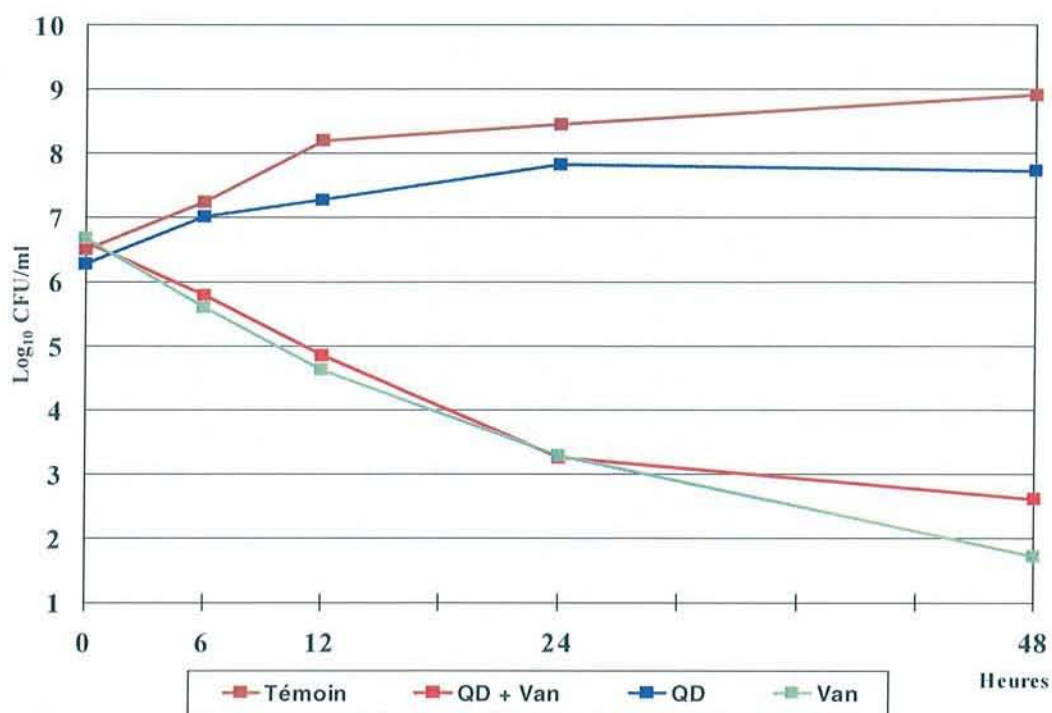
II.5.1. Antibiotiques seuls

Cf. § II.1.1.2 (Van) et § II.4.1.2. (QD)

II.5.2. Association

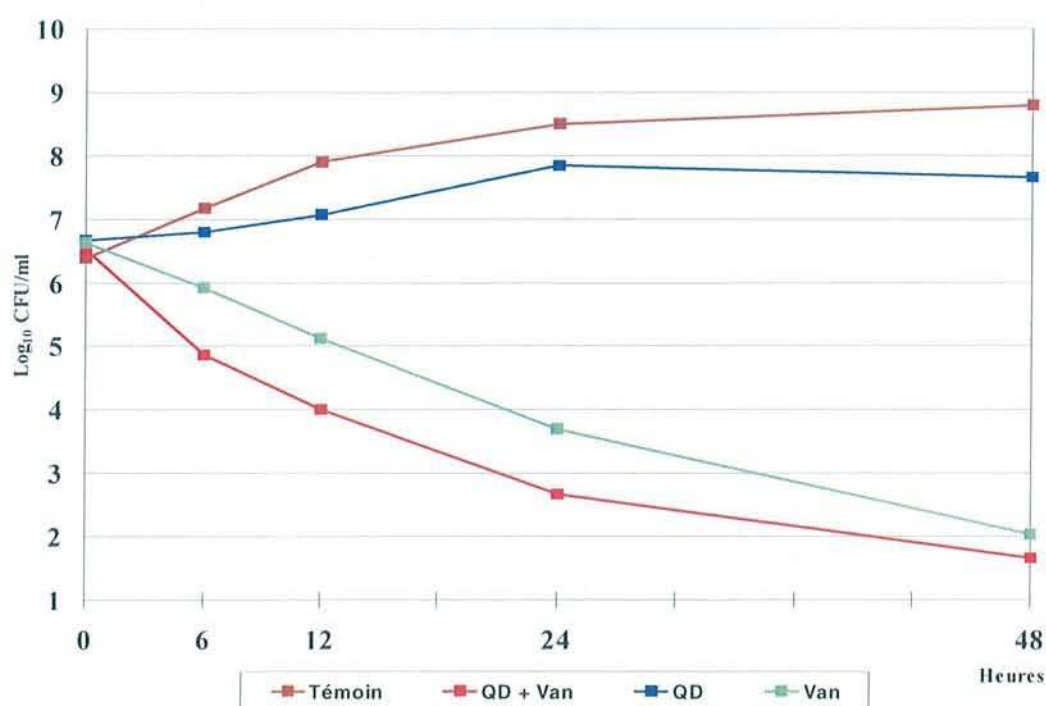
L'association n'était pas bactéricide lorsque des concentrations sub-inhibitrices ont été utilisées. Un effet bactéricide a été observé en 24 heures lorsque les deux antibiotiques étaient utilisés à la concentration inhibitrice. (figure n°11)

Figure n°11 : Cinétique de l'activité de l'association QD + vancomycine (concentration : 1 x CMI)



En revanche, l'association de ces antibiotiques à une concentration égale à 2 fois la CMI a permis d'obtenir une bactéricidie plus précoce (16 heures versus 24 heures) par rapport à l'utilisation de la vancomycine seule. (figure n°12)

Figure n°12 : Cinétique de l'activité de l'association QD + vancomycine (concentration : 2 x CMI)



II.6. Quinupristine-dalfopristine et métronidazole

II.6.1. Antibiotiques seuls

Cf. § II.4.1.2. (QD) et § II.3.1.1.2. (MNZ)

II.6.2. Association

Aucun effet bactéricide de l'association QD – métronidazole n'a été observé.

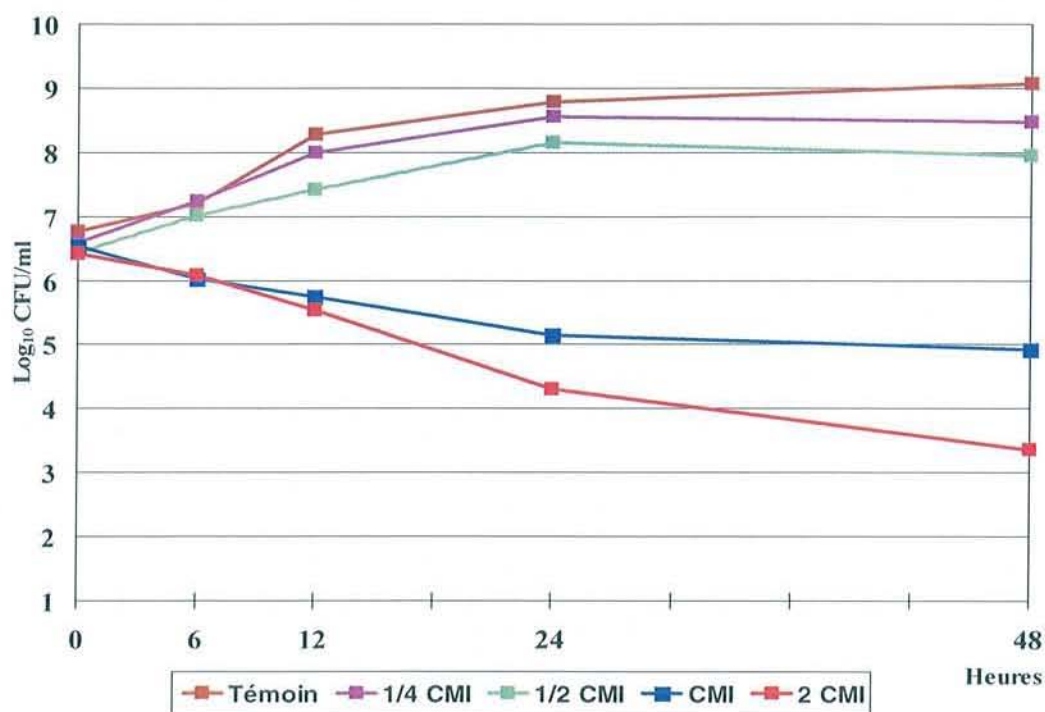
II.7. Ciprofloxacin et clindamycine

II.7.1. Antibiotiques seuls

II.7.1.1. Ciprofloxacin

La ciprofloxacin (Cip) n'était bactéricide qu'après 48 heures de contact avec une concentration d'antibiotique égale à deux fois la CMI. (figure n°13)

Figure n°13 : Cinétique de l'activité de la ciprofloxacin à différentes concentrations



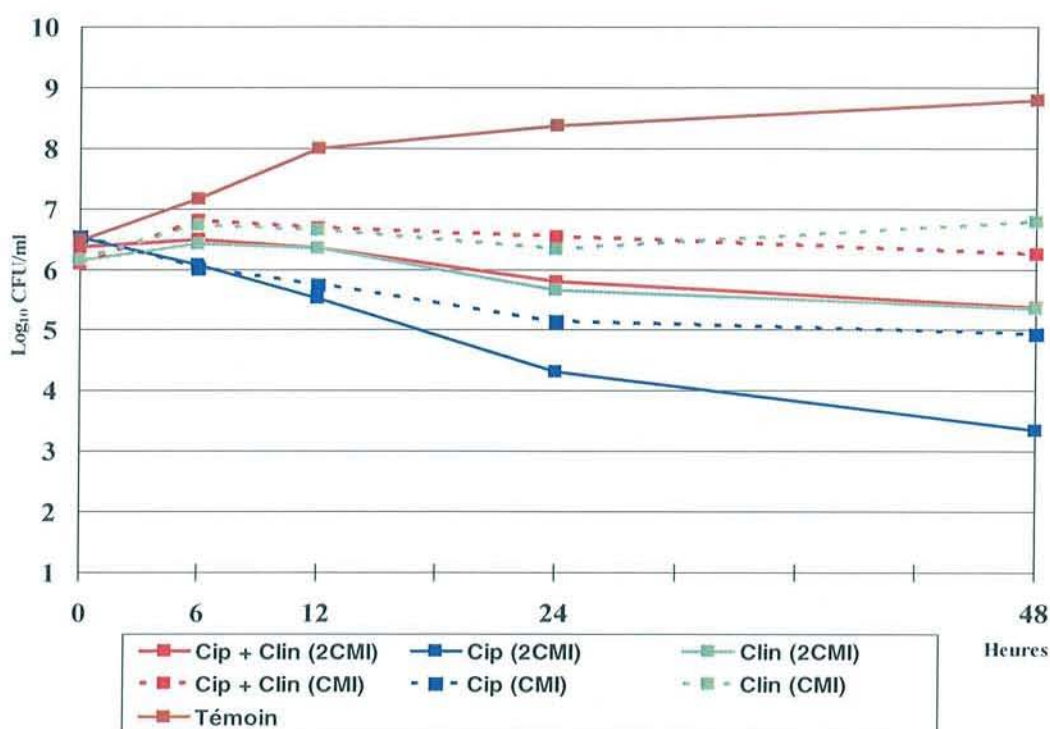
II.7.1.2. Clindamycine

Aucun effet bactéricide n'a été observé avec la clindamycine (Clin).

II.7.2. Association

Aucun effet bactéricide n'a été obtenu avec l'association, contrairement à ce qui a été observé avec la ciprofloxacine seule. A des concentrations égales à deux fois la CMI, un antagonisme a été observé. (figure n°14)

Figure n°14 : Cinétique de l'activité de l'association ciprofloxacine + clindamycine (concentrations : 1 x CMI et 2 x CMI)



II.8. Linezolide et céfotaxime

II.8.1. Antibiotiques seuls

II.8.1.1. Céfotaxime

Cf. § II.1.1.1.

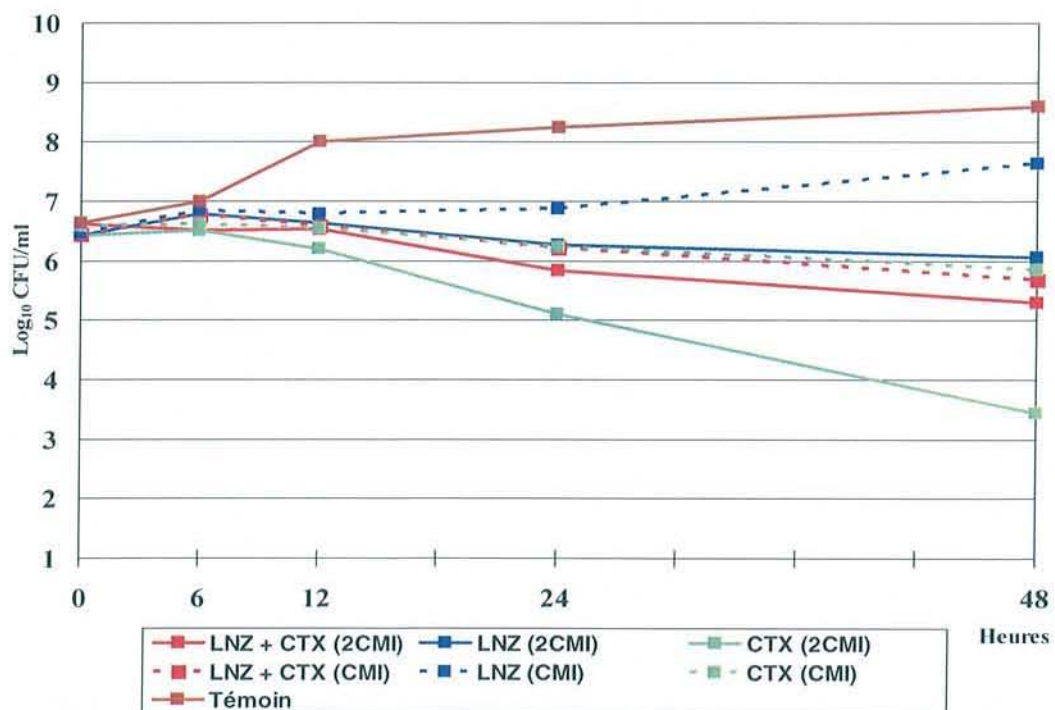
II.8.1.2. Linézolide

Utilisé à une fois et deux fois la concentration inhibitrice, aucune activité bactéricide du linézolide (LNZ) n'a été détectée. (figure n°15)

II.8.2. Association

L'association linézolide - céfotaxime était additive/indifférente à la concentration inhibitrice et antagoniste à une concentration égale à deux fois la CMI. (figure n°15)

Figure n°15 : Cinétique de l'activité de l'association linézolide + céfotaxime (concentrations : 1 x CMI et 2 x CMI)



DISCUSSION

Toutes les souches étudiées dans notre travail étaient sensibles à tous les antibiotiques naturellement actifs sur *P. acnes* que nous avons testés. Les valeurs de CMI trouvées dans notre étude (n = 24) étaient similaires à celles rapportées par d'autres auteurs (n = 5 à 45) tant pour les molécules « classiques » (céfotaxime ^{40,89,161}, vancomycine ^{25,50,66}, métronidazole ^{9,50,66,78,79,164} auquel *P. acnes* est naturellement résistant) que pour les molécules plus récemment commercialisées (quinupristine-dalfopristine ^{50,66}, linézolide ^{9,50}). En revanche, à l'inverse d'autres équipes, nous n'avons pas retrouvé de souches pour lesquelles les CMI de la ciprofloxacine ^{35,65,180,185} ou de la clindamycine ⁹ étaient élevées.

Pour chaque antibiotique étudié, la répartition des CMI était relativement homogène. Ceci nous a conduit à effectuer les essais de cinétiques de bactéricidie sur une souche (PAN14) et a permis d'étudier, de ce fait, un plus grand nombre d'associations d'antibiotiques à des concentrations sub-inhibitrices, inhibitrice et supra-inhibitrice.

Bien que *P. acnes* soit naturellement résistant au métronidazole, Spangler et coll. ¹⁶⁴ ont montré que cet antibiotique pouvait exercer un effet bactéricide sur *P. acnes* après 48 heures de contact à une concentration égale à la CMI. Bien qu'ayant utilisé une méthodologie similaire, nous n'avons pas observé cet effet dans notre étude.

De la même façon, Spangler et coll. ¹⁶⁴ ont constaté un effet bactéricide sur *P. acnes* après 48 heures de contact avec la ciprofloxacine ou la clindamycine à des concentrations au moins égales à la concentration inhibitrice (0.125 mg/l pour la ciprofloxacine et 0.5 mg/l pour la clindamycine).

Nous avons également observé un effet bactéricide sur *P. acnes* avec la ciprofloxacine après 48 heures de contact mais uniquement avec des concentrations plus élevées (2 x CMI [1 mg/l]). En revanche, nous n'avons mis en évidence aucun effet bactéricide sur *P. acnes* avec la clindamycine et ce, quelle que soit la concentration utilisée.

Credito et coll. ³¹ ont, quant à eux, montré que l'association lévofloxacine - clindamycine pouvait être additive en terme d'activité antibactérienne après 48

heures de contact avec des concentrations inhibitrices (lévofloxacin : 0,5 mg/l) et sub-inhibitrice (clindamycine : 0.016 mg/l). Nous n'avons pas observé cet effet avec l'association ciprofloxacine + clindamycine qui s'est révélée antagoniste. Cette discordance peut s'expliquer par les propriétés chimiques différentes des deux molécules, la lévofloxacin étant plus proche sur un plan structural de l'ofloxacin que de la ciprofloxacine. Les discordances observées entre nos résultats (pour ce qui concerne l'activité bactéricide de la clindamycine et du métronidazole) et ceux obtenus dans les études précédemment citées ^{31,164} peuvent également s'expliquer par une variabilité de l'effet bactéricide en fonction des souches malgré une apparente homogénéité de ces dernières quant à l'effet bactériostatique de ces antibiotiques. En effet, la méthodologie utilisée dans notre travail était identique à celle utilisée par les autres auteurs mais, comme ces derniers, nous n'avons inclus qu'une seule souche pour l'étude des cinétiques de bactéricidie.

Aucune autre donnée concernant l'effet bactéricide des antibiotiques utilisés seuls ou en association sur *P. acnes* n'a été rapportée dans la littérature, du moins à notre connaissance. Ceci s'explique principalement par les difficultés techniques relatives à la croissance des bactéries anaérobies et l'obligation de maintenir une anaérobiose continue. Dans notre travail, la continuité de l'anaérobiose a pu être obtenue grâce à l'utilisation d'une chambre anaérobie. Nous y avons préparé les milieux pré-réduits afin de pouvoir réaliser ensuite, à l'extérieur de cette chambre, l'agitation des flacons contenant les milieux de culture et hermétiques à tout échange gazeux. L'anaérobiose a été ensuite conservée grâce à des manipulations (prélèvements/injections) réalisées en l'absence d'air.

Nous avons montré, pour la première fois, que l'association du céfotaxime à la vancomycine (association classiquement recommandée) permettait d'obtenir un effet bactéricide à des concentrations sub-inhibitrices de ces antibiotiques alors que pour obtenir le même effet, il était nécessaire d'utiliser une concentration inhibitrice de vancomycine et supra-inhibitrice de

céfotaxime. Par ailleurs, nous avons montré que le fait d'associer la quinupristine-dalfopristine (bactéricide uniquement à 8 x CMI) au céfotaxime (bactéricide à 2 x CMI) permettait d'obtenir une bactéricidie plus intense et plus précoce (par rapport au céfotaxime) à des concentrations égales à deux fois la CMI. L'association de quinupristine-dalfopristine à la vancomycine ou du céfotaxime à la fosfomycine a permis d'obtenir un effet bactéricide plus précoce que celui observé avec l'antibiotique le plus actif de chaque association (vancomycine, céfotaxime) à des concentrations d'antibiotiques au moins inhibitrices.

L'association du céfotaxime au métronidazole a permis d'obtenir un effet bactéricide après 36-40 heures de contact avec les deux antibiotiques à une concentration égale à 2 x CMI. Cet effet est très proche de celui obtenu avec le céfotaxime seul à la même concentration ; cependant, la bactéricidie n'a été observée que lorsque le milieu de culture était exempt d'Oxyrase[®], soulignant l'interaction se produisant entre cette enzyme et la β -lactamine au détriment de l'activité de cette dernière. L'interprétation des résultats concernant l'association céfotaxime - métronidazole est cependant difficile. En effet, même si aucun effet bactéricide n'a été observé avec le métronidazole seul (avec Oxyrase[®]) on ne peut exclure que lors de l'utilisation de cet antibiotique sans Oxyrase[®] et en présence du céfotaxime, l'existence d'un effet additif ou synergique n'ait été masqué par l'absence d'Oxyrase[®].

Les effets bénéfiques des associations céfotaxime – vancomycine et céfotaxime – métronidazole ont été obtenus à des concentrations qui peuvent être atteintes *in vivo* dans le LCR et le pus en cas d'INM 4,7,11,43,54,62,83,106,123,142,158,173. Ceci semble d'autant plus intéressant pour le céfotaxime dont le métabolite actif (désacétylcéfotaxime) a le même comportement pharmacodynamique que son précurseur⁸¹.

Il est à noter que le céfotaxime seul possède un effet bactéricide après 48 heures de contact avec une concentration égale à 2 fois la CMI. Bien qu'en terme de bactéricidie l'effet de l'association céfotaxime-vancomycine soit

supérieur, il n'en demeure pas moins vrai que le céfotaxime, qui possède à la fois une activité bactériostatique^{40,89,161} et bactéricide vis-à-vis de *P. acnes*, est un antibiotique *a priori* utilisable en cas d'infection due à cette bactérie. Il est cependant étonnant que la sensibilité de *P. acnes* au céfotaxime ne soit pas référencée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS)¹⁷⁹.

L'étude des cinétiques de bactéricidie a également porté sur deux antibiotiques récemment commercialisés (QD, linézolide) afin répondre aux exigences thérapeutiques en présence de bactéries multirésistantes.

Le linézolide appartient à une nouvelle classe d'antibiotiques, les oxazolidinones, qui se lient aux ribosomes et inhibent la synthèse protéique ; le mode d'action est principalement bactériostatique (comme la plupart des agents inhibiteurs de la synthèse protéique) mais le linézolide exerce un effet bactéricide sur les streptocoques y compris le pneumocoque¹²⁴. Nos résultats ne montrent aucun effet bactéricide vis-à-vis de *P. acnes* lorsque le linézolide est associé au céfotaxime et ceci quelles que soient les concentrations testées ; de plus, aux concentrations supra-inhibitrices (2 x CMI), l'association de ces deux antibiotiques s'est révélée antagoniste.

La QD est une nouvelle streptogramine injectable, composée d'une streptogramine A (dalfopriline [70%]) et d'une streptogramine B (quinupristine [30%]) dont la cible est ribosomale : la dalfopriline inhibe la phase précoce de la synthèse protéique tandis que la quinupristine inhibe la phase tardive. Chacune possède une activité bactériostatique *in vitro* sur la plupart des bactéries à Gram positif. Ces deux molécules agissent de manière synergique, ce qui explique que la QD peut exercer une activité bactéricide sur les staphylocoques et les pneumocoques⁵². Pour ces bactéries, l'effet bactéricide de la QD a été observé, selon les souches étudiées, après 6 à 12 heures de contact avec des concentrations d'antibiotique variant de 2 à 8 x CMI^{2,76,136}. Dans notre étude nous avons trouvé des résultats similaires (bactéricidie à une concentration égale à 8 x CMI [2 mg/l] après 12 heures de contact).

Bien que l'association de la QD au métronidazole n'ait entraîné aucun effet bactériostatique ni bactéricide, nos résultats suggèrent l'intérêt potentiel d'associer la QD au céfotaxime ou à la vancomycine. Ceci reste cependant à être déterminé car aucun essai thérapeutique étudiant l'intérêt de l'administration systémique de la QD pour le traitement des INM n'a été réalisé, du moins à notre connaissance. De plus, la pénétration de la QD dans le LCR ou le parenchyme cérébral n'est pas connue. Seuls des cas de patients (ventriculites et méningites dues à des entérocoques [*E. faecium*] résistants à la vancomycine) traités isolément (avec succès^{69,187} ou non^{41,92}) et de manière compassionnelle à l'aide de la QD (IV) ont été rapportés^{57,69,92,113,127,169,175}.

Il a par ailleurs été montré que l'injection intra-ventriculaire de la QD permet d'obtenir des concentrations importantes et une distribution homogène de cet antibiotique au niveau du LCR⁸⁰. Ceci pourrait expliquer l'évolution favorable observée par différents auteurs^{57,127,128,169,175} après administration intra-ventriculaire de la QD associée ou non à une administration IV de cet antibiotique. Néanmoins l'administration *in situ* n'est pas dénuée de risque neurotoxique⁹².

L'activité antibactérienne de l'association céfotaxime-fosfomycine apparaît séduisante dans l'indication du traitement des INM ; de plus, la fosfomycine est administrable sous une forme orale constituant un avantage pour le relais *per os* ultérieur. *P. acnes* est naturellement résistant à la fosfomycine ; nous avons néanmoins observé un effet bactéricide avec l'association céfotaxime (1 x CMI : 0,25 mg/l) + fosfomycine (1/2 x CMI : 128 mg/l) alors que cet effet n'a pas été observé avec le céfotaxime seul. Lorsque ces deux antibiotiques ont été associés à une concentration supérieure (2 x CMI pour le céfotaxime [0,5 mg/l] et 1 x CMI pour la fosfomycine [256 mg/l]), l'effet bactéricide obtenu était plus précoce qu'avec le céfotaxime seul (20 heures au lieu de 48 heures). Il est difficile d'extrapoler ces résultats à l'homme car la pénétration de la fosfomycine dans le pus d'abcès cérébral n'est pas connue. Néanmoins, les concentrations sériques maximales de fosfomycine après administration à la posologie recommandée sont en moyenne de 130

mg/l et les concentrations retrouvées dans le LCR de patients présentant une méningite sont d'environ 30 mg/l. Il est donc probable que les concentrations de fosfomycine nécessaires pour améliorer l'activité bactéricide du céfotaxime ne puissent être obtenues *in vivo*. L'association au traitement parentéral habituel d'injections intra-ventriculaires de fosfomycine à raison de 10 mg/j permet d'augmenter la concentration de cet antibiotique dans le LCR (jusqu'à 352 mg/l) ¹¹. Dans ce cas, la fosfomycine pourrait avoir une action synergique avec le céfotaxime. Néanmoins, si cet effet existe, il sera de courte durée car, même en cas d'administration intra-ventriculaire la concentration locale de fosfomycine décroît rapidement au cours du temps (4 h : 52 mg/l ; 6 h : 33 mg/l).

L'intérêt des associations d'antibiotiques est également de prévenir l'apparition, en cours de traitement, de mutants résistants et d'élargir le spectre d'activité. Néanmoins, aucune des associations testées qui se sont avérées bactéricides n'inclut dans son spectre les *Bacteroides* spp. (sauf céfotaxime - métronidazole). Par ailleurs, parmi ces associations, toutes incluent dans leur spectre théorique *Prevotella* spp. et *Fusobacterium* spp. à l'exception de l'association QD - vancomycine. Ceci souligne l'intérêt d'une triple association comportant du métronidazole qui permettrait d'inclure dans le spectre d'activité de cette association à la fois *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp. et *Fusobacterium* spp..

La β -lactamine choisie dans notre étude (céfotaxime) est inactive sur les *Pseudomonadaceae*. Des travaux ultérieurs devront être réalisés afin d'évaluer, sur *P. acnes*, l'activité d'autres β -lactamines actives sur ces bactéries (ceftazidime, imipénème...).

CONCLUSION

Nous avons montré *in vitro* que certaines associations d'antibiotiques permettaient d'obtenir, vis-à-vis de *P. acnes*, une activité bactéricide supérieure à celle observée avec l'antibiotique le plus actif de chaque association et ce, à des concentrations atteignables *in vivo*. Ceci a été en particulier observé, à des concentrations sub-inhibitrices, avec l'association céfotaxime – vancomycine, classiquement recommandée dans le traitement probabiliste des INM (en particulier post-neurochirurgicales). Nos résultats suggèrent également qu'il existe un intérêt potentiel à associer la QD à d'autres antibiotiques tels que le céfotaxime ou la vancomycine. L'avantage d'une telle association est, d'une part, d'augmenter l'effet bactéricide et, d'autre part, d'élargir le spectre d'activité aux cocci à Gram positif multirésistants. Dans cette perspective, il semble que l'association QD – vancomycine soit la plus intéressante.

Aux concentrations utilisées dans notre travail, un effet synergique n'a été observé, avec l'association céfotaxime – fosfomycine, que lorsque ces deux antibiotiques étaient utilisés à des concentrations respectivement égales à la CMI et à la moitié de la CMI. Des travaux complémentaires seront nécessaires pour étudier l'effet de cette association sur *P. acnes* à des concentrations de fosfomycine plus faibles et donc atteignables *in vivo* après administration parentérale.

Nos résultats n'incitent pas à associer la ciprofloxacine avec la clindamycine, ni le linézolide avec le céfotaxime pour le traitement probabiliste d'une INM à *P. acnes* car nous avons montré que ces associations pouvaient être antagonistes.

Les résultats obtenus *in vitro* dans ce travail restent à être confirmés *in vivo* chez l'animal avant d'évaluer chez l'homme l'intérêt des associations incluant la QD.

BIBLIOGRAPHIE

1. Albanese J., Leone M., Bruguerolle B., et coll. Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetics of vancomycin administered by continuous infusion to mechanically ventilated patients in an intensive care unit. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(5):1356-8.
2. Allen G.P., Cha R., Rybak M.J. In vitro activities of quinupristin-dalfopristin and cefepime, alone and in combination with various antimicrobials, against multidrug-resistant staphylococci and enterococci in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(8):2606-12.
3. Antibio-guide. De la prévention au traitement. 3th ed. CHU Nancy: 22-23.
4. Asmar B.I., Thirumoorthi M.C., Buckley J.A., Kobos D.M., Dajani A.S. Cefotaxime diffusion into cerebrospinal fluid of children with meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;28(1):138-40.
5. Bakker S., Kluytmans J., den Hollander J.C., Lie S.T. Subdural empyema caused by *Escherichia coli*: hematogenous dissemination to a preexisting chronic subdural hematoma. *Clin Infect Dis* 1995;21(2):458-9.
6. Barker F.G., 2nd. Efficacy of prophylactic antibiotics for craniotomy: a meta-analysis. *Neurosurgery* 1994;35(3):484-90; discussion 491-2.
7. Barois A., Estournet B., Moranne J.B., et coll. Infections ventriculaires à staphylocoques. Traitement par vancomycine en perfusion continue. *Presse Med* 1986;15(36):1805-8.
8. Beeler B.A., Crowder J.G., Smith J.W., White A. *Propionibacterium acnes*: pathogen in central nervous system shunt infection. Report of three cases including immune complex glomerulonephritis. *Am J Med* 1976;61(6):935-8.

9. Behra-Miellet J., Calvet L., Dubreuil L. Activity of linezolid against anaerobic bacteria. *Int J Antimicrob Agents* 2003;22(1):28-34.
10. Berenson C.S., Bia F.J. *Propionibacterium acnes* causes postoperative brain abscesses unassociated with foreign bodies: case reports. *Neurosurgery* 1989;25(1):130-4.
11. Bergogne-Bérézin E. Fosfomycine et dérivés. In: Bryskier A., Ed. Antibiotiques, agents antibactériens et antifongiques. Ellipses. Paris, 1999: 1041-1057.
12. Bleck T.P., Greenlee J.E. Subdural Empyema. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., Eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. vol 1. Churchill Livingstone. Philadelphia, 2000: 1028-1031.
13. Bourgault-Villada I. Résistance *in vitro* de *Propionibacterium acnes* et de *Staphylococcus epidermidis* aux antibiotiques: faut-il changer notre pratique de prescription des antibiotiques pour traiter l'acné ? *Ann Dermatol Veneréol* 1998;125(12):879-80.
14. Brewer N.S., MacCarty C.S., Wellman W.E. Brain abscess: a review of recent experience. *Ann Intern Med* 1975;82(4):571-6.
15. Brook I., Johnson N., Overturf G.D., Wilkins J. Mixed bacterial meningitis: a complication of ventriculo- and lumboperitoneal shunts. *J Neurosurg* 1977;47(6):961-4.
16. Brook I., Friedman E.M. Intracranial complications of sinusitis in children. A sequela of periapical abscess. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1982;91(1 Pt 1):41-3.
17. Brook I., Frazier E.H. Infections caused by *Propionibacterium* species. *Rev Infect Dis* 1991;13(5):819-22.

18. Brook I. Infection caused by *Propionibacterium* in children. *Clin Pediatr (Phila)* 1994;33(8):485-90.
19. Brook I. Meningitis and shunt infection caused by anaerobic bacteria in children. *Pediatr Neurol* 2002;26(2):99-105.
20. Brown E.M. Antimicrobial prophylaxis in neurosurgery. *J Antimicrob Chemother* 1993;31 Suppl B:49-63.
21. Casson I.R., Patel P., Blair D., Bergtraum M. Subdural empyema; caused by infection of preexisting subdural hematoma. *N Y State J Med* 1981;81(3):389-91.
22. Chauveau D., Schlemmer B., Jedynak C.P., Derome P.J., Loirat P. Méningites purulentes post-neurochirurgicales. 31 observations. *Presse Med* 1987;16(6):295-8.
23. Cherubin C.E., Eng R.H., Norrby R., et coll. Penetration of newer cephalosporins into cerebrospinal fluid. *Rev Infect Dis* 1989;11(4):526-48.
24. Chu R.M., Tummala R.P., Hall W.A. Focal intracranial infections due to *Propionibacterium acnes*: report of three cases. *Neurosurgery* 2001;49(3):717-20.
25. Citron D.M., Merriam C.V., Tyrrell K.L., et coll. In vitro activities of ramoplanin, teicoplanin, vancomycin, linezolid, bacitracin, and four other antimicrobials against intestinal anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(7):2334-8.
26. Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. Le POPI. Guide de traitement. 2M2. Montmorency, 2003: 44-45.

27. Collignon P.J., Munro R., Sorrell T.C. *Propionibacterium acnes* infection in neurosurgical patients. Experience with high-dose penicillin therapy. *Med J Aust* 1986;145(8):408-10.
28. Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Communiqué 2003.
29. Copeland J. Personal communication. Oxyrase. Inc, 1995.
30. Credito K.L., Ednie L.M., Jacobs M.R., Appelbaum P.C. Activity of telithromycin (HMR 3647) against anaerobic bacteria compared to those of eight other agents by time-kill methodology. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(8):2027-31.
31. Credito K.L., Jacobs M.R., Appelbaum P.C. Anti-anaerobic activity of levofloxacin alone and combined with clindamycin and metronidazole. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000;38(3):181-3.
32. Critchley G., Strachan R. Postoperative subdural empyema caused by *Propionibacterium acnes*--a report of two cases. *Br J Neurosurg* 1996;10(3):321-3.
33. Crouzet J., Claudepierre P., Aribi E.H., et coll. Two cases of discitis due to *Propionibacterium acnes*. *Rev Rhum Engl Ed* 1998;65(1):68-71.
34. Cummins C.S., Johnson J.L. *Corynebacterium parvum*: a synonym for *Propionibacterium acnes*? *J Gen Microbiol* 1974;80(2):433-42.
35. Dali P., Giugliano E.R., Vellozzi E.M., Smith M.A. Susceptibilities of *Propionibacterium acnes* ophthalmic isolates to moxifloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(10):2969-70.

36. de Louvois J., Gortvai P., Hurley R. Antibiotic treatment of abscesses of the central nervous system. *Br Med J* 1977;2(6093):985-7.
37. de Louvois J. The bacteriology and chemotherapy of brain abscess. *J Antimicrob Chemother* 1978;4(5):395-413.
38. Decazes J.M. Pharmacocinétique de la ceftazidime dans le LCR. *Presse Med* 1988;17(37):1914-6.
39. Decazes J.M., Vodant-Modai P. Concentrations des antibiotiques dans le cerveau humain: application au traitement des abcès cérébraux. *Méd Mal Infect* 1988;12:885-892.
40. Denys G.A., Jerris R.C., Swenson J.M., Thornsberry C. Susceptibility of *Propionibacterium acnes* clinical isolates to 22 antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;23(2):335-7.
41. Dever L.L., Smith S.M., Dejesus D., et coll. Treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infections with an investigational streptogramin antibiotic (quinupristin/dalfopristin): a report of fifteen cases. *Microb Drug Resist* 1996;2(4):407-13.
42. Dill S.R., Cobbs C.G., McDonald C.K. Subdural empyema: analysis of 32 cases and review. *Clin Infect Dis* 1995;20(2):372-86.
43. Domart Y., Veyssier P. Vancomycine, Teicoplanine. In: Bryskier A., Ed. Antibiotiques, agents antibactériens et antifongiques. Ellipses. Paris, 1999: 929-946.
44. Douglas H.C., Gunter S.E. The taxonomic position of *Corynebacterium acnes*. *J Bacteriol* 1946;52:15-23.

45. Doyle A., Beigi B., Early A., et coll. Adherence of bacteria to intraocular lenses: a prospective study. *Br J Ophthalmol* 1995;79(4):347-9.
46. Dreno B. Antibiothérapie générale dans l'acné. *Rev Prat* 2002;52(8):841-3.
47. Dubreuil L. 5-nitro-imidazolés. In: Bryskier A., Ed. Antibiotiques, agents antibactériens et antifongiques. Ellipses. Paris, 1999: 980-994.
48. Dureux J., Voiriot P., Auque J., et coll. Bases de l'antibiothérapie dans les infections neuro-méningées. *Neurochirurgie* 1988;34(1):72-82.
49. Ednie L.M., Spangler S.K., Jacobs M.R., Appelbaum P.C. Antianaerobic activity of the ketolide RU 64004 compared to activities of four macrolides, five beta-lactams, clindamycin, and metronidazole. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41(5):1037-41.
50. Ednie L.M., Jacobs M.R., Appelbaum P.C. Anti-anaerobic activity of AZD2563, a new oxazolidinone, compared with eight other agents. *J Antimicrob Chemother* 2002;50(1):101-5.
51. Eliopoulos G.M., Moellering R.C. Antimicrobial combinations. In: Lorian V., Ed. Antibiotics in Laboratory Medicine. 4th ed. Williams & Wilkins. Baltimore, 1996: 330-396.
52. Eliopoulos G.M. Quinupristin-dalfopristin and linezolid: evidence and opinion. *Clin Infect Dis* 2003;36(4):473-81.
53. Everett E.D., Eickhoff T.C., Simon R.H. Cerebrospinal fluid shunt infections with anaerobic diphtheroids (*Propionibacterium species*). *J Neurosurg* 1976;44(5):580-4.

54. Falagas M.E., Gorbach S.L. Clindamycin and metronidazole. *Med Clin North Am* 1995;79(4):845-67.
55. Feys J., Emond J.P., Salvanet-Bouccara A., Dublanchet A. Contamination bactérienne: épidémiologie dans la chirurgie de la cataracte. *J Fr Ophtalmol* 2003;26(3):255-8.
56. Fong I.W., Tomkins K.B. Penetration of ceftazidime into the cerebrospinal fluid of patients with and without evidence of meningeal inflammation. *Antimicrob Agents Chemother* 1984;26(1):115-6.
57. Garey K.W., Tesoro E., Muggia V., Pasquier O., Rodvold K.A. Cerebrospinal fluid concentrations of quinupristin-dalfopristin in a patient with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* [correction of *faecalis*] ventriculitis. *Pharmacotherapy* 2001;21(6):748-50.
58. Garrity G.M., Boone D.R., Castenholz R.W. Taxonomic outline of *Archea* and *Bacteria*. In: Garrity G.M., Boone D.R., Castenholz R.W., Eds. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. 2nd ed. vol 1. Springer. New York, 2001: 155-166.
59. Gavini F., Sedallian A., Dubreuil L., Bland S. Anaérobies à Gram positif non sporulés. In: Freney J., Renaud F., Hansen W., Bollet C., Eds. *Précis de Bactériologie Clinique*. ESKA. Paris, 2000: 1577-1590.
60. Gentile G., Vagnozzi R., Giuffrè R., Venditti M., Martino P. Instillation of metronidazole into a brain abscess cavity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1988;7(4):582-3.
61. Gerding D.N., Hitt J.A. Tissue penetration of the new quinolones in humans. *Rev Infect Dis* 1989;11 Suppl 5:S1046-57.

62. Gerding D.N., Hughes C.E., Bamberger D.M., Foxworth J., Larson T.A. Extravascular antimicrobial distribution and the respective blood concentrations in humans. In: Lorian V., Ed. *Antibiotics in Laboratory Medicine*. 4th ed. Williams & Wilkins. Baltimore, 1996: 835-899.
63. Gill C.J., Murphy M.A., Hamer D.H. Treatment of *Staphylococcus epidermidis* ventriculo-peritoneal shunt infection with linezolid. *J Infect* 2002;45(2):129-32.
64. Gobernado M. Fosfomycine. *Rev Esp Quimioter* 2003;16(1):15-40.
65. Goldstein E.J., Citron D.M. Comparative activity of ciprofloxacin, ofloxacin, sparfloxacin, temafloxacin, CI-960, CI-990, and WIN 57273 against anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36(5):1158-62.
66. Goldstein E.J., Citron D.M., Merriam C.V., et coll. In vitro activities of dalbavancin and nine comparator agents against anaerobic gram-positive species and corynebacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(6):1968-71.
67. Goldstein F.W., Kitzis M.D. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: no apocalypse now. *Clin Microb Infect* 2003;9(8):761-765.
68. Goto M., Sugiyama M., Nakajima S., Yamashina H. Fosfomycin kinetics after intravenous and oral administration to human volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1981;20(3):393-7.
69. Gransden W.R., King A., Marossy D., Rosenthal E. Quinupristin/dalfopristin in neonatal *Enterococcus faecium* meningitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;78(3):F235-6.
70. Greenlee J.E. Subdural Empyema. *Curr Treat Options Neurol* 2003;5(1):13-22.

71. Gunthard H., Hany A., Turina M., Wust J. *Propionibacterium acnes* as a cause of aggressive aortic valve endocarditis and importance of tissue grinding: case report and review. *J Clin Microbiol* 1994;32(12):3043-5.
72. Halkic N., Blanc C., Corthesy M.E., Corpataux J.M. Lumbar spondylodiscitis after epidural anaesthesia at a distant site. *Anaesthesia* 2001;56(6):602-3.
73. Haslett T.M., Isenberg H.D., Hilton E., et coll. Microbiology of indwelling central intravascular catheters. *J Clin Microbiol* 1988;26(4):696-701.
74. Hendrix C.W., Hammond J.M., Swoboda S.M., et coll. Surveillance strategies and impact of vancomycin-resistant enterococcal colonization and infection in critically ill patients. *Ann Surg* 2001;233(2):259-65.
75. Hernandez-Palazon J., Puertas-Garcia J.P., Martinez-Lage J.F., Tortosa J.A. Lumbar spondylodiscitis caused by *Propionibacterium acnes* after epidural obstetric analgesia. *Anesth Analg* 2003;96(5):1486-8, table of contents.
76. Hershberger E., Aeschlimann J.R., Moldovan T., Rybak M.J. Evaluation of bactericidal activities of LY333328, vancomycin, teicoplanin, ampicillin-sulbactam, trovafloxacin, and RP59500 alone or in combination with rifampin or gentamicin against different strains of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* by time-kill curve methods. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(3):717-21.
77. Hiramatsu K., Hanaki T., Ino T., et coll. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1997;40(1):135-136.
78. Hoellman D.B., Spangler S.K., Jacobs M.R., Appelbaum P.C. In vitro activities of cefminox against anaerobic bacteria compared with those of nine other compounds. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(3):495-501.

79. Hoellman D.B., Kelly L.M., Credito K., et coll. In vitro antianaerobic activity of ertapenem (MK-0826) compared to seven other compounds. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(1):220-4.
80. Howard M.A., Grady M.S., Park T.S., Scheld W.M. Pharmacokinetics of intraventricular vancomycin in hydrocephalic rats. *Neurosurgery* 1986;18(6):725-9.
81. Humbert G., Leroy A., Nair S.R., Cherubin C.E. Concentrations of cefotaxime and the desacetyl metabolite in serum and CSF of patients with meningitis. *J Antimicrob Chemother* 1984;13(5):487-94.
82. Hustache-Mathieu L., Brousse A., Lohse A., et coll. Infections ostéo-articulaires à *Propionibacterium acnes*. Deux nouveaux cas. *Rev Med Interne* 2000;21(6):547-9.
83. Ingham H.R., Slekon J.B., Roxby C.M. Bacteriological study of otogenic cerebral abscesses: chemotherapeutic role of metronidazole. *Br Med J* 1977;2(6093):991-3.
84. Ingham H.R., Kalbag R.M., Tharagounet D., et coll. Abscesses of the frontal lobe of the brain secondary to covert dental sepsis. *Lancet* 1978;2(8088):497-9.
85. Jacqz Aigrain E. Place des corticoïdes dans les méningites purulentes de l'enfant. 9^e Conférence de Consensus en thérapeutique Anti-Infectieuse. Les méningites purulentes communautaires. Saint-Etienne. 2M2, 1996: 1-8.
86. Jakab E., Zbinden R., Gubler J., et coll. Severe infections caused by *Propionibacterium acnes*: an underestimated pathogen in late postoperative infections. *Yale J Biol Med* 1996;69(6):477-82.

87. Jones D., Collins M.D. Irregular Nonsporing Gram-Positive Rods. In: Holt J.G., Sharp M.E., Mair N.S., Sneath P.H.A., Eds. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. vol 2. Williams & Wilkins. Baltimore, 1986: 1261-1434.
88. Jones B.L., Wilcox M.H. Subdural empyema due to *Enterococcus faecalis*. *Scand J Infect Dis* 1997;29(6):627-8.
89. Jorgensen J.H., Crawford S.A., Alexander G.A. In vitro activities of moxalactam and cefotaxime against aerobic gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother* 1980;17(6):937-42.
90. Jousimies-Somer H., Summanen P., Citron D.M., et coll. Specimen Collection and Anaerobic Culture Techniques. In: Jousimies-Somer H., Summanen P., Citron D.M., Baron E.J., Wexler H.M., Finegold S.M., Eds. *Wadsworth-KTL Anaerobic Bacteriology Manual*. 6th ed. Star Publishing Company. Belmont, 2002: 23-42.
91. Kageyama A., Benno Y., Nakase T. Phylogenetic evidence for the transfer of *Eubacterium lentum* to the genus *Eggerthella* as *Eggerthella lenta* gen. nov., comb. nov. *Int J Syst Bacteriol* 1999;49 Pt 4:1725-32.
92. Kanchanapoom T., Koirala J., Goodrich J., Agamah E., Khardori N. Treatment of central nervous system infection by vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;45(3):213-5.
93. Kaplan K. Brain abscess. *Med Clin North Am* 1985;69(2):345-60.
94. Kim D.G., Lee J.I., Lee D.S., et coll. 99mTc-HMPAO labeled leukocyte SPECT in intracranial lesions. *Surg Neurol* 1995;44(4):338-45.
95. Korinek A.M., Bismuth R., Dagreou F. Les infections à staphylocoques à coagulase négative en neurochirurgie. *Méd Mal Infect* 1990;Hors Série:91-97.

- 96.** Korinek A.M. Abscès et empyèmes cérébraux. *Rev Prat* 1994;44(16):2201-5.
- 97.** Korinek A.M. Attitude face aux abcès cérébraux de l'adulte non immunodéprimé. *Lettre Infectiologue* 1997;12:62-67.
- 98.** Korinek A.M. Risk factors for neurosurgical site infections after craniotomy: a prospective multicenter study of 2944 patients. The French Study Group of Neurosurgical Infections, the SEHP, and the C-CLIN Paris-Nord. Service Epidemiologie Hygiene et Prevention. *Neurosurgery* 1997;41(5):1073-9; discussion 1079-81.
- 99.** Korinek A.M. Traitement des infections postopératoires en neurochirurgie. In: Regnier B., Brun-Buisson C., Eds. *L'infection en réanimation*. Masson. Paris, 1998: 761-772.
- 100.** Kunyetz R. Systemic antibiotic therapy for acne: a review. *Skin Therapy Lett* 2002;7(5):3-7.
- 101.** Kurokawa I., Nishijima S., Kawabata S. Antimicrobial susceptibility of *Propionibacterium acnes* isolated from acne vulgaris. *Eur J Dermatol* 1999;9(1):25-8.
- 102.** Lazar J.M., Schulman D.S. *Propionibacterium acnes* prosthetic valve endocarditis: a case of severe aortic insufficiency. *Clin Cardiol* 1992;15(4):299-300.
- 103.** Leclercq R. Résistance des staphylocoques aux antibiotiques. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002;21(5):375-83.
- 104.** Lemarchand E., Simonet T., Letouze S., et coll. Infections postopératoires neurochirurgicales. In: Charbonneau P., Praz G., Glauser M., Eds. *Pathologies infectieuses en réanimation*. Elsevier SAS. Paris, 2002: 200-221.

105. Leone M., Ayem M.L., Martin C. Glycopeptides. *Ann Fr Anesth Reanim* 2000;19(3):177-87.
106. Levy R.M., Gutin P.H., Baskin D.S., Pons V.G. Vancomycin penetration of a brain abscess: case report and review of the literature. *Neurosurgery* 1986;18(5):632-6.
107. Levy I., Sood S. *Staphylococcus aureus* dissemination to a preexisting subdural hematoma. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15(12):1139-40.
108. Lewis J.F., Abramson J.H. Endocarditis due to *Propionibacterium acnes*. *Am J Clin Pathol* 1980;74(5):690-6.
109. Leys D., Christiaens J.L., Derambure P., et coll. Management of focal intracranial infections: is medical treatment better than surgery? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53(6):472-5.
110. Lipman J., Allworth A., Wallis S.C. Cerebrospinal fluid penetration of high doses of intravenous ciprofloxacin in meningitis. *Clin Infect Dis* 2000;31(5):1131-3.
111. Liu C., Chambers H.F. *Staphylococcus aureus* with Heterogeneous Resistance to Vancomycin: Epidemiology, Clinical Significance, and Critical Assessment of Diagnostic Methods. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(10):3040-5.
112. Lo W.D., Wolny A.C., Timan C., Shin D., Hinkle G.H. Blood-brain barrier permeability and the brain extracellular space in acute cerebral inflammation. *J Neurol Sci* 1993;118(2):188-93.

- 113.** Losonsky G.A., Wolf A., Schwalbe R.S., et coll. Successful treatment of meningitis due to multiply resistant *Enterococcus faecium* with a combination of intrathecal teicoplanin and intravenous antimicrobial agents. *Clin Infect Dis* 1994;19(1):163-5.
- 114.** Mahe V., Kermarrec N., Ecoffey C. Infections sur matériel de dérivation ventriculaire externe. *Ann Fr Anesth Reanim* 1995;14(1):8-12.
- 115.** Marcos M.A., Vila J., Gratacos J., Brancos M.A., Jimenez de Anta M.T. Determination of D-lactate concentration for rapid diagnosis of bacterial infections of body fluids. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;10(11):966-9.
- 116.** Martin C., Thomachot L., Albanese J. Infections cérébro-méningées iatrogéniques et traumatiques. *Rev Prat* 1994;44(16):2207-12.
- 117.** Martin C. Recommandations pour l'antibioprophylaxie en chirurgie: application à la neurochirurgie. Mise à jour 1999. Groupe de Travail et d'Experts de la Société Française d'Anesthésie-réanimation (SFAR). *Neurochirurgie* 2000;46(4):402-5.
- 118.** Mascini E.M., Verhoef J. Anaerobic Gram-Positive Nonsporulating Bacilli. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., Eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. vol 1. Churchill Livingstone. Philadelphia, 2000: 2573-2575.
- 119.** Mathisen G.E., Meyer R.D., George W.L., Citron D.M., Finegold S.M. Brain abscess and cerebritis. *Rev Infect Dis* 1984;6 Suppl 1:S101-6.
- 120.** Mathisen G.E., Johnson J.P. Brain abscess. *Clin Infect Dis* 1997;25(4):763-79; quiz 780-1.

121. Mayhall C.G., Archer N.H., Lamb V.A., et coll. Ventriculostomy-related infections. A prospective epidemiologic study. *N Engl J Med* 1984;310(9):553-9.
122. McCracken G.H., Jr. Pharmacokinetic and bacteriological correlations between antimicrobial therapy of experimental meningitis in rabbits and meningitis in humans: a review. *J Antimicrob Chemother* 1983;12 Suppl D:97-108.
123. Modaï J. Pénétration des antibiotiques dans le tissu cérébral chez l'homme. 9^e Conférence de Consensus en thérapeutique Anti-Infectieuse. Les méningites purulentes communautaires. Saint-Etienne. 2M2, 1996: 1-7.
124. Moellering R.C. Linezolid: the first oxazolidinone antimicrobial. *Ann Intern Med* 2003;138(2):135-42.
125. Monnet D., Labetoulle M., Lautier-Frau M., Offret H., Frau E. Stratégie thérapeutique dans les endophtalmies chroniques survenues après chirurgie de la cataracte. *J Fr Ophtalmol* 2002;25(6):599-603.
126. Morgan H., Wood M.W., Murphey F. Experience with 88 consecutive cases of brain abscess. *J Neurosurg* 1973;38(6):698-704.
127. Nachman S.A., Verma R., Egnor M. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* shunt infection in an infant: an antibiotic cure. *Microb Drug Resist* 1995;1(1):95-6.
128. Nachman S.A., Phillips A., Gray S.L., Talbot G.H. Treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* central nervous system infections with intrathecal administration of quinupristin-dalfopristin [Abstr]. Programs and abstracts of the 38th interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy. San Diego, CA. American Society for Microbiology. Washington, DC, 24-27 Septembre 1998: 217.

- 129.** Nagl M., Neher C., Hager J., et coll. Bactericidal activity of vancomycin in cerebrospinal fluid. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(8):1932-4.
- 130.** National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria. Approved standard. 5th ed. NCCLS publication n° M11-A5. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Villanova, Pa.1999.
- 131.** Nau R., Prange H.W., Martell J., et coll. Penetration of ciprofloxacin into the cerebrospinal fluid of patients with uninflamed meninges. *J Antimicrob Chemother* 1990;25(6):965-73.
- 132.** Norrby R. A review of the penetration of antibiotics into CSF and its clinical significance. *Scand J Infect Dis Suppl* 1978(14):296-309.
- 133.** Noyon V., Legallou F., Richet H., Dreno B. Résistance de *Propionibacterium acnes* et de *Staphylococcus epidermidis* aux cyclines. *Ann Dermatol Venereol* 1998;125(12):885-7.
- 134.** O'Neill T.M., Hone R., Blake S. Prosthetic valve endocarditis caused by *Propionibacterium acnes*. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296(6634):1444.
- 135.** Palestro C.J., Swyer A.J., Kim C.K., Muzinic M., Goldsmith S.J. Role of in-111 labeled leukocyte scintigraphy in the diagnosis of intracerebral lesions. *Clin Nucl Med* 1991;16(5):305-8.
- 136.** Pavie J., Lefort A., Zarrouk V., et coll. Efficacies of quinupristin-dalfopristin combined with vancomycin in vitro and in experimental endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in relation to cross-resistance to macrolides, lincosamides, and streptogramin B- type antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(9):3061-4.

- 137.** Perry C.M., Jarvis B. Linezolid: a review of its use in the management of serious gram-positive infections. *Drugs* 2001;61(4):525-51.
- 138.** Picardi J.L., Lewis H.P., Tan J.S., Phair J.P. Clindamycin concentrations in the central nervous system of primates before and after head trauma. *J Neurosurg* 1975;43(6):717-20.
- 139.** Ploy M.C., Grelaud C., Martin C., de Lumley L., Denis F. First clinical isolate of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a French hospital. *Lancet* 1998;351(9110):1212.
- 140.** Portier H., Armengaud M., Becq-Giraudon B., et coll. Traitement par l'association céfotaxime-fosfomycine des méningites de l'adulte à staphylocoques ou à entérobactéries. *Presse Med* 1987;16(43):2161-6.
- 141.** Ramage G., Tunney M.M., Patrick S., Gorman S.P., Nixon J.R. Formation of *Propionibacterium acnes* biofilms on orthopaedic biomaterials and their susceptibility to antimicrobials. *Biomaterials* 2003;24(19):3221-7.
- 142.** Redondo A., Tessier C., Branger C., Rey A. Pharmacocinétique comparée d'antibiotiques dans le sang, le LCR et le cerveau. *Neurochirurgie* 1993;39(6):380-4.
- 143.** Reingold A.L., Broome C.V. Nosocomial central nervous system infections. In: Bennett J.V., Brachman P.S., Eds. Hospital Infections. 2nd ed. Little Brown. Boston, 1986: 521-529.
- 144.** Renier D., Lacombe J., Pierre-Kahn A., Sainte-Rose C., Hirsch J.F. Factors causing acute shunt infection. Computer analysis of 1174 operations. *J Neurosurg* 1984;61(6):1072-8.

- 145.** Retornaz F., Roche P.H., Seux V., et coll. Spondylodiscite à *Propionibacterium acnes*: à propos d'une observation. *Rev Med Interne* 2001;22(2):199-200.
- 146.** Richards J., Ingham H.R., Hickman J., et coll. Focal infections of the central nervous system due to *Propionibacterium acnes*. *J Infect* 1989;18(3):279-82.
- 147.** Ristuccia A.M., Le Frock J.L. Cerebrospinal fluid penetration of antimicrobials. *Antibiot Chemother* 1992;45:118-52.
- 148.** Roche M., Humphreys H., Smyth E., Phillips J. A twelve-year review of central nervous system bacterial abscesses; presentation and aetiology. *Clin Microb Infect Dis* 2003;9:803-809.
- 149.** Saba P.R., McDonald K., Hunn J., Dastur K., Chablani V. Technetium-99m HMPAO labeled leukocytes as the primary diagnostic tool in a case of brain abscess. *Clin Nucl Med* 1997;22(10):679-82.
- 150.** Salord F., Boussaid O., Eynard N., et coll. Valeur du D(-) lactate pour le diagnostic rapide de méningite après craniotomie. Etude préliminaire. *Ann Fr Anesth Reanim* 1994;13(5):647-53.
- 151.** Sande M.A., Sherertz R.J., Zak O., et coll. Factors influencing the penetration of antimicrobial agents into the cerebrospinal fluid of experimental animals. *Scand J Infect Dis Suppl* 1978(14):160-3.
- 152.** Scheld W.M. Drug delivery to the central nervous system: general principles and relevance to therapy for infections of the central nervous system. *Rev Infect Dis* 1989;11 Suppl 7:S1669-90.

- 153.** Schmidt T., Tauber M.G. Pharmacodynamics of antibiotics in the therapy of meningitis: infection model observations. *J Antimicrob Chemother* 1993;31 Suppl D:61-70.
- 154.** Sebald M., Petit J.C. Techniques de base. In: Sebald M., Petit J.C., Eds. Méthodes de Laboratoire. Bactéries anaérobies et leur identification. 2nd ed. Institut Pasteur. Paris, 1997: 33-34.
- 155.** Senneville E., Savage C., Lamy O., et coll. Failure of intravenous antibiotic therapy of multiple temporal brain abscesses due to *Propionibacterium acnes* requiring temporal lobectomy. *J Infect* 1997;34(3):269-71.
- 156.** Shaikh Z.H., Peloquin C.A., Ericsson C.D. Successful treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* meningitis with linezolid: case report and literature review. *Scand J Infect Dis* 2001;33(5):375-9.
- 157.** Silverberg A.L., DiNubile M.J. Subdural empyema and cranial epidural abscess. *Med Clin North Am* 1985;69(2):361-74.
- 158.** Sjolín J., Eriksson N., Arneborn P., Cars O. Penetration of cefotaxime and desacetylcefotaxime into brain abscesses in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35(12):2606-10.
- 159.** Sjolín J., Lilja A., Eriksson N., Arneborn P., Cars O. Treatment of brain abscess with cefotaxime and metronidazole: prospective study on 15 consecutive patients. *Clin Infect Dis* 1993;17(5):857-63.
- 160.** Skoutelis A.T., Gogos C.A., Maraziotis T.E., Bassaris H.P. Management of brain abscesses with sequential intravenous/oral antibiotic therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19(5):332-5.

- 161.** Smith M.A., Alperstein P., France K., Vellozzi E.M., Isenberg H.D. Susceptibility testing of *Propionibacterium acnes* comparing agar dilution with E test. *J Clin Microbiol* 1996;34(4):1024-6.
- 162.** Smith T.L., Pearson M.L., Wilcox K.R., et coll. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. Glycopeptide-Intermediate *Staphylococcus aureus* Working Group. *N Engl J Med* 1999;340(7):493-501.
- 163.** Soussy C.J. Associations d'antibiotiques. In: Courvalin P., Drugeon H., Flandrois J.P., Goldstein F., Eds. Bactéricidie. Aspects théoriques et thérapeutiques. Maloine. Paris, 1990: 173-182.
- 164.** Spangler S.K., Jacobs M.R., Appelbaum P.C. Bactericidal activity of DU-6859a compared to activities of three quinolones, three beta-lactams, clindamycin, and metronidazole against anaerobes as determined by time-kill methodology. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41(4):847-9.
- 165.** Sprott M.S., Newman P.K., Hall K., Welbury R.R., Ingham H.R. Subdural abscess secondary to covert dental sepsis. *Postgrad Med J* 1981;57(672):649-51.
- 166.** Stahl J.P., Croize J., Bru J.P., et coll. Diffusion de la fosfomycine dans le liquide céphalo-rachidien au cours des méningites purulentes. *Presse Med* 1984;13(44):2693-5.
- 167.** Suzuki T., Sano Y., Sasaki O., Kinoshita S. Ocular surface inflammation induced by *Propionibacterium acnes*. *Cornea* 2002;21(8):812-7.
- 168.** Tabaqchali S. Anaerobic infections in the head and neck region. *Scand J Infect Dis Suppl* 1988;57:24-34.

169. Tan T.Y., Pitman I., Penrose-Stevens A., Simpson B.A., Flanagan P.G. Treatment of a vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* ventricular drain infection with quinupristin/dalfopristin and review of the literature. *J Infect* 2000;41(1):95-7.
170. Tarasi A., Dever L.L., Tomasz A. Activity of quinupristin/dalfopristin against *Streptococcus pneumoniae* in vitro and in vivo in the rabbit model of experimental meningitis. *J Antimicrob Chemother* 1997;39 Suppl A:121-7.
171. Tenover F.C., Lancaster M.V., Hill B.C., et coll. Characterization of staphylococci with reduced susceptibilities to vancomycin and other glycopeptides. *J Clin Microbiol* 1998;36(4):1020-7.
172. Thompson T.P., Albright A.L. *Propionibacterium acnes* infections of cerebrospinal fluid shunts. *Childs Nerv Syst* 1998;14(8):378-80.
173. Trang J.M., Jacobs R.F., Kearns G.L., et coll. Cefotaxime and desacetylcefotaxime pharmacokinetics in infants and children with meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;28(6):791-5.
174. Tunkel A.R., Wispelwey B., Scheld W.M. Brain Abscess. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., Eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. vol 1. Churchill Livingstone. Philadelphia, 2000: 1016-1028.
175. Tush G.M., Huneycutt S., Phillips A., Ward J.D. Intraventricular quinupristin/dalfopristin for the treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* shunt infection. *Clin Infect Dis* 1998;26(6):1460-1.
176. Valainis G., Thomas D., Pankey G. Penetration of ciprofloxacin into cerebrospinal fluid. *Eur J Clin Microbiol* 1986;5(2):206-7.

177. van Ek B., Bakker F.P., van Dulken H., Dijkmans B.A. Infections after craniotomy: a retrospective study. *J Infect* 1986;12(2):105-9.
178. Veber B., Jégou F., Jusserand D. Infections neuroméningées postopératoires. Conférences d'actualisation de la Société Française d'Anesthésie-Réanimation. Elsevier SAS, 2001: 767-778.
179. VIDAL. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Saint-Denis, 2003.
180. Vogt K., Hermann J., Blume U., et coll. Comparative activity of the topical quinolone OPC-7251 against bacteria associated with acne vulgaris. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11(10):943-5.
181. von Eiff C., Becker K., Machka K., Stammer H., Peters G. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. Study Group. *N Engl J Med* 2001;344(1):11-6.
182. Werner H., Krasemann C., Gorniak W., Hermann A., Ungerechts J. [Susceptibility to Thiamphenicol and Chloramphenicol of Anaerobic Bacteria (author's transl)]. *Zentralbl Bakteriol [Orig A]* 1977;237(2-3):358-71.
183. Westergren H., Westergren V., Forsum U. *Propionibacterium acnes* in cultures from ventriculo-peritoneal shunts: infection or contamination? *Acta Neurochir (Wien)* 1997;139(1):33-6.
184. Whitcup S.M., Belfort R., Jr., de Smet M.D., et coll. Immunohistochemistry of the inflammatory response in *Propionibacterium acnes* endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 1991;109(7):978-9.

185. Whiting J.L., Cheng N., Chow A.W. Interactions of ciprofloxacin with clindamycin, metronidazole, cefoxitin, cefotaxime, and mezlocillin against gram-positive and gram-negative anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31(9):1379-82.
186. Wiedemann B., Grimm H. Susceptibility to antibiotics: species incidence and trends. In: Lorian V., Ed. *Antibiotics in laboratory medicine*. 4th ed. Williams & Wilkins. Baltimore, 1996: 900-1168.
187. Williamson J.C., Glazier S.S., Peacock J.E., Jr. Successful treatment of ventriculostomy-related meningitis caused by vancomycin-resistant *Enterococcus* with intravenous and intraventricular quinupristin/dalfopristin. *Clin Neurol Neurosurg* 2002;104(1):54-6.
188. Winward K.E., Pflugfelder S.C., Flynn H.W., Jr., Roussel T.J., Davis J.L. Postoperative *Propionibacterium* endophthalmitis. Treatment strategies and long-term results. *Ophthalmology* 1993;100(4):447-51.
189. Yamamoto M., Jimbo M., Ide M., et coll. Penetration of intravenous antibiotics into brain abscesses. *Neurosurgery* 1993;33(1):44-9.
190. Zeana C., Kubin C.J., Della-Latta P., Hammer S.M. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* meningitis successfully managed with linezolid: case report and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001;33(4):477-82.

ANNEXES

Annexe n°1 : Composition et préparation du milieu gélosé Brucella

(1) Utiliser la poudre déshydratée de Brucella agar de constitution suivante :

Digestion pancréatique de caséine	10 g
Digestion peptique de tissus animal	10 g
Dextrose	1 g
Extrait de levure	2 g
Chlorure de sodium	5 g
Bisulfite de sodium	0,1 g
Gélose	15 g

(2) Combiner dans 1000 ml d'eau distillée :

Poudre de Brucella agar	43 g
Solution-mère d'hémine	1 ml
Solution-mère de vitamine K1 (= phytoménadione)	1 ml

(3) Remuer pour dissoudre la poudre. Autoclaver 15 minutes à 121°C

(4) Refroidir le milieu à 48-50°C

(5) Ajouter 50 ml (5%) de sang de mouton laqué stérile

Annexe n°2 : Composition et préparation du milieu liquide Brucella

(1) Utiliser la poudre déshydratée de bouillon Brucella de constitution suivante :

Digestion pancréatique de caséine	10 g
Digestion peptique de tissus animal	10 g
Dextrose	1 g
Extrait de levure	2 g
Chlorure de sodium	5 g
Bisulfite de sodium	0,1 g

(2) Combiner dans 1000 ml d'eau distillée :

Poudre de bouillon Brucella	43 g
Solution-mère d'hémine	1 ml
Solution-mère de vitamine K1	1 ml

(3) Remuer pour dissoudre la poudre. Autoclaver 15 minutes à 121°C

(4) Refroidir le milieu à 4°C

(5) Ajouter 50 ml (5%) de sang de mouton laqué stérile

Annexe n°3 : Composition et préparation de la solution-mère de vitamine K1

Solution-stock à 1 mg/ml

(1) Peser 0,1 g (liquide visqueux)

(2) Ajouter 100 ml d'éthanol absolu

(3) Les dilutions de cette solution doivent être faites dans l'eau distillée stérile

(4) Conserver à 4°C à l'abri de la lumière

Annexe n°4 : Composition et préparation de la solution d'hémine

Solution-stock à 5 mg/ml

(1) Dissoudre 0,1 g d'hémine dans 2 ml de NaOH 1N

(2) Ajouter 18 ml d'eau distillée

(3) Autoclaver 15 minutes à 121°C

(4) Conserver à 4°C à l'abri de la lumière

**Annexe n°5 : Concentrations critiques (mg/l) de 16 antibiotiques
définies par le NCCLS et le CA-SFM**

Antibiotiques	NCCLS		CA-SFM	
	S	R	S	R
Pénicilline G	≤ 0.5	≥ 2	ND	
Amoxicilline	ND		≤ 4	> 16
Pipéracilline	≤ 32	≥ 128	≤ 8	> 64
Imipénème	≤ 4	≥ 16	≤ 4	> 8
Céfotaxime	≤ 16	≥ 64	≤ 4	> 32
Chloramphénicol	≤ 8	≥ 32	≤ 8	> 16
Clindamycine	≤ 2	≥ 8	≤ 2	> 2
Teicoplanine	ND		≤ 4	> 16
Linézolide	a		≤ 2 ^b	> 4 ^b
QD	≤ 1 ^b	≥ 4 ^b	≤ 0.5 ^c	> 2 ^c
Vancomycine	ND		≤ 4	> 16
Ciprofloxacin	ND			
Ofloxacin	ND		≤ 1	> 4
Fosfomycine	ND			
Métronidazole	≤ 8	≥ 32	≤ 4	> 16
Rifampicine	ND		≤ 4	> 16

a :	S	R
streptocoque-pneumocoque	≤ 2	ND
staphylocoque	≤ 4	ND
entérocoque	≤ 2	≥ 8



b : concentrations définies pour les staphylocoques, les streptocoques (y compris le pneumocoque) et les entérocoques

c : concentrations définies pour les staphylocoques et les entérocoques

ND = concentration critique non définie



VU

NANCY, le 22 **JUILLET 2003**

Le Président de Thèse

NANCY, le 19 **SEPTEMBRE 2003**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Par Délégation

Professeur **A. LOZNIEWSKI**

Mme le Professeur **M.C. BENE**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 29 **SEPTEMBRE 2003**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

Propionibacterium acnes est un bacille anaérobie à Gram positif appartenant à la flore commensale cutanéomuqueuse de l'homme. *P. acnes* peut être responsable d'infections neuro-méningées graves, en particulier post-traumatiques ou post-opératoires. Le traitement antibiotique de ces infections repose sur l'utilisation d'agents antibactériens diffusant au niveau du système nerveux central et possédant une activité bactéricide. En effet, le système nerveux central est une zone anatomique plus ou moins immuno-incompétente.

A l'heure actuelle, l'antibiothérapie (le plus souvent une bi-antibiothérapie) des infections neuro-méningées dans lesquelles *P. acnes* peut être impliqué repose essentiellement sur une approche probabiliste car l'activité bactéricide des antibiotiques sur *P. acnes* est très mal connue.

Notre travail a donc consisté à étudier l'activité *in vitro* de différentes molécules antibiotiques, seules ou en association sur *P. acnes*. La détermination des concentrations minimales inhibitrices a permis de montrer que la plupart des antibiotiques utilisés possèdent une activité bactériostatique sur *P. acnes*.

Néanmoins, nous n'avons pas pu observer d'effet bactéricide (cinétiques de bactéricidie) avec la clindamycine, le linézolide, le métronidazole et la fosfomycine, alors que cet effet l'a été avec le QD, la ciprofloxacine, le céfotaxime et la vancomycine. En revanche, nous avons pu montrer un effet bactéricide avec les associations céfotaxime - fosfomycine, céfotaxime - vancomycine, céfotaxime - QD, céfotaxime - métronidazole et QD - vancomycine, les deux premières étant utilisées en pratique courante.

Sous réserve d'études approfondies sur un modèle animal et à l'échelle humaine confirmant ces résultats, les thérapeutes pourraient disposer de nouvelles alternatives thérapeutiques, en particulier devant des germes multi-résistants.

TITRE EN ANGLAIS

In vitro activities of antibiotics against *P. acnes* causing central nervous system infections

THESE : MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2003

MOTS-CLEFS : *Propionibacterium acnes*, infection neuro-méningée, infection post-opératoire, bactériostase, bactéricidie, antibiotiques

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex