

Années 2023/2024

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Benjamin FEFERMAN

né le 10 juin 1997 à Paris (75)

Diagnostic précoce de l'infection cérébrale à *Bacillus cereus* chez le nouveau-né : les résultats de l'imagerie

Présentée et soutenue publiquement le 26 juin 2024 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Jean-Philippe COTTIER, Radiologie et Imagerie Médicale,
Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Laurent BRUNEREAU, Radiologie et Imagerie Médicale, Faculté de Médecine –
Tours

Professeure Delphine MITANCHEZ, Pédiatrie, Faculté de Médecine – Tours

Docteure Valentina FERNANDEZ, Radiologie et Imagerie Médicale, PH, CHU – Tours

Directeur de thèse : Professeur Baptiste MOREL, Radiologie et Imagerie Médicale - Tours

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN
Pr Denis ANGOULVANT

VICE-DOYEN
Pr David BAKHOS

ASSESSEURS
Pr Philippe GATAULT, *Pédagogie*
Pr Caroline DIGUISTO, *Relations internationales*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr Pierre-Henri DUCLUZEAU, *Formation Médicale Continue*
Pr Hélène BLASCO, *Recherche*
Pr Pauline SAINT-MARTIN, *Vie étudiante*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE
Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES
Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014
Pr Patrice DIOT – 2014-2024

PROFESSEURS EMERITES
Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Luc FAVARD
Pr Bernard FOUQUET
Pr Yves GRUEL
Pr Gérard LORETTE
Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES
P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – D. BABUTY – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel.....	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARBIER François.....	Médecine intensive et réanimation
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESMIDT Thomas.....	Psychiatrie
DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline.....	Gynécologie obstétrique
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan.....	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie

LEGRAS Antoine	Chirurgie thoracique
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien.....Soins palliatifs

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra.....	Médecine interne
BISSON Arnaud	Cardiologie (CHRO)
BRUNAUT Paul.....	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....	Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas.....	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
HOARAU Cyrille.....	Immunologie
KERVARREC Thibault.....	Anatomie et cytologie pathologiques
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie	Dermatologie
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEJEUNE Julien.....	Hématologie, transfusion
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas.....	Médecine d'urgence
PARE Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine	Médecine Générale
CHAMANT Christelle	Médecine Générale
ETTORI Isabelle.....	Médecine Générale
MOLINA Valérie	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
PHILIPPE Laurence.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 – ERL CNRS 7001
GUEGUINOU Maxime.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie.....	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille.....	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc.....Praticien Hospitalier

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie.....Orthophoniste
CLOUTOUR Nathalie.....Orthophoniste
CORBINEAU Mathilde.....Orthophoniste
EL AKIKI Carole.....Orthophoniste
HARIVEL OUALLI Ingrid.....Orthophoniste
IMBERT Mélanie.....Orthophoniste
SIZARET Eva.....Orthophoniste

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....Orthoptiste

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes
de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits aux indigents,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis(e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux(euse) et reconnaissant(e) envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert(e) d'opprobre
et méprisé(e) de mes confrères et consœurs
si j'y manque.

Remerciements

À Monsieur le Professeur Jean-Philippe COTTIER,

Je vous remercie de votre bienveillance, de votre disponibilité permanente au cours de ces années d'internat et de me faire l'honneur de présider mon jury en ce jour si important. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

À Monsieur le Professeur Laurent BRUNEREAU,

Un immense merci pour votre enseignement et votre encadrement au cours de mon cursus. Pour l'honneur que vous me faites en acceptant d'être membre de mon jury de thèse, soyez certain de mon respect et de ma gratitude.

À Monsieur le Professeur Baptiste MOREL,

Pour m'avoir proposé ce sujet de thèse, pour votre accompagnement tout au long de ce travail, pour votre aide précieuse en congrès, pour m'avoir ouvert les portes de la radiopédiatrie toujours dans la bienveillance et la rigueur, je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude et mon sincère respect.

À Madame la Professeure Delphine MITANCHEZ,

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger mon travail. Soyez assurée de mon profond respect.

Au Docteur Valentina FERNANDEZ,

Que je remercie sincèrement pour son aide précieuse dans ce travail, son expertise et sa patience quotidienne au cours de mon stage en radiopédiatrie. Découvrir ce domaine à vos côtés a été un véritable plaisir.

À **Elsa Tavernier**, pour son aide indispensable dans les analyses statistiques de cette étude.

Je remercie chaleureusement l'ensemble des équipes de radiologie de Tours avec qui j'ai pu travailler, pour leur compagnonnage sans quoi la médecine ne serait pas grand-chose. A **Antoine, Amélie, Arthur, Maxime, Catherine, Julie, Céline** et **Ronan** et **tous les autres** : un grand merci.

Également un immense merci à l'équipe de neuroradiologie d'Orléans, au **Docteur Magni**, à **Noëlle Cazeneuve, Camille Maudry, Thibaut Lemoine** et **Clara Cohen** pour leur professionnalisme, leur accueil chaleureux et pour m'avoir donné l'addiction au chocolat après le café.

Aux manipulateurs en radiologie de Tours et Orléans avec lesquels j'ai plaisir à travailler au quotidien. Merci de nous accompagner dans nos grands moments de solitude, nos gardes et autres situations ubuesques qui rendent l'internat inoubliable.

A ma famille,

À ma mère Mylène, parce qu'évidemment ton nom se devait de trôner en haut de cette page, parce que tous les plus beaux mots du monde ne sauraient décrire qu'un millième de l'amour que je te voue, pour tes sacrifices, tes mots rassurants, ta douceur, pour toutes tes attentions qui confluent au quotidien pour inonder ma vie de ton amour. Cette thèse est aussi la tienne.

À mon père Maurice, mon meilleur ami depuis 27 ans, mon modèle, merci pour toutes les séances de cinéma, la passion de la musique française, les après-midis à République, pour m'avoir accompagné à la faculté tous les matins en Paces, pour ta présence, ton intelligence, tes conseils et nos discussions sans fin. Tu es la meilleure des mères juives.

À ma sœur Julie, ma première supportrice depuis toujours, mon acolyte. Merci à la providence de m'avoir mis dans ton sillage, merci pour ton éternelle bienveillance, tu es la meilleure sœur qu'un garçon puisse rêver, que rien ne nous sépare. Je t'aime

A mon beau-frère Arnaud, pour sa gentillesse constante envers moi tout au long de mon externat et notre amour des legos.

À mon oncle Jules et ma tante Marianne, pour m'avoir toujours encouragé et pour tous les bons moments passés ensemble. **À Audrey et Tom** pour me faire pleurer de rire depuis toujours.

Une pensée toute particulière :

- **Pour mamie Louise**, ton sourire, ton rire, ta générosité, ton intelligence, ta culture et ta modernité me manquent chaque jour.
- **Pour mamie Marceline** dont la chaleur humaine était telle qu'elle nous couve encore 25 ans après. Tu es une des raisons de ma présence en médecine, j'espère que tu es aussi fière que je suis vaniteux d'être ton premier médecin.
- **Pour papy Léon**, car sans ton courage, tes efforts, ton abnégation, ta roublardise et ta vie extraordinaire aucun de nous ne serait ici. Notre réussite est d'abord la tienne.
- **Pour papy Victor**, car je porte ton nom et que tu nous manques tous les jours.

À mes amis,

À Louis, mon binôme depuis la 6^{ème}, de TP de physique-chimie, d'histoire de l'art, de TPE, dans tous les bons et les mauvais moments de la vie. C'est un bonheur d'avoir fait tout ce chemin avec toi et j'espère rester à tes côtés pendant longtemps.

À Gabriel et sa famille, tu as rythmé mes années lycée par tes frasques incroyables, par ta curiosité, par ta sensibilité, et parce que tu ne seras jamais comme les autres.

Au reste de l'équipe du lycée, Lucas, Victor et les autres, merci d'avoir rendu ces années si belles.

A Marie Masson, parce que les vacances c'est quand même moins bien sans toi et que la physique c'est de l'amour

A David Sulman, pour ton amitié indéfectible, en te souhaitant tout plein de bonheur pour cette nouvelle étape de ta vie.

À Zacharie, au plaisir de t'avoir eu comme compagnon d'infortune pendant ces 6 années de médecine. Merci pour ton soutien, ta gentillesse, ton éternelle bonne humeur et ton amour des Actimel. **Et à Edwin** le sage, pour notre trio de la diversité en PACES !

À Laurine, la personne la plus bienveillante que je connaisse, **Christelle**, ma-mie dans tous les sens du terme, **Tania** pour nos longues soirées en conf, et **Barnabé** le flegmatique.

Aux co-internes de Blois pour m'avoir épaulé lors de mes vacances au scanner rouge : **Emmanuel** pour ton amour du cinéma (Rafik <3) et les raclées mémorables à Smash. Je reconnais ici ta supériorité. **À Corentin** (aka Corentintin), pour ton sourire et ton regard moqueurs inimitables avant de dire une connerie.

A mes co-internes Hugo, sa connaissance parfaite des mêmes français et pour m'avoir tout appris lorsque j'étais TON socle, **Natacha** et ton soutien précongrès, **Nour** pour ton éternelle bonne humeur, **Angèle, Alexia et tous les autres**.

À toute la petite famille d'Orléans, **Hélène** le petit soleil, **Audrey, Ilana** mon feeder de garde, **Emilie, Kim, Melissa, Doriane et Rozenn** vous avez rendu ce semestre génial. Merci pour le soutien, la nourriture et les boissons en garde. J'espère qu'on arrivera toujours à jouer aux jeux de société dans la joie et la bonne humeur.

À Mark parce que j'aimerais bien avoir tes compétences en danse et que l'internat serait si ennuyant sans toi. Je sais que tu feras des grandes choses avec tes petites mains.

À Simon, le loup d'Orléans, reste toujours aussi extraordinaire.

A Caroline, la plus belle rencontre de mon internat et parce que tout le monde se ressemble sauf toi. Les crises de panique, les déménagements insalubres et les pâtes, avec toi, C'est extra.

A ceux que j'ai certainement oublié, merci.

A Eva Green, évidemment

Diagnostic précoce de l'infection cérébrale à *Bacillus cereus* chez le nouveau-né : Les résultats de l'imagerie

Résumé

Introduction

L'infection cérébrale par le *Bacillus cereus* peut entraîner des lésions graves, en particulier chez les nouveau-nés prématurés. Un diagnostic précoce serait très bénéfique. L'objectif de cette étude était de décrire les résultats de l'atteinte précoce à l'imagerie.

Matériel & Méthodes

Nous avons inclus tous les nouveau-nés avec une hémoculture positive à *Bacillus cereus* et une échographie transfontanellaire entre 2012 et 2022 au CHU de Tours. L'imagerie a été évaluée par un radiologue junior et un radiologue senior pour différencier les hémorragies, les leucomalacies et les lésions attribuées au *Bacillus cereus*.

Résultats

Dix-neuf patients ont été inclus (12 filles, 7 garçons), dont 18 étaient prématurés. Quatre patients n'ont pas survécu. Six patients avaient une échographie et une IRM cérébrale normales tandis que les treize autres patients présentaient des lésions détectées par échographie : sept hémorragies, un cas de leucomalacie, une lésion ischémique focale et cinq lésions attribuées à *Bacillus cereus*. Ces dernières apparaissent sous forme de tâches hyperéchogènes de la substance blanche sous-corticale, multiples, irrégulières, bilatérales et asymétriques. Elles étaient étendues, asynchrones et rapidement progressives en quelques jours avec l'apparition secondaire d'une nécrose centrale irrégulière, mal délimitée, donnant un aspect de « *bear scratch sign* », tout en respectant le cortex et les ganglions de la base. On retrouvait un aspect similaire à l'IRM avec une prise de contraste périphérique à la phase aiguë.

Conclusion

La présence de lésions de la substance blanche avec un aspect de « *bear scratch sign* » évoluant rapidement doit faire suspecter une infection à *Bacillus cereus* chez les nouveau-nés. L'imagerie joue un rôle crucial dans l'évaluation de la progression de cette pathologie.

Timely Diagnosis of *Bacillus cereus* Cerebral Infection in Newborns: Insights from Imaging Findings

Abstract

Introduction

Cerebral infection with the opportunistic pathogen *Bacillus cereus* can lead to severe lesions, especially in premature newborns. Early diagnosis would be highly beneficial. The aim of this study was to describe the results of early imaging involvement.

Materials & Methods

We included all newborns with a positive *Bacillus cereus* blood culture and transfontanellar ultrasound between 2012 and 2022 at Tours University Hospital. Imaging was assessed by both a junior and a senior radiologist to differentiate between hemorrhages, leukomalacia, and lesions attributed to *Bacillus cereus*.

Results

Nineteen patients were enrolled (12 girls, 7 boys), of whom 18 were premature. Four patients did not survive. Six patients had normal ultrasound and brain MRI scans. Thirteen patients had ultrasound-detected lesions: 7 hemorrhages, 1 case of leukomalacia, 1 focal ischemic lesion, and 5 lesions attributed to *Bacillus cereus*. The *Bacillus cereus* lesions appeared as hyperechoic patches of subcortical white matter, multiple, irregular, bilateral and asymmetrical. They were extensive, asynchronous and rapidly progressive over a few days, with the secondary appearance of irregular, poorly delineated central necrosis, giving a "Bear scratch sign" appearance, while respecting the cortex and basal ganglia. A similar appearance was seen on MRI, with peripheral contrast in the acute phase.

Conclusion

The presence of rapidly evolving white matter lesions with a "bear scratch sign" appearance should raise suspicion of *Bacillus cereus* infection in newborns' brains. Imaging plays a crucial role in estimating the progression of this pathology.

Keywords

Newborn; *Bacillus cereus*; White Matter; Premature

Highlights

- *Severe Lesions in Newborns:* *Bacillus cereus* cerebral infection can result in severe lesions, particularly in premature newborns.
- *Diagnostic Importance:* Early diagnosis is crucial, and providing detailed descriptions of imaging findings would assist in timely identification.
- *Imaging Characteristics:* The ultrasound *Bacillus cereus* lesions appeared irregular, bilateral, and hyperechoic, with a distinctive « bear scratch sign" indicating rapid and asynchronous progression in newborns' brains.

Liste de abréviations

CHU : Centre hospitalo-universitaire

cm : centimètre

CRP : Protéine C réactive

ETF : Échographie transfontanellaire

g : gramme

HSE : Hémorragie sous-épendymaire

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LCR : Liquide céphalo-rachidien

MHz : Mégahertz

SA : Semaine d'aménorrhée

Table des matières

Résumé	12
Abstract	13
Liste des abréviations	14
I – Introduction	16
II – Matériel et méthodes.....	18
2.1 Population	18
2.2 Recueil des données	18
2.2.1 Screening des patients	18
2.2.2 Données cliniques	18
2.2.3 Données biologiques	19
2.2.4 Données radiologiques et relecture des imageries	19
2.2.5 Suivi	20
2.3 Statistiques	20
2.4 Cadre légal	20
III – Résultats	22
3.1 Inclusion	22
3.2 Caractéristiques de la population	22
3.3 Description des imageries	23
3.4 Facteurs prédictifs de mortalité et d'évolution vers l'imagerie anormale	23
IV – Discussion	34
4.1 Forces et causalité	34
4.2 Limitations de l'étude	35
4.3 Facteurs prédictifs d'évolution vers une imagerie anormale	35
4.4 Diagnostics différentiels	36
V – Conclusion	37
Bibliographie	38
Tableaux et figures	40

I – Introduction

Le *Bacillus cereus* est une bactérie à Gram positif, aérobie ou anaérobie facultative, largement répandue dans l'environnement (1) constituant un risque d'infection pour les patients vulnérables ou immunodéprimés (2)(3). Plusieurs rapports dans la littérature décrivent des clusters au sein des unités de soins intensifs néonataux, associés à une morbidité et une mortalité significative (4)(5), se diffusant à partir de différentes sources (matériel de ventilation, inoculation par des cathéters intravasculaires, transmission manuportée etc.) (6). Ces épidémies au sein des services sont d'autant plus difficiles à juguler que le *Bacillus cereus* adhère aux surfaces par sa nature hydrophile (7), peut survivre à des conditions extrêmes de température (1) et à la pasteurisation notamment sous forme de biofilms (8).

Principalement impliqué dans des toxi-infections alimentaires, le *Bacillus cereus* peut être à l'origine d'autres infections focales ou systémiques ayant des conséquences graves, particulièrement chez les sujets fragiles, imposant la mise en place d'un traitement le plus précoce possible. Parmi ces infections, on citera la méningite, particulièrement grave sur le cerveau en cours de développement du nouveau-né dans un contexte d'immunité immature (9). L'absence de signe clinique spécifique rend le diagnostic précoce difficile et conduit souvent à des ponctions lombaires fréquentes.

La description sémiologique de l'infection cérébrale à *Bacillus cereus* en imagerie est relativement peu connue bien que l'on puisse en retrouver des fragments épars dans la littérature. Elle a été décrite en 2001 par Chu et al (10), à partir d'un seul cas exploré par échographie transfontanellaire et tomodensitométrie cérébrale, où une liquéfaction nécrotique du parenchyme cérébral avec méningite a été identifiée. Cette exploration vient illustrer de façon concordante les résultats des autopsies précédemment réalisées (11). La description radiologique a ensuite été complétée en 2005 par Lequin et al (12) avec trois cas de méningo-encéphalite à *Bacillus cereus* explorés radiologiquement par échographie et par IRM. Un modèle de destruction de la substance blanche - principalement périventriculaire et sous-corticale - a été trouvé, avec des changements hémorragiques hyperéchogènes dans la substance blanche et une progression rapide vers la cavitation. A l'IRM, une épargne corticale de la matière grise était visible, avec des zones confluentes de destruction hémorragique massive. Ces descriptions seront confirmées ensuite par Lotte et al (13) en 2017, par Tsai et al (4) en 2022 et Li et al (14) en 2023, où des images de cavitation tardive sont visibles en IRM.

La recrudescence des infections à *Bacillus cereus* incite à une étude descriptive en imagerie, avec la mise en évidence d'un éventuel signe pathognomonique, pour détecter précocement une atteinte infectieuse cérébrale. Une meilleure compréhension de cette dernière semble très utile pour les radiologues et les néonatalogistes pratiquant des échographies transfontanellaires.

Le but de notre étude est de décrire l'atteinte cérébrale et son évolution en échographie et en IRM chez les nouveau-nés hospitalisés en réanimation néonatale ayant eu une hémoculture positive à *Bacillus cereus*. Dans un second temps, nous tenterons d'identifier les facteurs prédictifs du développement d'une imagerie cérébrale anormale.

II - Matériel et méthodes

2.1 Population

Nous avons réalisé une étude observationnelle diagnostique monocentrique rétrospective où nous avons inclus tous les nouveau-nés, hospitalisés au CHU de Tours entre décembre 2012 et décembre 2022, ayant eu au moins une hémoculture positive à *Bacillus cereus* et une échographie transfontanellaire. L'unique critère d'exclusion était le refus de participation des patients.

2.2 Recueil des données

2.2.1 Screening des patients

Le screening des patients a été fait en identifiant l'ensemble des nouveau-nés ayant eu un prélèvement positif à *Bacillus cereus* dans le service de bactériologie du CHU de Tours et à partir du Thésaurus du logiciel *Xplore* en utilisant les mots clés « *Bacillus cereus* » et autres termes apparentés.

2.2.2 Données cliniques

A partir du dossier patient informatisé, nous avons recueilli les caractéristiques cliniques suivantes : le sexe de l'enfant, sa taille, son poids, son terme de naissance (en semaine d'aménorrhée), le score APGAR à une, trois, cinq et dix minutes avec la création d'un score composite sur quarante points composé de la somme des scores APGAR aux quatre temps précédemment cités, et la présence d'une asphyxie à la naissance, définie comme la nécessité d'une intubation ou de l'utilisation d'une ventilation en pression positive continue dans la première heure de vie.

Des éléments de prise en charge et du devenir des patients ont été extraits des dossiers : la date du début des symptômes, l'âge et le terme corrigé du patient à ce moment, le type d'antibiothérapie et le délai de mise en place par rapport au début des symptômes (en jours) et la survenue du décès toutes causes confondues.

2.2.3 Données biologiques

Nous avons également récupéré des données biologiques : les valeurs du pH sur sang artériel et veineux à la naissance, les caractéristiques de l'hémoculture positive à *Bacillus cereus* (numéro de demande, date de prélèvement, délai de positivité, le germe (*Bacillus cereus* ou *Bacillus cereus* group)), les données biologiques de la ponction lombaire (positivité de la culture, aspect du LCR, leucocytorachie, rapports globules blancs/globules rouges) et le taux de protéine C réactive (CRP) maximal sur la durée de l'hospitalisation.

Une méningite était définie comme une culture positive du LCR à *Bacillus cereus* ou une leucocytorrhachie supérieure à 10/mm³ ou un rapport leucocytes/globules rouges augmenté en cas de ponction lombaire hémorragique (9).

2.2.4 Données radiologiques et relecture des imageries

Les caractéristiques des explorations échographiques et remnographiques cérébrales des patients identifiés ont été relevées via l'application *PACS* (âge de l'enfant lors de l'examen, délai entre le prélèvement positif et l'imagerie, le nombre d'explorations, le nombre d'examens normaux et anormaux, le nombre d'explorations avant le prélèvement positif à *Bacillus cereus*) avec une description des différentes anomalies.

Toutes les imageries ont été relues par un professeur de radiologie spécialiste en imagerie pédiatrique et un interne en radiologie.

Un formulaire de relecture a été mis en place pour permettre une description objective des différentes anomalies. Il comprenait : le nombre de lésions, leur forme, leurs contours, leur localisation dans la substance grise et/ou blanche, le ou les lobes cérébraux atteints, le respect des noyaux gris centraux, la latéralité et la symétrie des lésions, l'effet de masse sur les structures adjacentes, la vascularisation (déterminée par le doppler en échographie et le rehaussement sur l'imagerie en coupe), l'index de résistance de l'artère cérébrale antérieure au doppler pulsé à l'échographie, l'échogénicité, le signal sur les différentes séquences en remnographie, les lésions hémorragiques associées et enfin le devenir des lésions sur les examens successifs (majoration, kystisation, disparition ou autre).

Seuls les examens réalisés après ou le jour même du prélèvement positif à *Bacillus cereus* ont été décrits selon cette méthode.

Les lésions décrites ont ensuite été classées dans 2 groupes différents : 1) Lésions attribuables au *Bacillus cereus* et 2) Lésions non attribuables à *Bacillus cereus* (hémorragie, leucomalacie, lésions focales ischémiques).

Tous les patients ont eu une échographie sur un appareil General Electric série 8 mis en service le 11 janvier 2018 à l'aide d'une sonde microconvexe C3-10 MHz et d'une sonde linéaire 9 MHz.

Toutes les imageries par résonance magnétique ont été faites sur une machine 1,5 Tesla (MAGNETOM Sola, Siemens Healthcare, Erlangen, Allemagne) à l'aide d'une antenne de tête standard 20 canaux.

2.2.5 Suivi

Le suivi des patients a été fait jusqu'au moment de la collecte des données en mai 2023.

2.3 Statistiques

Les données ont été analysées grâce au logiciel de statistiques R version 4.1.3. Les médianes des données quantitatives ont été comparées en analyse univariée par un test de Wilcoxon et les données qualitatives ont été comparées en analyse univariée par un test exact de Fisher. Les associations ont été jugées significatives pour une $p\text{-value} < 0,05$.

2.4 Cadre légal

Le protocole est en conformité avec les principes d'éthique établis par la 18^e Assemblée Médicale Mondiale (Helsinki 1964) et par les amendements établis lors des 29^e (Tokyo 1975), 35^e (Venise 1983), 41^e (Hong Kong 1989), 48^e (Somerset West 1996), 52^e (Edinburg 2000), 53^e (Washington 2002), 55^e (Tokyo), 59^e (Seoul) et révisée lors de la 64^e Assemblée Médicale Mondiale (Fortaleza, Brésil, octobre 2013).

Le protocole a également été approuvé par le groupe éthique d'aide à la recherche clinique pour les protocoles de recherche via le Groupe Ethique Clinique du CHRU de Tours.

La Commission nationale de l'informatique et des libertés a donné son autorisation quant à la réalisation de cette étude enregistrée sous le numéro 2023_112 dans le registre des traitements informatiques du centre hospitalo-universitaire.

III - Résultats

3.1 Inclusion

Au total, 19 patients ont été inclus dans l'étude sans aucune exclusion.

Soixante-quatre ETFs et 19 IRM ont été réalisées. Seuls trois patients n'ont pas eu d'examen remnographique en raison d'un décès précoce.

Sur la population incluse, 6 patients avaient des imageries totalement normales et 13 présentaient des anomalies radiologiques diverses (*figure 1*) :

- Un enfant avec de la leucomalacie.
- Un autre avec une plage d'ischémie focale.
- Sept enfants avec des hémorragies : deux stigmates d'hématomes de l'hémisphère cérébelleux inférieur gauche mesurant au maximum 10 mm chez un enfant, et 6 patients avec des hémorragies sous épendymaires (3 grade I, 2 grade II, 1 grade IV). Le patient avec l'hémorragie grade IV présentait des images concomitantes évocatrices de *Bacillus cereus*.
- Cinq nouveau-nés avec des imageries compatibles avec une atteinte à *Bacillus cereus* dont un avec une hémorragie concomitante grade IV.

Les patients ont ensuite été séparés en deux groupes pour les analyses : 5 patients dans le premier groupe avec des images compatibles avec une atteinte cérébrale à *Bacillus cereus* et un deuxième groupe avec les 14 autres patients.

Les deux groupes présentaient des caractéristiques cliniques similaires à l'inclusion en dehors du score APGAR, plus élevé dans le groupe avec des images d'atteinte cérébrale à *Bacillus cereus*, et du taux d'asphyxie néonatale, plus faible dans ce même groupe.

3.2 Caractéristiques de la population

Toutes les caractéristiques de la population à l'inclusion sont résumées dans le *tableau 1*. Nous avons inclus 19 patients, 12 filles et 7 garçons soit un sexe-ratio de 2 femmes pour 1 homme. Dix-huit nouveau-nés étaient prématurés avec un terme de naissance médian à 30 SA.

3.3 Description des imageries

Après relecture des imageries, un aspect typique de l'atteinte cérébrale à *Bacillus cereus* peut être décrit.

A l'échographie, les lésions se présentaient sous forme de plages hyperéchogènes, majoritairement arrondies (3/5), multiples (4/5), bilatérales (4/5), asymétriques (5/5) de la substance blanche sous corticale, souvent à distance du système ventriculaire (5/5), très rapidement extensives avec un respect du ruban cortical. Tous les lobes peuvent être atteints avec une atteinte préférentielle des lobes frontaux (4/5) et pariétaux (4/5). Il n'y avait pas d'effet de masse sur les structures adjacentes. L'étage sous-tentorial était systématiquement épargné. La vascularisation était conservée, homogène, avec des index de résistances normaux à la limite de la normale, compris entre 0,6 et 0,85.

Les lésions sont asynchrones et évoluent vers une liquéfaction rapidement progressive. En effet, parallèlement à l'extension des hyperéchogénicités, au sein de ces dernières vont apparaître secondairement des lacérations hypogènes/anéchogènes rapidement extensives, avec un aspect en « lacération en pattes d'ours » (*figures 2 et 3*) qui vont ensuite s'étendre jusqu'au bord de l'hyperéchogénicité, pour se liquéfier de plus en plus et former à terme des cavités porencéphaliques qui communiqueront la plupart du temps avec le système ventriculaire (*figure 4*).

Les caractéristiques de cette atteinte sont résumées dans le *tableau 2*.

Sur les IRM, l'aspect est similaire à l'échographie mais elles ont été réalisées plus tardivement dans l'évolution de la maladie. L'atteinte dépend du stade : à la phase aiguë, on visualisera des cavités porencéphaliques en cours de formation, hétérogène, en hyposignal T1, hypersignal T2 avec un rehaussement périphérique.

Au stade plus chronique, le signal des cavités porencéphaliques sera homogène et le rehaussement périphérique ne sera plus visible (*figure 5*).

3.4 Facteurs prédictifs de mortalité et d'évolution vers une imagerie anormale

Au total, 4 patients inclus dans l'étude sont décédés dont 3 dans le groupe avec une imagerie compatible avec une atteinte cérébrale au *Bacillus cereus*. Parmi ces 3 patients, deux ne présentaient aucune comorbidité majeure avec des imageries normales avant l'hémoculture positive. Le 3^e patient est décédé après une décision collégiale en raison d'un diagnostic

sombre après être né avec une HSE grade IV puis avoir développé une entérocolite ulcéronécrosante et un sepsis à *Bacillus cereus*.

Le patient qui n'a pas survécu dans l'autre groupe est décédé d'une péritonite après de nombreuses complications dont une hémorragie cérébrale intraventriculaire à la naissance et une infection materno-fœtale à *Haemophilus influenzae*.

Concernant l'association avec la survenue d'un décès, seule l'acidification du pH artériel à la naissance était significativement associée ($p < 0,05$) à une mortalité plus élevée (*tableau 3*).

Un score APGAR élevé, un taux d'asphyxie à la naissance diminué et une augmentation des pH veineux et artériels étaient significativement associés ($p < 0,05$) à l'apparition de lésions compatibles avec une atteinte cérébrale à *Bacillus cereus* à l'imagerie (*tableau 4*).

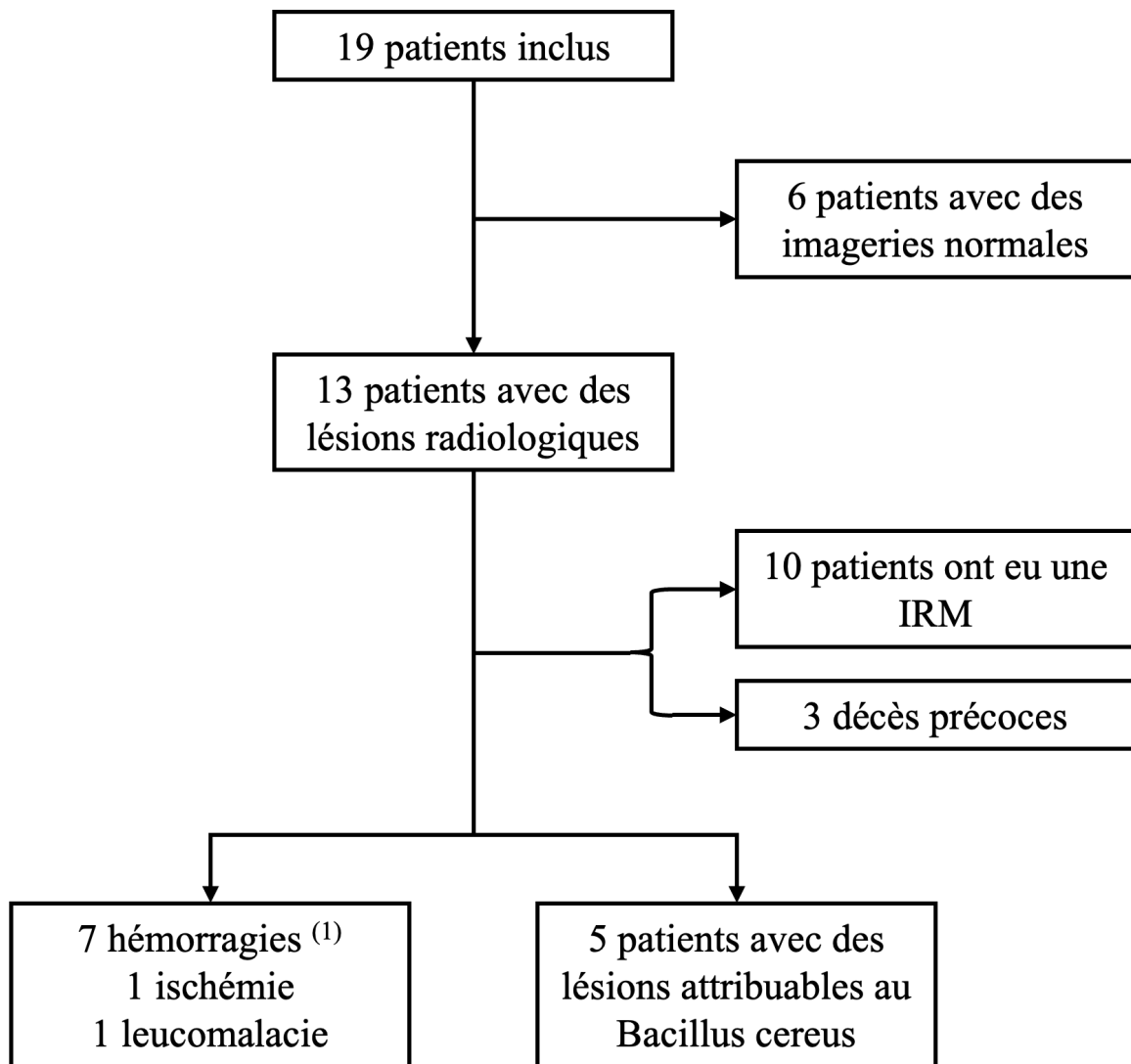


Figure 1 - Organigramme

⁽¹⁾ : Un patient présentait à la fois une hémorragie et une atteinte compatible avec une infection cérébrale à *Bacillus cereus*.

	Total (n = 19)
Sexe féminin (%)	12 (63)
Terme de naissance	30.0 [28.5, 31.5]
Poids (en g)	1150.0 [860.0, 1350.0]
Taille (en cm)	38.0 [35.0, 39.0]
Apgar total	27.5 [23.0, 37.5]
Apgar à 1 min	6.0 [3.0, 9.0]
Apgar à 3 min	6.0 [5.0, 9.0]
Apgar à 5 min	7.5 [7.0, 10.0]
Apgar à 10 min	9.0 [7.0, 10.0]
pH artériel au cordon à la naissance	7.2 [7.2, 7.3]
pH veineux au cordon à la naissance	7.3 [7.3, 7.4]
Asphyxie à la naissance (%)	15 (79)
Age lors de l'hémoculture positive (en jours)	11.0 [5.0, 32.0]
Age corrigé lors de l'hémoculture positive (en SA)	32.0 [31.0, 36.0]
Délai de positivité de l'hémoculture (en heures)	7.0 [7.0, 8.0]
Germe (en %)	
Bacillus cereus	12 (63)
Bacillus cereus group	6 (32)
Bacillus cereus sp	1 (5)
Méningite à la ponction lombaire (%) ⁽¹⁾	12 (63)
CRP maximale en mg/L	66.0 [36.5, 113.0]
Nombre d'ETF	64
Nombre d'ETF anormales (en % du nombre total d'ETF)	41 (64)
Nombre IRM	19
Nombre d'IRM anormales (en % du nombre total d'IRM)	10 (53)
Âge lors du début des symptômes (en jours)	10.0 [6.0, 34.0]
Âge corrigé lors du début des symptômes (en SA)	33.0 [31.0, 36.0]

Tableau 1 - Description de la population

Toutes les valeurs sont exprimées sous la forme médiane (écart interquartile) sauf mention contraire

⁽¹⁾ : Une ponction lombaire non faite dans le groupe

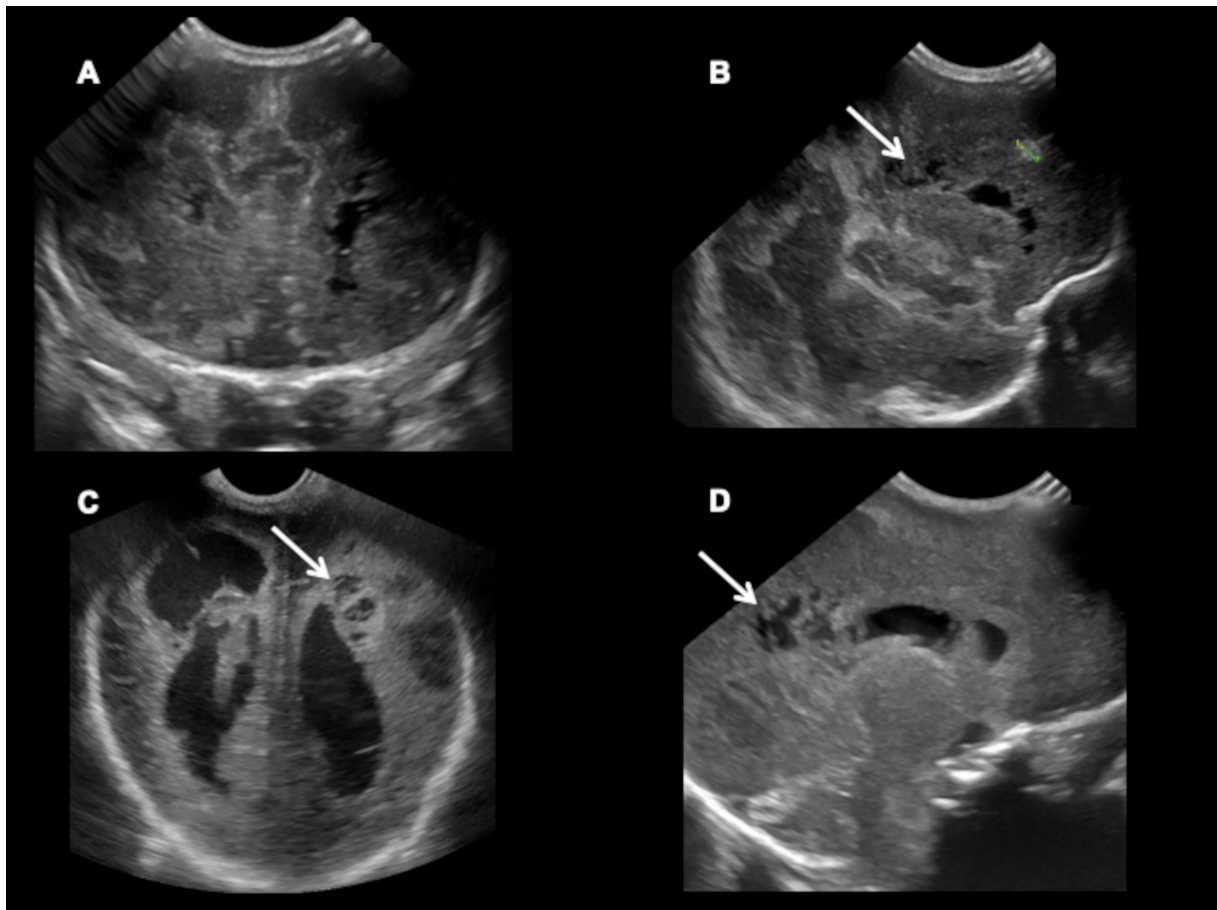


Figure 2 - « Lacérations en pattes d'ours » à l'échographie sur des coupes frontales (*A et C*) et sagittales (*B et D*) chez deux patients différents (*flèches blanches*)

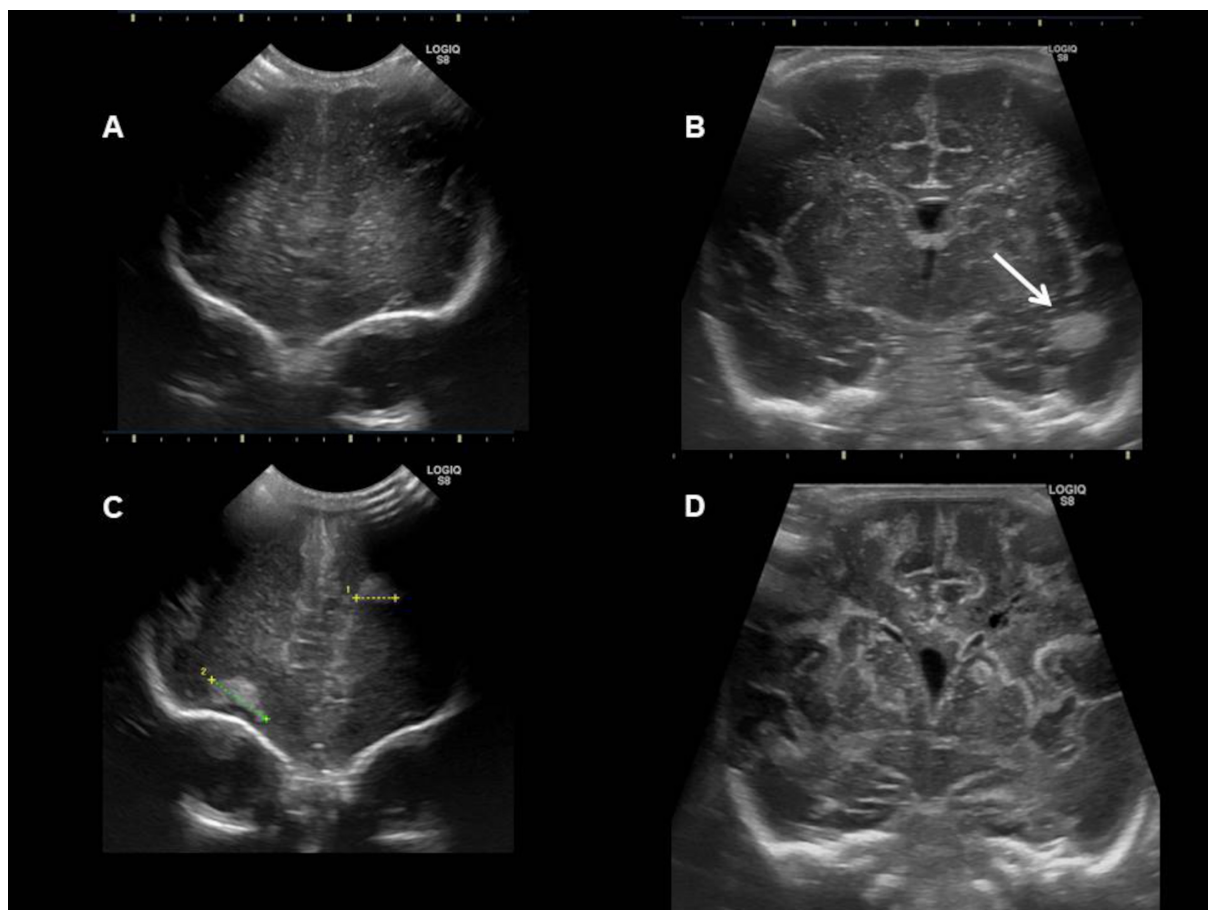


Figure 3 - Aspect à l'échographie d'une infection à *Bacillus cereus* chez un nouveau-né, de sexe féminin, prématuré à 34 semaines

Image A : Parenchyme cérébral normal en vue frontale passant par les orbites au 3^e jour de vie.

Image B : Image hyperéchogène nodulaire arrondie dans la région temporale gauche (*flèche blanche*) au 3^e jour de vie.

Image C : Apparition de lésions hyperéchogènes nodulaires dans la substance blanche frontale droite et paramédiane gauche sur la même vue frontale au 4^e jour de vie.

Image D : Apparition de multiples lésions hyperéchogènes dans la substance blanche sous-corticale avec un signe de « lacérations en patte d'ours » de la substance blanche adjacente à la corne frontale du ventricule latéral gauche au 4^e jour de vie.

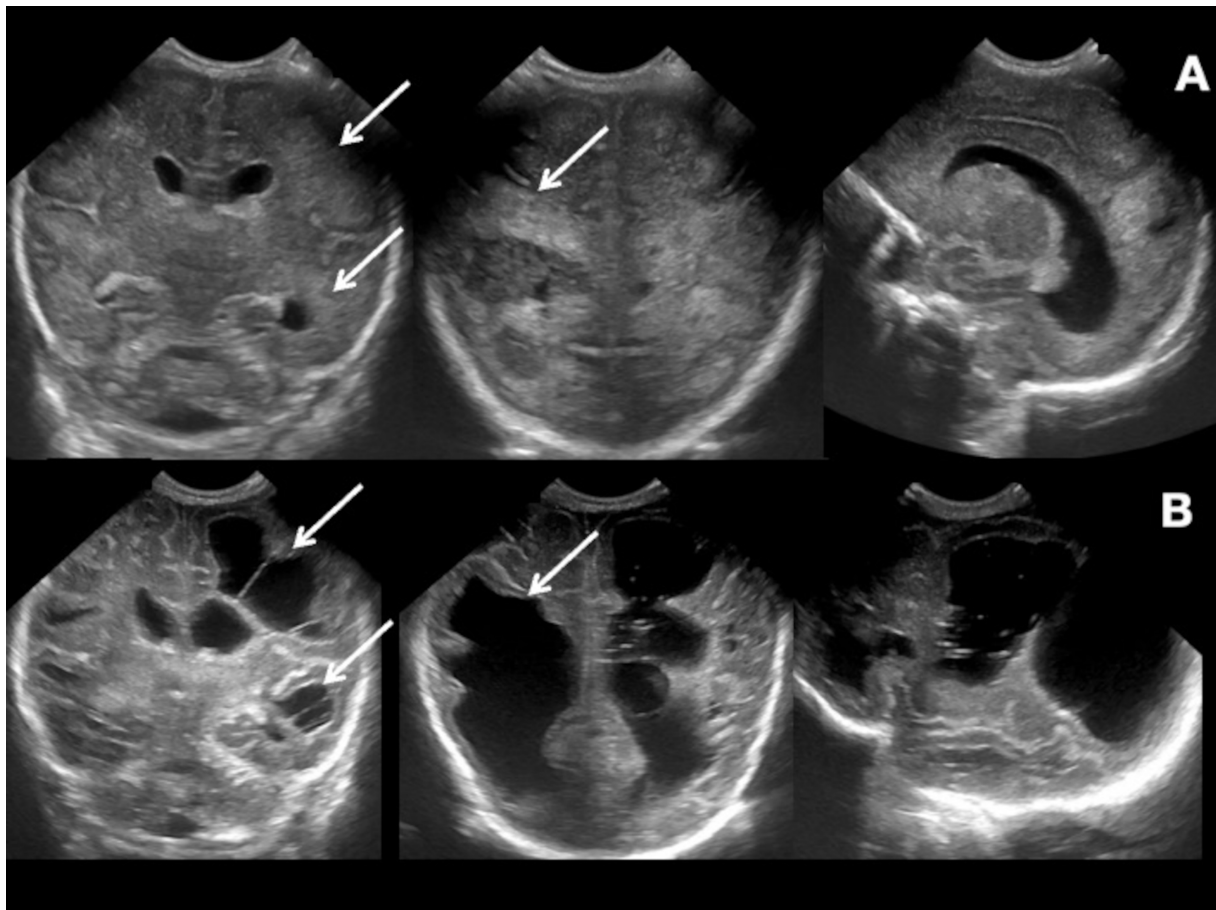


Figure 4 - Évolution rapide de l'atteinte à *Bacillus cereus* chez un nouveau-né de sexe masculin, né à 29 SA, avec une hémoculture positive à 10 jours de vie

Ligne A : Échographie transfontanellaire réalisée le lendemain de la positivité de l'hémoculture

Ligne B : Échographie transfontanellaire réalisée un mois après l'hémoculture positive montrant des cavités porencéphaliques, communiquant avec le système ventriculaire.

Plages hyperéchogènes	
Topographie	Doppler
- Multiples - Bilatérales - Asymétriques - Plurilobaires (plutôt frontal et pariétal) - A distance du système ventriculaire - Respect du ruban cortical - Pas d'atteinte sous tentorielle	- Pas de modification des index de résistance - Pas de vascularisation visible
Cinétique	Evolution
- Asynchrones - Très rapidement extensives	- Extension rapide - Apparition de lacérations ané/hypoéchogènes rapidement extensives « en patte d'ours » - Liquéfaction avec la formation de cavités porencéphaliques communiquant avec le système ventriculaire

Tableau 2 - Résumé de l'atteinte échographique

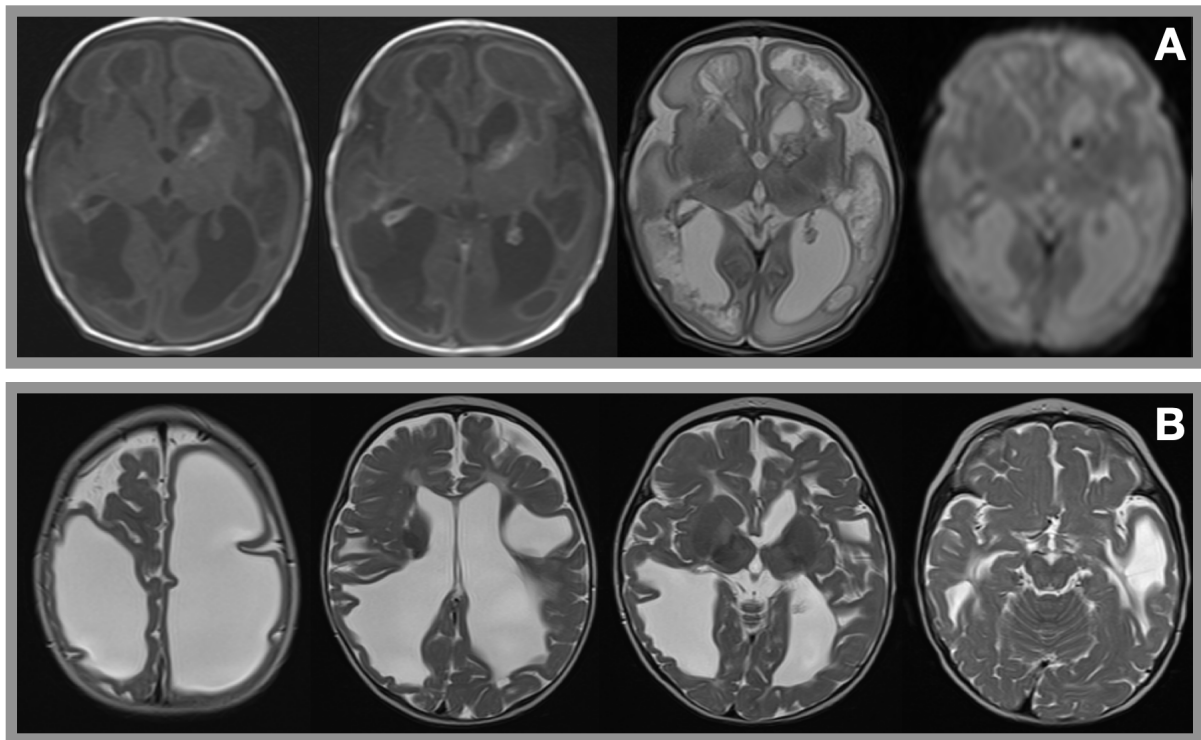


Figure 5 - Aspect à l'IRM de l'atteinte cérébrale à *Bacillus cereus* chez un nouveau-né avec une hémoculture positive à 10 jours de vie

Ligne A : IRM réalisée 8 jours après l'hémoculture positive. De gauche à droite : vue axiale T1 Spin Echo, T1 Spin Echo après injection d'acide gadotérique, T2 TSE, diffusion. Lésions hétérogènes de la substance blanche sus-tentorielle avec rehaussement périphérique.

Ligne B : IRM réalisée un an après l'hémoculture positive. Les lésions de la substance blanche sus-tentorielle ont entraîné une destruction parenchymateuse étendue avec formation de cavités porencéphaliques.

	Groupe survie (n = 15)	Groupe décès (n = 4)	p
Sexe féminin (%)	9 (60)	3 (75)	1.000
Terme de naissance	31.0 [28.0, 32.0]	30.0 [29.0, 31.0]	0.724
Poids (en g)	1150.0 [885.0, 1350.0]	1025.0 [817.5, 1290.0]	0.548
Taille (en cm)	38.0 [35.0, 39.0]	37.0 [34.0, 39.2]	0.879
Apgar total	27.0 [22.0, 37.0]	36.0 [31.0, 38.0]	0.311
Apgar à 1 min	5.0 [3.0, 8.0]	9.0 [7.0, 10]	0.137
Apgar à 3 min	6.0 [5.0, 7.0]	9.0 [7.0, 10]	0.249
Apgar à 5 min	7.0 [7.0, 10.0]	9.0 [8.0, 10]	0.498
Apgar à 10 min	9.0 [7.0, 10.0]	9.0 [8.0, 10]	0.947
pH artériel au cordon à la naissance	7.2 [7.2, 7.3]	7.3 [7.3, 7.3]	0.030
pH veineux au cordon à la naissance	7.3 [7.3, 7.4]	7.4 [7.4, 7.4]	0.205
Asphyxie à la naissance (%)	12 (80)	3 (75)	1.000
Age lors de l'hémoculture positive (en jours)	8.5 [5.0, 32.0]	13.5 [10.0, 24.0]	0.749
Age corrigé lors de l'hémoculture positive (en SA)	32.0 [31.0, 35.0]	33.5 [31.0, 36.0]	0.880
Délai de positivité de l'hémoculture (en heures)	7.0 [7.0, 8.0]	9.0 [7.0, 13.5]	0.196
Germe (en %)			1.000
Bacillus cereus	9 (60)	3 (75)	
Bacillus cereus group	5 (33)	1 (25)	
Bacillus cereus sp	1 (7)	0 (0)	
Méningite à la ponction lombaire (%)	9 (60)	3 (75)	1.000
CRP maximale en mg/L	66.0 [30.5, 97.0]	132.3 [38.8, 241.5]	0.424
Age lors du début des symptômes en jours	9.0 [6.0, 34.0]	11.0 [7.0, 13.0]	0.458
Terme corrigé lors du début des symptômes semaine	33.0 [32.0, 36.0]	32.0 [30.0, 34.0]	0.309

Tableau 3 - Association des différentes variables avec la survenue du décès, selon le test de Wilcoxon ou test exact de Fisher

Toutes les valeurs sont exprimées sous la forme médiane (écart interquartile) sauf mention contraire.

	Pas d'atteinte cérébrale du <i>Bacillus</i> (n = 14)	Atteinte cérébrale <i>Bacillus</i> (n = 5)	p
Sexe féminin (%)	9 (64)	3 (60)	1.000
Terme de naissance	30.5 [28.0, 32.0]	30.0 [30.0, 31.0]	0.709
Poids (en g)	1045.0 [855.0, 1294.0]	1200.0 [1060.0, 1380.0]	0.578
Taille (en cm)	37.5 [33.5, 39.0]	39.0 [38.0, 39.0]	0.241
Apgar total	26.0 [22.0, 29.0]	40.0 [36.0, 40.0]	0.020
Apgar à 1 min	5.0 [3.0, 7.0]	10.0 [9.0, 10.0]	0.006
Apgar à 3 min	6.0 [5.0, 7.0]	10.0 [9.0, 10.0]	0.019
Apgar à 5 min	7.0 [7.0, 8.0]	10.0 [9.0, 10.0]	0.073
Apgar à 10 min	8.5 [7.0, 10.0]	10.0 [9.0, 10.0]	0.295
pH artériel au cordon à la naissance	7.2 [7.2, 7.3]	7.3 [7.3, 7.3]	0.022
pH veineux au cordon à la naissance	7.3 [7.3, 7.4]	7.4 [7.4, 7.4]	0.019
Asphyxie à la naissance (%)	13 (93)	2 (40)	0.037
Age lors de l'hémoculture positive (en jours)	10.5 [5.0, 33.0]	11.5 [8.0, 24.0]	0.831
Age corrigé lors de l'hémoculture positive (en SA)	32.5 [31.0, 36.0]	32.0 [32.0, 35.0]	0.709
Délai de positivité de l'hémoculture (en heures)	7.5 [7.0, 8.0]	7.0 [7.0, 7.0]	0.584
Germe (en %)			0.716
<i>Bacillus cereus</i>	8 (57)	4 (80)	
<i>Bacillus cereus</i> group	5 (36)	1 (20)	
<i>Bacillus cereus</i> sp	1 (7)	0 (0)	
Méningite à la ponction lombaire (%)	9 (64)	3 (60)	1.000
CRP maximale en mg/L	60.5 [34.8, 81.2]	111.0 [41.0, 223.7]	0.459
Age lors du début des symptômes en jours	18.0 [5.0, 34.0]	7.5 [5.0, 10.0]	0.248
Terme corrigé lors du début des symptômes semaine	33.5 [32.0, 36.0]	32.0 [32.0, 33.0]	0.360

Tableau 4 - Association des différentes variables avec l'apparition de lésions cérébrales attribuables à l'infection à *Bacillus cereus*, selon le test de Wilcoxon ou test exact de Fisher

Toutes les valeurs sont exprimées sous la forme médiane (écart interquartile) sauf mention contraire.

IV - Discussion

4.1 Forces et causalité

Notre étude a permis de mettre en évidence un pattern radiologique, sur les examens d'échographie et de remnographie, de l'infection cérébrale à *Bacillus cereus* à la phase aiguë tout en confirmant l'aspect de l'évolution des lésions à la phase chronique. C'est la première étude s'intéressant principalement à l'aspect en imagerie disponible dans la littérature depuis près de 20 ans et la première s'intéressant à son aspect à la phase aiguë avec un grand nombre de cas.

En effet, l'étude comporte un nombre limité de patients en valeur absolue, dix-neuf dont cinq avec des lésions d'infection cérébrale à *Bacillus cereus* à l'imagerie, mais important en valeur relative lorsqu'on le compare aux autres études publiées. On dénombre 21 cas dans la littérature d'infection cérébrale à *Bacillus cereus* chez les enfants de moins de 1 an entre 1970 et 2022 répartis entre 16 études différentes sans documentation radiologique systématique (4)(13)(15)(16)(17)(18)(19). Une autre étude publiée en 2023 (14) comprenait huit patients avec un sepsis à *Bacillus cereus* dont cinq avec une imagerie cérébrale anormale (quatre hémorragies intracrâniennes et leucomalacie, un avec un rehaussement méningé).

Elle présente des critères d'inclusion larges et peu de critères d'exclusion, permettant de minimiser le biais de sélection et d'améliorer la validité externe de l'étude.

Cinq patients avec un prélèvement positif à *Bacillus cereus* (une PCR nasale, quatre cultures sur cathéter central) sans hémoculture positive à *Bacillus cereus* n'ont pas été inclus, mais aucun ne présentait d'anomalies sur les différentes modalités d'imagerie.

Seize de nos patients, dont quatre avec une atteinte à l'imagerie compatible avec une infection à *Bacillus cereus*, ont eu une échographie transfontanellaire avant l'hémoculture positive permettant d'utiliser les antécédents du patient pour une comparaison intrapersonnelle. La temporalité de l'association entre l'apparition des lésions et la positivité de l'hémoculture est un critère indispensable pour envisager une relation de causalité selon les critères de Hill (1965).

On retrouve également une reproductibilité des résultats avec une cohérence externe avec les autres études de la littérature notamment concernant l'aspect à l'échographie (4)(10)

(11)(13) et à l'IRM cérébrale (4)(11)(14)(20) dans des populations à la fois similaires et différentes.

L'atteinte radiologique peut être expliquée par des mécanismes biologiques, renforçant de ce fait la cohérence et la plausibilité biologique de l'association entre l'infection et les images décrites. En effet, le *Bacillus cereus* sécrète de nombreuses toxines dont des métalloprotéases (21) et la phospholipase C (22), capables *in vitro* d'hydrolyser les phospholipides, les phosphatidylcholines de la myéline de cerveau de bovin. Cette atteinte myélinique permettrait d'expliquer l'atteinte préférentielle de la substance blanche et l'épargne corticale.

Aucune relation dose-effet n'a été mise en évidence entre le temps de pousse de l'hémoculture et l'apparition d'anomalies à l'imagerie.

4.2 Limites de l'étude

Une des limites de notre étude est son aspect rétrospectif, notamment avec la relecture *a posteriori* des images. Il est cependant difficilement évitable en raison du faible nombre de cas disponibles.

Le caractère monocentrique est également une limite en diminuant la validité externe de l'étude.

Enfin, la cause des décès reste difficile à interpréter. Sur les 4 patients décédés, deux présentaient de lourdes comorbidités à la naissance.

4.3 Facteurs prédictifs d'évolution vers une imagerie anormale

Un score APGAR diminué à la naissance, une acidification du pH sanguin sur cordon ombilical et un taux plus élevé d'asphyxie à la naissance étaient significativement corrélés à l'absence d'apparition de lésions évocatrices d'atteinte cérébrale à *Bacillus cereus* à l'imagerie.

Le score APGAR diminué dans le groupe sans lésion s'explique par le taux plus important d'asphyxie à la naissance étant donné que l'activité respiratoire est un des cinq critères évalués dans ce score. L'acidification du pH artériel et veineux sur cordon ombilical en salle de naissance découle également du taux d'asphyxie plus important. En effet, on peut supposer qu'elle entraîne une augmentation transitoire de la pCO₂ et par conséquent une acidose respiratoire non compensée. Ces deux différences statistiquement significatives découleraient donc de la différence du taux d'asphyxie à la naissance. Ce dernier aurait pu être un facteur

confondant s'il avait été plus élevé dans le groupe avec une atteinte cérébrale à *Bacillus cereus* à l'imagerie étant donné qu'il est un diagnostic différentiel. Cette différence ne pose pas de problème pour l'analyse de nos résultats principaux dans ce contexte.

4.4 Diagnostics différentiels

L'atteinte asymétrique, non forcément bilatérale, sans atteinte tronculaire, permet d'écarter une mitochondropathie (23). De plus, l'aspect normal du parenchyme cérébral sur les premières échographies réalisées après la naissance et la cinétique d'évolution rapide des lésions sur les différentes imageries de l'étude plaident en défaveur de la leucomalacie.

Une destruction de la substance blanche causée par une thrombose veineuse est également peu probable devant l'absence de signe de thrombose sur les échographies et les IRM cérébrales.

V - Conclusion

Notre étude a permis de mettre en évidence un pattern radiologique sur les différents examens d'imagerie pour l'infection cérébrale à *Bacillus cereus*. Elle vient tout d'abord confirmer les conclusions des précédents travaux scientifiques avec la visualisation d'une atteinte multiple, bilatérale, asymétrique, de la substance blanche sous-corticale, qui évoluera rapidement vers la liquéfaction et la formation de cavités porencéphaliques. Mais le principal apport de cette étude réside dans la mise en évidence d'un signe échographique de l'infection au stade précoce, l'aspect de « lacérations en patte d'ours » ou « *bear scratch sign* », qui permet d'évoquer une atteinte cérébrale à *Bacillus cereus* avant l'identification du germe par l'hémoculture afin d'adapter l'antibiothérapie le plus rapidement possible et d'améliorer le pronostic du patient.

Bien que les résultats des analyses secondaires n'aient pas mis en évidence de facteurs associés à l'apparition de lésions sur les différentes modalités d'imagerie ou au décès, il serait intéressant pour une future étude d'identifier les différentes souches de *Bacillus cereus*, leur virulence, et celles qui sont les plus associées à l'apparition de lésions à l'imagerie ou à la survenue du décès.

Bibliographie

1. Bottone EJ. *Bacillus cereus*, a volatile human pathogen. Clin Microbiol Rev. avr 2010;23(2):382-98.
2. Dabscheck G, Silverman L, Ullrich NJ. *Bacillus cereus* Cerebral Abscess During Induction Chemotherapy for Childhood Acute Leukemia. J Pediatr Hematol Oncol. oct 2015;37(7):568-9.
3. Samarasekara H, Janto C, Dasireddy V, Polkinghorne A, Branley J. *Bacillus cereus* bacteraemia complicated by a brain abscess in a pre-term neonate. Access Microbiol. 2020;2(2):acmi000080.
4. Tsai AL, Hsieh YC, Chen CJ, Huang KY, Chiu CH, Kuo CY, et al. Investigation of a cluster of *Bacillus cereus* bacteremia in neonatal care units. J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi. juin 2022;55(3):494-502.
5. Bar-Meir M, Kashat L, Zeevi DA, Well YW, Assous MV. A Cluster of *Bacillus cereus* Infections in the Neonatal Intensive Care Unit: Epidemiologic and Whole-genome Sequencing Analysis. Pediatr Infect Dis J. nov 2019;38(11):e301.
6. Lotte R, Chevalier A, Boyer L, Ruimy R. *Bacillus cereus* Invasive Infections in Preterm Neonates: an Up-to-Date Review of the Literature. Clin Microbiol Rev. 20 avr 2022;35(2):e0008821.
7. Kotiranta A, Haapasalo M, Kari K, Kerosuo E, Olsen I, Sorsa T, et al. Surface structure, hydrophobicity, phagocytosis, and adherence to matrix proteins of *Bacillus cereus* cells with and without the crystalline surface protein layer. Infect Immun. oct 1998;66(10):4895-902.
8. Ryu JH, Beuchat LR. Biofilm Formation and Sporulation by *Bacillus cereus* on a Stainless Steel Surface and Subsequent Resistance of Vegetative Cells and Spores to Chlorine, Chlorine Dioxide, and a Peroxyacetic Acid-Based Sanitizer. J Food Prot. 1 déc 2005;68(12):2614-22.
9. Bidet P, Mariani-Kurkdjian P, Bonacorsi S. Méningites néonatales. Rev Francoph Lab. mars 2015;2015(470):55-63.
10. Chu WP, Que TL, Lee WK, Wong SN. Meningoencephalitis caused by *Bacillus cereus* in a neonate. Hong Kong Med J Xianggang Yi Xue Za Zhi. mars 2001;7(1):89-92.
11. Jenson HB, Levy SR, Duncan C, McIntosh S. Treatment of multiple brain abscesses caused by *Bacillus cereus*. Pediatr Infect Dis J. nov 1989;8(11):795.
12. Lequin MH, Vermeulen JR, van Elburg RM, Barkhof F, Kornelisse RF, Swarte R, et al. *Bacillus cereus* meningoencephalitis in preterm infants: neuroimaging characteristics. AJNR Am J Neuroradiol. sept 2005;26(8):2137-43.
13. Lotte R, Hérisse AL, Berrouane Y, Lotte L, Casagrande F, Landraud L, et al. Virulence Analysis of *Bacillus cereus* Isolated after Death of Preterm Neonates, Nice, France, 2013. Emerg Infect Dis. mai 2017;23(5):845-8.
14. Li N, Shen Y, Gong X, Hong W, Li J, Zhang H. Clinical features, management, and prognosis of *Bacillus cereus* sepsis in premature neonates. Medicine (Baltimore). 14 juill 2023;102(28):e34261.
15. Worapongsatitaya PT, Pupaibool J. *Bacillus cereus* meningoencephalitis in an immunocompetent patient. IDCases. 1 janv 2022;29:e01577.
16. Rollán-Martínez Herrera M, González-Urdiales P, Zubizarreta-Zamalloa A,

- Rodríguez-Merino E, Martínez-Dubarbíe F. Central nervous system infection by *Bacillus cereus*: a case report and literature review. *Rev Neurol*. 16 oct 2022;75(8):239-45.
17. Tokieda K, Morikawa Y, Maeyama K, Mori K, Ikeda K. Clinical manifestations of *Bacillus cereus* meningitis in newborn infants. *J Paediatr Child Health*. 1999;35(6):582-4.
 18. Weisse ME, Bass JW, Jarrett RV, Vincent JM. Nonanthrax *Bacillus* infections of the central nervous system. *Pediatr Infect Dis J*. mars 1991;10(3):243.
 19. Horii T, Tamai K, Notake S, Yanagisawa H. *Bacillus cereus* Bloodstream Infection in a Preterm Neonate Complicated by Late Meningitis. *Case Rep Infect Dis*. 2012;2012:358789.
 20. Drazin D, Lehman D, Danielpour M. Successful surgical drainage and aggressive medical therapy in a preterm neonate with *Bacillus cereus* meningitis. *Pediatr Neurosurg*. 2010;46(6):466-71.
 21. Guillemet E, Cadot C, Tran SL, Guinebretière MH, Lereclus D, Ramarao N. The InhA Metalloproteases of *Bacillus cereus* Contribute Concomitantly to Virulence. *J Bacteriol*. janv 2010;192(1):286-94.
 22. Gwarsha K, Rumsby MG, Little C. Action of phospholipase C (*Bacillus cereus*) on isolated myelin sheath preparations. *Neurochem Int*. 1984;6(2):199-206.
 23. Gire C, Girard N, Nicaise C, Einaudi MA, Montfort MF, Dejode JM. Clinical features and neuroradiological findings of mitochondrial pathology in six neonates. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. nov 2002;18(11):621-8.

Tableaux et figures

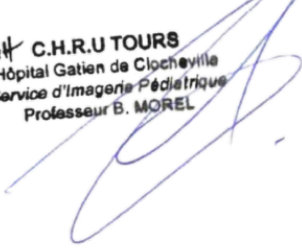
Figures :

Figure 1 - Organigramme	25
Figure 2 - « Lacérations en pattes d'ours » à l'échographie sur des coupes frontales et sagittales chez deux patients différents.....	27
Figure 3 - Aspect à l'échographie d'une infection à <i>Bacillus cereus</i> chez un nouveau-né, de sexe féminin, prématurée à 34 semaines	28
Figure 4 - Évolution rapide de l'atteinte à <i>Bacillus cereus</i> chez un nouveau-né de sexe masculin, né à 29 SA	29
Figure 5 - Aspect à l'IRM de l'atteinte cérébrale à <i>Bacillus cereus</i> chez un nouveau-né avec une hémoculture positive à 10 jours de vie	31

Tableaux :

Tableau 1 - Description de la population.....	26
Tableau 2 - Résumé de l'atteinte échographique	30
Tableau 3 - Association des différentes variables avec la survenue du décès, selon le test de Wilcoxon ou test exact de Fisher	32
Tableau 4 - Association des différentes variables avec l'apparition de lésions cérébrales attribuables à l'infection à <i>Bacillus cereus</i> , selon le test de Wilcoxon ou test exact de Fisher.....	33

Vu, le Directeur de Thèse


C.H.R.U TOURS
Hôpital Gatiien de Clocheville
Service d'Imagerie Pédiatrique
Professeur B. MOREL

Vu, le Doyen

De la Faculté de Médecine de
Tours Tours, le

FEFERMAN Benjamin

43 pages – 4 tableaux – 5 figures

Diagnostic précoce de l'infection cérébrale à *Bacillus cereus* chez le nouveau-né : les résultats de l'imagerie

Résumé :

Introduction : L'infection cérébrale par le *Bacillus cereus* peut entraîner des lésions graves, en particulier chez les nouveau-nés prématurés. Un diagnostic précoce serait très bénéfique. L'objectif de cette étude était de décrire les résultats de l'atteinte précoce à l'imagerie.

Matériel & Méthodes : Nous avons inclus tous les nouveau-nés avec une hémoculture positive à *Bacillus cereus* et une échographie transfontanellaire entre 2012 et 2022 au CHU de Tours. Les imageries ont été évaluées par un radiologue junior et un radiologue senior pour différencier les hémorragies, les leucomalacies et les lésions attribuées au *Bacillus cereus*.

Résultats : Dix-neuf patients ont été inclus (12 filles, 7 garçons), dont 18 étaient prématurés. Quatre patients n'ont pas survécu. Six patients avaient une échographie et une IRM cérébrale normales tandis que les treize autres patients présentaient des lésions détectées par l'échographie : sept hémorragies, un cas de leucomalacie, une lésion ischémique focale et cinq lésions attribuées à *Bacillus cereus*. Ces dernières apparaissent sous forme de tâches hyperéchogènes de la substance blanche sous-corticale, multiples, irrégulières, bilatérales et asymétriques. Elles étaient étendues, asynchrones et rapidement progressives en quelques jours avec l'apparition secondaire d'une nécrose centrale irrégulière, mal délimitée, donnant un aspect de « *bear scratch sign* », tout en respectant le cortex et les ganglions de la base. On retrouvait un aspect similaire à l'IRM avec une prise de contraste périphérique à la phase aiguë.

Conclusion : La présence de lésions de la substance blanche avec un aspect de « lacérations en pattes d'ours » ou « *bear scratch sign* » évoluant rapidement doit faire suspecter une infection à *Bacillus* des nouveau-nés. L'imagerie joue un rôle crucial dans l'évaluation de la progression de cette pathologie.

Mots clés : Nouveau-né ; *Bacillus cereus* ; Prématurité ; Substance blanche

Jury :

Président du Jury :	Professeur Jean-Philippe COTTIER
<u>Directeur de thèse :</u>	<u>Professeur Baptiste MOREL</u>
Membres du Jury :	Professeur Laurent BRUNEREAU
	Professeur Delphine MITANCHEZ
	Docteur Valentina FERNANDEZ

Date de soutenance : 26 juin 2024