



**HAL**  
open science

# Étude rétrospective multicentrique nationale des aspergilloses cérébrales en France

Alexandra Serris

► **To cite this version:**

Alexandra Serris. Étude rétrospective multicentrique nationale des aspergilloses cérébrales en France. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01777430

**HAL Id: dumas-01777430**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01777430v1>**

Submitted on 24 Apr 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0  
International License

# AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est 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 toute poursuite pénale.

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4*

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10*

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2017

N° 174

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

Étude rétrospective multicentrique nationale  
des aspergilloses cérébrales en France

Présentée et soutenue publiquement  
le 4 octobre 2017

Par

***Alexandra SERRIS***

Née le 29 octobre 1986 à Paris (75)

Dirigée par Mme Le Docteur Fanny Lanternier, MCU-PH

Jury :

M. Le Professeur Olivier Lortholary, PU-PH ..... Président

Mme Le Professeur Florence Ader, PU-PH

M. Le Docteur Florent Morio, MCU-PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

## Remerciements

---

Mes premiers remerciements sont adressés au Pr. Olivier Lortholary, à qui va toute ma gratitude pour la bienveillance avec laquelle il m'a accueillie, dans son service, lors d'un stage qui a été l'un des plus enrichissants et stimulants de mon internat, et pour la générosité avec laquelle il m'a prodigué conseils et encouragements dans le domaine de la recherche. Merci, Monsieur, de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse.

J'adresse aussi mes plus vifs remerciements à ma directrice de thèse, Fanny Lanternier. Je lui suis très reconnaissante de sa constante disponibilité et de la façon dont elle m'a encadrée et aidée avec rigueur et bienveillance tout au long de ce travail qu'elle a ainsi rendu agréable à mener.

Ma reconnaissance va aussi à François Danion, pour ses conseils, l'aide précieuse qu'il m'a apportée dans le domaine des statistiques, et sa relecture attentive même pendant ses vacances.

Merci au Pr Florence Ader et au Dr Florent Morio de me faire l'honneur d'être membres de mon jury de thèse.

Je remercie également tous les membres du comité scientifique qui ont encadré ce projet : le Pr Michel Wolff, le Dr Romain Sonnevile, le Dr Grégory Jouvion, le Pr Stéphane Bretagne, le Dr Olivier Naggara, le Pr Tarek Sharshar, le Pr Raoul Herbrecht. Cette étude n'aurait pas pu voir le jour sans tous les cliniciens et mycologues qui ont répondu à notre appel à observation : je les en remercie.

J'ajoute quelques mots de remerciements particuliers pour celles et ceux qui m'ont accompagnée pendant toutes ces années et fait de mon internat l'une des périodes les plus riches et heureuses de ma vie :

A mes parents et à mon frère pour leur soutien constant et pour m'avoir toujours encouragée à tracer mon chemin.

A Alexis pour son engagement à mes côtés, sa patience et pour m'avoir accompagnée jusqu'à Mayotte pendant la rédaction de cette thèse.

A Aline, Sophie et Richard, pour leur amitié précieuse depuis plus de dix ans ; à Vincent et ses éternels vingt-cinq ans ; à Marion pour sa générosité et son ouverture sur le monde ; à Jean-Marie et Erwan, qui ont guidé mes premiers pas d'interne ; à mes co-internes et amis pour toutes ces heures passées ensemble à l'hôpital et surtout en dehors : Guillaume, Gaëlle, Pauline, Radjiv, Caroline, Liem, Jérémy, Ithar, Anne, Tiphaine.

## Table des matières

---

<b>Introduction</b> .....	3
a. Signes cliniques .....	7
b. Diagnostic mycologique .....	7
c. Imagerie cérébrale .....	9
d. Une forme particulière : la méningite aspergillaire .....	10
<b>Matériels et Méthodes</b> .....	15
1. Critères d'inclusion .....	15
2. Recueil de données .....	17
3. Définitions .....	18
4. Analyse statistique .....	19
<b>Résultats</b> .....	20
1. Population de l'étude .....	20
2. Caractéristiques cliniques, biologiques et mycologiques au diagnostic .....	22
a. Méthode diagnostique .....	22
b. Caractéristiques cliniques .....	23
c. Caractéristiques biologiques et mycologiques .....	25
d. Atteinte vasculaire cérébrale .....	26
e. Infections associées .....	27
3. Prise en charge thérapeutique .....	29
a. Médicamenteuse .....	29
b. Chirurgicale .....	31
4. Évolution .....	32
a. Suivi .....	32
b. Mortalité .....	32
c. Evolution des marqueurs indirects sous traitement .....	35
<b>Discussion</b> .....	37
<b>Conclusion</b> .....	43
<b>Bibliographie</b> .....	44

## *Liste des tableaux et des figures*

---

<b>Tableau 1.</b> Pathologies sous-jacentes rapportées dans les principales études concernant les aspergilloses cérébrales. ....	5
<b>Tableau 2</b> d’après De Pauw et collaborateurs. Critères diagnostics des infections prouvées à champignons filamenteux selon l’EORTC/MSG. (ref).....	16
<b>Tableau 3</b> d’après De Pauw et collaborateurs. Critères diagnostics des infections probables à champignons filamenteux selon l’EORTC/MSG hors mycose endémique. (ref) .....	17
<b>Tableau 4.</b> Caractéristiques de la population d’étude au diagnostic de l’AC .....	22
<b>Tableau 5.</b> Caractéristiques cliniques, biologiques et mycologiques au diagnostic .....	28
<b>Tableau 6.</b> Pathologies sous-jacentes, marqueurs indirects, complications vasculaires, prise en charge et survie selon de mode d’atteinte cérébrale .....	34
<b>Tableau 7.</b> Mortalité à M3, M12 et aux dernières nouvelles en fonction des pathologies sous-jacentes.....	34
<b>Figure 1.</b> Courbe de survie selon la méthode Kaplan-Meier.....	33
<b>Figure 2.</b> Courbes de survie en fonction du terrain et de la prise en charge.....	35
<b>Figure 3.</b> Evolution de l’antigène galactomannane sérique au cours du suivi chez les 7 patients ayant une antigénémie positive au diagnostic. ....	36

## *Introduction*

---

### **1. Epidémiologie**

L'aspergillose cérébrale (AC) est l'une des localisations les plus sévères de l'aspergillose invasive. Elle survient chez 14 à 42% à des patients atteints d'aspergillose invasive selon des séries rétrospectives (1) mais son incidence augmente jusqu'à 59% dans des études autopsiques (2). Dans l'étude de surveillance des aspergilloses conduite en France entre 2005 et 2007 dans 12 centres, une localisation cérébrale était retrouvée chez 5% des patients ayant une aspergillose invasive (3).

L'AC touche le plus souvent les patients dans un contexte d'immunosuppression profonde (principalement des patients neutropéniques, suivis pour une hémopathie maligne ou greffés) mais un certain nombre de cas ont également été décrits chez des sujets présentant une immunodépression modérée et même chez des patients apparemment immunocompétents (tableau 1). Dans la série de 81 patients rapportée par Schwartz et al. en 2005, 37% des patients avaient bénéficié d'une allogreffe, 18,5% des patients étaient suivis pour une hémopathie maligne non allogreffée (dont 11 leucémies aiguës, 1 syndrome myélodysplasique et 1 lymphome), et 14% d'une transplantation d'organe solide. Sept pour cent des patients présentaient un autre facteur d'immunosuppression acquis tel qu'une prise de corticoïdes (6,2%) ou une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (1,2%); enfin 6,1% des patients avaient une immunodépression innée telle qu'une granulomatose septique chronique (4,9%) ou une agranulocytose congénitale (1,2%) (4). Dans une étude plus récente conduite par Marzolf et al. en 2016 chez 21 patients, 28,6% des patients avaient reçu une transplantation d'organe solide, 9,5% une chimiothérapie pour un

myélome et 9,5% pour une néoplasie non hématologique ; un patient (4,7%) était infecté par le VIH ; 3 patients (14,3%) avaient pour seul facteur de risque la prise de corticoïdes dans un contexte respectivement d'insuffisance rénale dialysée, d'insuffisance hépatique ou pour une maladie de Crohn (5). Il est intéressant de noter que dans ces deux études, aucun facteur d'immunosuppression n'était retrouvé chez 7,4% et 28,6% des patients, respectivement.

La présence d'un diabète est également reconnu comme un facteur de risque d'AC (6). C'est d'ailleurs le facteur de risque prépondérant dans la revue de 123 cas de la littérature publiée par Koukoumpetis et al. en 2012 (7).

L'AC est aussi décrite comme une complication rare de l'infection par le VIH. Dans une revue de la littérature incluant 33 patients avec une AC et infectés par le VIH publiée en 2000, tous les patients présentaient une immunodépression profonde (stade SIDA) associée pour seulement 18% et 33% d'entre eux à une neutropénie ou à la prise de corticoïdes, respectivement (8).

Enfin, certains déficits immunitaires primitifs, notamment la granulomatose septique chronique (responsable défaut de phagocytose par mutation de la NADPH oxydase) représentent un facteur de risque connu d'AC. Un cas d'AC a été rapporté chez un patient présentant une maladie lymphoproliférative liée à l'X en 1999 et un autre chez un patient porteur d'un déficit en CARD9 en 2016 (9,10).



	Ashdow n et al. 1994	DeLone et al. 1999	Antinori et al. 2001	Kourkoumpetis et al. 2012	Schwartz et al. 2005	Marzol et al. 2016
Nombre de patients (+ revue de la littérature)	11	18	1 (+92)	14 (+123)	81	21
Type d'atteinte	abcès	abcès	méningite	abcès	ND	abcès
Hémopathies /allogreffe	27,3%	5,5%/11,1%	10,7%	13,1%/2,4%	18,5%/37%	9,5%/0%
Transplantation d'organe solide	9,1%	66,7%	9,7%	10,2%	14%	28,6%
Tumeur solide sous chimiothérapie	0%	5,5%	0%	0%	0%	9,5%
Diabète	36,4%	0%	7,5%	18,2%	0%	4,7%
Corticoïdes (hors hémopathie ou transplantation)	18,2%	5,5%	8,6%	ND	6,2%	14,3%
VIH	9,1%	0%	5,4%	8,1%	1,2%	4,7%
Déficit immunitaire primitif	0%	5,5%	0%	0%	6,1%	0%
Autre (insuffisance hépatique, rénale, sarcoïdose...)	0%	0%	2,1%	4%	6,2%	0%
Absence de comorbidité	0%	0%	56%	23,6%	7,4%	28,6%

**Tableau 1. Pathologies sous-jacentes rapportées dans les principales études concernant les aspergilloses cérébrales.**

NB : la présence d'une sinusite chronique non traitée par corticoïdes n'était pas retenue comme une comorbidité significative

## 2. Physiopathologie

L'AC peut apparaître à la suite d'une dissémination hématogène à partir de lésions pulmonaires ou sinusiennes (11). L'aspergillose pulmonaire est, elle-même, secondaire à

l'inhalation de spores d'*Aspergillus*, qui peut survenir alors que l'immunodépression est déjà présente, ou bien préexister à celle-ci (phase de colonisation aspergillaire des voies aériennes préalable à la phase d'aspergillose invasive). L'*Aspergillus* peut également atteindre le système nerveux central par contiguïté, à partir d'un foyer de la base du crâne (sinus paranasaux, orbite ou oreille). C'est notamment le mécanisme mis en cause dans la plupart des cas décrits chez des patients présentant une immunodépression modérée, telle qu'un diabète (7,12). On signale enfin des AC d'inoculation, dans les suites d'une procédure médicale invasive ou de l'utilisation de drogues intraveineuses (13). Ce sont les principaux mécanismes présumés d'infection méningée chez les patients immunocompétents (54% et 11,5% respectivement) dans l'étude de Kourkoumpetis et al. (14).

La production d'élastase permet aux hyphes aspergillaires d'atteindre le système nerveux central soit par angio-invasion à partir de la circulation systémique, soit par extension à travers la muqueuse sinusienne (ostéomyélite de la base du crâne, atteinte de la selle turcique puis du sinus caverneux ou des carotides et des nerfs crâniens via les foramen de la base du crâne). Ils obstruent les vaisseaux cérébraux, conduisant à la formation d'infarctus, parfois secondairement hémorragiques. La pénétration du champignon à travers la paroi des vaisseaux vers le parenchyme ischémique provoque une réaction inflammatoire nécrosante. L'apparition d'une vascularite fongique avec la formation d'anévrismes mycotiques par érosion des parois vasculaires est une complication rare mais potentiellement sévère de l'AC (5,15,16). Ces anévrismes peuvent apparaître en quelques jours et se compliquer d'hémorragie sous-arachnoïdienne le plus souvent fatale (17).

### **3. Présentation clinique, mycologique et radiologique**

#### **a. Signes cliniques**

Malgré l'augmentation constante du nombre de cas d'AC ces dernières années parallèlement au développement des traitements immunosuppresseurs, les données concernant les caractéristiques cliniques, mycologiques et radiologiques de l'AC sont encore rares et proviennent principalement de cas isolés rapportés ou de séries rétrospectives concernant de petits nombres de patients. Les manifestations cliniques sont variables et ne semblent présenter aucune spécificité. Dans une étude rétrospective portant sur 14 patients, la fièvre était le symptôme le plus fréquent, présent chez 8 patients sur 14 (57%). Les autres signes étaient un déficit neurologique focal présent chez 5 patients (36%), des crises convulsives chez 4 patients (29%), des troubles de la vigilance ou une confusion chez 3 patients (21%) et des céphalées chez 2 patients (14%) (7). En cas d'immunodépression sévère, les premiers signes neurologiques seraient plus tardifs, essentiellement sous forme de troubles de vigilance et de convulsions tandis que, lorsque le déficit immunitaire est moindre, il existerait plus fréquemment des signes neurologiques focaux et des céphalées (18,19).

#### **b. Diagnostic mycologique**

Le diagnostic de certitude peut être obtenu par la biopsie d'un abcès après repérage stéréotaxique. Cependant, ce geste n'est pas toujours réalisable soit en raison du terrain des patients (pathologie sous-jacente sévère, pancytopenie fréquente), soit de la localisation des abcès (noyaux gris centraux). La ponction lombaire, lorsqu'elle est réalisable, n'est pas toujours contributive, probablement en raison de la faible fréquence de l'atteinte méningée.

La culture de la ponction lombaire est ainsi rarement positive (7). Dans ce contexte, le diagnostic repose souvent sur un faisceau d'arguments et s'appuie sur des méthodes indirectes de détection de l'aspergillus.

La mesure du galactomanane dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) a été étudiée dans 3 études incluant un total de 27 patients ayant une AC prouvée ou probable. Selon Chong et al., l'utilisation d'un seuil de galactomanane compris entre 0,5 et 2 dans le LCR permet le diagnostic d'AC avec une sensibilité, une spécificité, une VPP et une VPN de 88,2%, 96,3%, 93,8% et 92,9%, respectivement (8).

La détection d'ADN aspergillaire dans le LCR par une PCR (polymerase chain reaction) spécifique ou une PCR pan fongique serait plus sensible que la culture et permettrait un diagnostic précoce. Dans une étude chez 5 patients d'hématologie présentant une aspergillose cérébrale prouvée, la PCR dans le LCR était positive chez tous les patients tandis que la culture était négative (20). Une autre étude plus récente concernant également des patients ayant une hémopathie maligne rapportait une PCR positive au diagnostic chez 6 patients sur 6, la PCR étant la seule documentation microbiologique obtenue à partir du LCR pour 5 d'entre eux. Pour 3 patients, l'analyse de ponctions lombaires successives montrait une corrélation positive entre les résultats de la PCR au cours du suivi et l'amélioration clinique des patients, reflétant probablement la diminution de la charge fongique sous traitement (21). Cependant le manque de standardisation des techniques de PCR et le faible nombre des patients inclus dans ces études ne permettent pas d'en évaluer la sensibilité ni la spécificité.

Le  $\beta$ -D-glucane, bien que non spécifique de l'aspergillose, pourrait se révéler être un marqueur utile dans le LCR pour le diagnostic d'AC (22). Dans un article concernant 2 cas de sinusite et

d'otite aspergillaires chroniques avec extension méningée, le  $\beta$ -D-glucane était positif dans le sérum et dans le LCR, contrairement à l'antigène galactomannane (23).

Comme dans les autres formes d'AI, *Aspergillus fumigatus* est l'espèce la plus fréquemment en cause (88% des espèces identifiées dans l'étude de Schwartz et al.), les autres espèces décrites étant *A. nidulans* (10%), *A. terreus* (6%) et *A. flavus* (4%) (4).

### **c. Imagerie cérébrale**

Concernant l'imagerie, différents patterns radiologiques ont été décrits parfois corrélés à l'ancienneté de la lésion et au statut immunologique du patient. Dans une étude rétrospective de 18 cas d'aspergillose cérébrale, dont 17 prouvés histologiquement, avec revue systématique des différentes imageries par 2 neuro-radiologistes, les auteurs soulignent la fréquence de l'atteinte des noyaux gris centraux ou du thalamus (72 % des patients) et du corps calleux (39 %), des lésions hémorragiques (44%) et une progression des lésions chez les 11 patients pour qui on disposait de clichés évolutifs (il s'agissait d'une évaluation très précoce car les intervalles entre les clichés étaient de 2 à 10 jours) (9). Dans une étude plus récente de 21 patients, Marzolf et al. distinguent deux patterns radiologiques qu'ils rattachent au statut immunitaire des patients : d'un côté, les atteintes cérébrales par extension à partir des cavités sinusiennes concernant des patients principalement peu ou pas immunodéprimés, caractérisées par la présence d'abcès polylobés avec prise de contraste périphérique associée à un œdème parenchymateux et une inflammation des structures adjacentes (sinus, dure mère, os) avec parfois des images d'empyème sous dural ; de l'autre côté, les atteintes cérébrales par dissémination hématogène concernant principalement des patients très immunodéprimés, caractérisées par des lésions situées à la jonction cortico-médullaire, dans

la substance blanche et les noyaux profonds, le thalamus et le corps calleux. Contrairement à des données issues d'études plus anciennes, dans cette série, la prise de contraste était fréquente (61 % des lésions) et ne semblait pas être liée au degré d'immunosuppression sous-jacente ou à un pronostic plus péjoratif. Enfin, la séquence diffusion semblait être la plus sensible pour la détection précoce de l'AC (5).

Dans cette même étude, les complications vasculaires différaient également selon le mécanisme de l'atteinte cérébrale : en cas de dissémination par contiguïté à partir des sinus, les anévrismes étaient sacculaires et touchaient préférentiellement la partie proximale des artères, tandis qu'en cas de dissémination hémotogène ils étaient plutôt fusiformes et distaux.

Peu d'études ont documenté l'évolution des lésions sous traitement. Dans l'étude de Marzolf et al., l'hypersignal en diffusion persistait environ 6 mois pour la majorité des lésions (5).

#### **d. Une forme particulière : la méningite aspergillaire**

Il s'agit d'une atteinte cérébrale rare qui touche autant les patients immunocompétents qu'immunodéprimés. Antinori et al. ont réalisé en 2012 une revue systématique de tous les cas de méningite aspergillaire publiés depuis 1973. Parmi les 93 patients identifiés, 56% ne présentaient aucune immunosuppression connue ; l'AC résultait d'une extension de contiguïté à partir d'un foyer ORL chez 11% d'entre eux, d'une inoculation iatrogène lors d'une anesthésie péridurale (25%), d'une intervention de neurochirurgie (25%) ou d'une injection épidurale de corticoïdes (1 patient). Chez les autres patients, les facteurs de risque identifiés étaient l'usage de drogue intra veineuse (11%), la grossesse, une consommation d'alcool excessive, une endocardite fongique et une noyade. Les pathologies retrouvées chez les 41

patients considérés comme immunodéprimés étaient les suivantes : pathologie hématologique maligne sous chimiothérapie (10 patients), transplantation d'organe solide (9 patients), diabète (7 patients), infection par le VIH (5 patients), pathologie auto-immune traitée par corticoïdes (3 patients), BPCO traitée par corticoïdes (5 patients), maladie de Cushing (1 patient) et sarcoïdose (1 patient). Trois tableaux cliniques pouvaient être distingués : une méningite aiguë (49% des patients à l'issue souvent fatale), subaiguë (16% des patients, de meilleur pronostic) et une méningo-encéphalite (24% des patients). Une évolution aiguë était principalement observée chez des patient immunodéprimés ou qui présentaient une AC à la suite d'une inoculation directe tandis qu'une évolution subaiguë était la présentation clinique la plus fréquente chez les patients immunocompétents, usagers de drogues intra veineuses ou diabétiques. La culture du LCR était positive dans 31% des cas et l'antigène galactomannane dans le LCR dans 87% des cas (et chez 100% des patients immunodéprimés testés). La mortalité globale était de 72% (14).

#### **4. Prise en charge**

La mortalité de l'AC reste très élevée, variant entre 60 et 100% selon l'ancienneté des études et l'immunosuppression sous-jacente (4,7). Le voriconazole est devenu l'antifongique de première intention dans le traitement de l'aspergillose invasive, suite à un essai randomisé multicentrique, publié en 2002, montrant la supériorité du voriconazole en comparaison à l'amphotéricine B désoxycholate chez 277 patients ayant une aspergillose invasive en terme de réponse clinique (favorable dans 53 % des cas dans le groupe voriconazole contre 32 % dans le groupe amphotéricine B), de tolérance et de survie (à 12 semaines : 71 % contre 60%) (24). Plus récemment, dans un essai de phase 3 publié en 2016, l'isavuconazole est apparu

comme non-inférieur au voriconazole dans le traitement des infections fongiques invasives avec un meilleur profil de tolérance (25). Si le voriconazole reste la seule molécule recommandée en 1<sup>ère</sup> intention selon les recommandations de l'IDSA de 2016 pour le traitement de l'AC, les recommandations de l'ECIL-6, parues en mars 2017, placent désormais l'isavuconazole au même rang que le voriconazole pour le traitement de première intention de l'AI sans précision quant à la localisation de l'aspergillose (grade A1), devant l'amphotéricine B liposomale (grade B1) et la caspofungine (grade CII) (26,27). Du fait de sa toxicité rénale, l'utilisation d'amphotéricine B désoxycholate n'est plus recommandée (27). Le posaconazole reste recommandé comme traitement de rattrapage de l'aspergillose invasive en cas d'échec de la 1<sup>ère</sup> ligne, au même titre que l'amphotéricine B liposomale et la caspofungine (grade BII).

Il n'existe pas actuellement de recommandations concernant la posologie des antifongiques pour le traitement de l'AC. Dans une étude portant sur 14 patients immunodéprimés ayant différentes infections fongiques cérébrales, Lutsar et al. ont montré l'existence d'une relation linéaire entre la posologie de voriconazole et sa concentration dans le LCR (28). Le caractère lipophile du voriconazole favoriserait sa pénétration dans le tissu cérébral ; ainsi des études autopsiques révèlent des concentrations cérébrales de voriconazole supérieures aux concentrations sériques et méningées ; en revanche les concentrations méningées retrouvées sont plus faibles que dans le plasma (ratio concentration LCR/plasma entre 0,22 et 1) (29,30). Le posaconazole, moins lipophile, pénètre peu dans le LCR avec un ratio concentration LCR/plasma < 0,009 ; sa diffusion dans le LCR peut être augmentée en cas d'inflammation méningée (31). Dans un modèle murin de méningite à cryptocoque, les auteurs retrouvaient une concentration d'isavuconazole dans le LCR plus élevée que celle du sang (32). Il n'existe pas encore de données chez l'homme concernant la diffusion cérébrale de l'isavuconazole.



Cependant, la concentration résiduelle optimale du voriconazole dans le sang ou dans le LCR dans le cas de l'AC n'est pas connue.

Plusieurs études suggèrent une meilleure évolution en cas de prise en charge chirurgicale associée au traitement antifongique. Dans une revue de la littérature portant sur 123 patients, Kourkoumpetis et al. mettaient en évidence une meilleure survie des patients ayant bénéficié d'une intervention neurochirurgicale (29% de mortalité versus 60.4%) (7). Dans leur série de 81 patients, Schwartz et al. rapportaient également une meilleure survie chez les patients ayant été traités par voriconazole associé à une prise en charge chirurgicale, quelle que soit la date de celle-ci (HR : 2,1 IC 95% : [1,1-3,6]) (4). Ces études étant rétrospectives et non randomisées, ces résultats pourraient cependant être dus à la sélection des patients éligibles à une chirurgie (patients ayant probablement un meilleur état général ou des comorbidités moins sévères). Les modalités de prise en charge chirurgicale optimale, notamment en termes de timing par rapport au traitement antifongique, méritent toutefois d'être examinées. La formation d'anévrismes mycotiques pourrait constituer une indication opératoire urgente (pose de clip ou embolisation) en raison du risque majeur de rupture de ce type d'anévrisme (17).

Enfin, si l'utilité d'une bithérapie n'a pour l'instant pas été prouvée dans le traitement de l'AI, plusieurs études suggèrent un bénéfice de l'association de deux antifongiques en cas d'AC, notamment chez les patients en échec d'un premier traitement, mais ces résultats nécessitent d'être confirmés (33–36). Le seul essai randomisé publié ne concernait que des patients ayant une hémopathie maligne (allogreffés ou non) et ne montrait pas d'amélioration significative de la survie à 12 semaines chez les patients traités par une association de voriconazole et d'anidulafongine en comparaison avec une monothérapie de voriconazole ( $p = 0,08$ ) en

traitement de 1<sup>ère</sup> intention (33). Cependant, dans une méta-analyse publiée en 2014, le sous-groupe des patients en échec d'un premier traitement et traités par une bithérapie (associant un azolé ou de l'amphotéricine B liposomale avec une échinocandine) avaient une meilleure survie à 12 semaines que ceux traités par monothérapie (odd ratio 1,8 IC 95% [1,08-3,01]) (36).

La diminution de l'immunosuppression, lorsqu'elle est envisageable, semble être également un élément pronostique majeur. Dans une série portant sur 8 patients, les 3 patients qui ont survécu étaient ceux chez qui le traitement immunosuppresseur a pu être allégé (18).

Aucune étude existante n'ayant étudié les aspergillose cérébrales à l'échelle d'un pays, dressant un état des lieux précis des caractéristiques des aspergillose cérébrales au diagnostic et des modalités de prise en charge, l'objectif de ce travail est d'analyser rétrospectivement les cas d'aspergillose cérébrale diagnostiqués en France, afin de décrire le spectre d'atteinte clinico-radiologique, les caractéristiques épidémiologiques, mycologiques et histopathologiques, les modalités de prise en charge thérapeutique notamment chirurgicale, l'évolution sous traitement et le pronostic des aspergillose cérébrales propres à chaque terrain.

Ce travail constitue la première partie d'une étude nationale rétrospective ayant pour objectif l'étude des cas d'aspergillose cérébrale survenus en France entre janvier 2006 et juillet 2017. Cette première partie a été conduite dans 7 centres hospitaliers en France (hôpital Necker-Enfants malades, hôpital Bichat-Claude-Bernard, hôpital Européen Georges Pompidou, hôpital Henri Mondor, hôpital Beaujon, centre hospitalier André Mignot, centre hospitalier universitaire de Caen).

### 1. Critères d'inclusion

Les critères d'éligibilité étaient toute aspergillose invasive cérébrale (AC) prouvée ou probable survenant chez l'enfant ou chez l'adulte et diagnostiquée entre janvier 2006 et juillet 2017. Cette atteinte cérébrale pouvait être isolée, associée à une atteinte sinusienne ou s'intégrant dans une aspergillose disséminée.

Les cas inclus ont été classés en aspergillose invasive (AI) prouvée ou probable selon les critères EORTC/MSG publiés en 2008, modifiés par l'ajout du diabète dans les critères d'hôte (37). Les cas d'aspergillose possible ont été exclus.

L'atteinte cérébrale était considérée comme prouvée :

- en cas de culture positive à *Aspergillus sp.* d'une biopsie cérébrale, d'une biopsie sinusienne avec atteinte cérébrale par contiguïté ou du LCR
- ou par la présence de filaments septés évocateurs d'aspergillose à l'analyse histologique d'une biopsie cérébrale ou sinusienne (en cas d'atteinte cérébrale de

contiguïté) avec une immunohistochimie ou une PCR positive sur tissu ou associée à l'isolement d'*Aspergillus sp.* en culture à partir d'un autre site d'infection.

L'atteinte cérébrale était considérée probable :

- en cas d'AI prouvée ou probable (hors cas précédemment décrits) associée à des lésions focales cérébrales à l'imagerie ou une prise de contraste méningée (scanner ou IRM) et/ou à la positivité de marqueurs indirects dans le LCR (antigène ou PCR *Aspergillus sp.*).
- ou par la présence de filaments septés évocateurs d'aspergillose à l'analyse histologique d'une biopsie cérébrale ou sinusienne (en cas d'atteinte cérébrale de contiguïté) associée à la positivité de l'antigène galactomannane sérique.

Analysis and specimen	Molds <sup>a</sup>
Microscopic analysis: sterile material	Histopathologic, cytopathologic, or direct microscopic examination <sup>b</sup> of a specimen obtained by needle aspiration or biopsy in which hyphae or melanized yeast-like forms are seen accompanied by evidence of associated tissue damage
Culture	
Sterile material	Recovery of a mold or "black yeast" by culture of a specimen obtained by a sterile procedure from a normally sterile and clinically or radiologically abnormal site consistent with an infectious disease process, excluding bronchoalveolar lavage fluid, a cranial sinus cavity specimen, and urine
Blood	Blood culture that yields a mold <sup>d</sup> (e.g., <i>Fusarium</i> species) in the context of a compatible infectious disease process
Serological analysis: CSF	Not applicable

**Tableau 2 d'après De Pauw et collaborateurs. Critères diagnostiques des infections prouvées à champignons filamenteux selon l'EORTC/MSG (37).**

---

#### Host factors<sup>a</sup>

- Recent history of neutropenia ( $<0.5 \times 10^9$  neutrophils/L [ $<500$  neutrophils/mm<sup>3</sup>] for  $>10$  days) temporally related to the onset of fungal disease
- Receipt of an allogeneic stem cell transplant
- Prolonged use of corticosteroids (excluding among patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis) at a mean minimum dose of 0.3 mg/kg/day of prednisone equivalent for  $>3$  weeks
- Treatment with other recognized T cell immunosuppressants, such as cyclosporine, TNF- $\alpha$  blockers, specific monoclonal antibodies (such as alemtuzumab), or nucleoside analogues during the past 90 days
- Inherited severe immunodeficiency (such as chronic granulomatous disease or severe combined immunodeficiency)

#### Clinical criteria<sup>b</sup>

##### Lower respiratory tract fungal disease<sup>c</sup>

The presence of 1 of the following 3 signs on CT:

- Dense, well-circumscribed lesions(s) with or without a halo sign
- Air-crescent sign
- Cavity

##### Tracheobronchitis

Tracheobronchial ulceration, nodule, pseudomembrane, plaque, or eschar seen on bronchoscopic analysis

##### Sinonasal infection

Imaging showing sinusitis plus at least 1 of the following 3 signs:

- Acute localized pain (including pain radiating to the eye)
- Nasal ulcer with black eschar
- Extension from the paranasal sinus across bony barriers, including into the orbit

##### CNS infection

1 of the following 2 signs:

- Focal lesions on imaging
- Meningeal enhancement on MRI or CT

##### Disseminated candidiasis<sup>d</sup>

At least 1 of the following 2 entities after an episode of candidemia within the previous 2 weeks:

- Small, target-like abscesses (bull's-eye lesions) in liver or spleen
- Progressive retinal exudates on ophthalmologic examination

#### Mycological criteria

##### Direct test (cytology, direct microscopy, or culture)

Mold in sputum, bronchoalveolar lavage fluid, bronchial brush, or sinus aspirate samples, indicated by 1 of the following:

- Presence of fungal elements indicating a mold
- Recovery by culture of a mold (e.g., *Aspergillus*, *Fusarium*, *Zygomycetes*, or *Scedosporium* species)

##### Indirect tests (detection of antigen or cell-wall constituents)<sup>e</sup>

###### Aspergillosis

- Galactomannan antigen detected in plasma, serum, bronchoalveolar lavage fluid, or CSF
  - Invasive fungal disease other than cryptococcosis and zygomycoses
  - $\beta$ -D-glucan detected in serum
- 

NOTE. Probable IFD requires the presence of a host factor, a clinical criterion, and a mycological criterion. Cases that meet the criteria for a host factor and a clinical criterion but for which mycological criteria are absent are considered possible IFD.

## Tableau 3 d'après De Pauw et collaborateurs. Critères diagnostiques des infections probables à champignons filamenteux selon l'EORTC/MSG hors mycose endémique (37).

### 2. Recueil de données

Les cas d'AC ont été identifiés à la suite d'un appel à observation envoyé par mail aux médecins infectiologues, réanimateurs, hématologues et mycologues de chaque centre. Les données

ont été recueillies via un questionnaire standardisé incluant des données sur l'épidémiologie, les facteurs de risque, la présentation clinique, radiologique (TDM et/ou IRM), biologique, les caractéristiques mycologiques et histopathologiques, des données sur le traitement au diagnostic et l'évolution à 3 semaines (S3), 6 semaines (S6), 3 mois (M3), 6 mois (M6), 12 mois (M12) et aux dernières nouvelles.

Les imageries cérébrales par scanner et IRM au diagnostic et au cours du suivi seront analysées dans un deuxième temps de façon centralisée avec une double lecture par des neuro-radiologues.

### **3. Définitions**

La date du diagnostic était définie par la date de la première mise en évidence d'une atteinte cérébrale aspergillaire qu'elle soit microbiologique ou radiologique. Le premier jour de traitement était défini comme la date du premier jour de traitement par une molécule efficace contre *Aspergillus sp.*, même si celle-ci précédait la date de diagnostic. Nous avons retenu comme traitement immunosuppresseur T, les traitements définis par l'EORTC/MSG (la ciclosporine, les anti TNF alpha, les anticorps monoclonaux spécifiques dont l'alemtuzumab et les analogues nucléosidiques) mais également le tacrolimus du fait de son mécanisme d'action similaire à celui de la ciclosporine (37).

Un seul facteur de risque principal a été retenu par patient en privilégiant l'ordre suivant : hémopathie maligne, transplantation d'organe solide, diabète, maladie auto-immune ou pathologie inflammatoire sous immunosuppresseur T ou sous corticoïdes, infection par le VIH, granulomatose septique chronique.

Nous avons défini une neutropénie comme un nombre de polynucléaire inférieur à 0,5 G/L, une lymphopénie comme un nombre de lymphocytes inférieur à 1 G/L et une insuffisance

rénale comme une estimation du DFG inférieure à 60 ml/min selon la formule MDRD. L'antigène galactomannane était retenu positif s'il était supérieur à 0,5 dans le sang ou le LCR. Cependant, pour le diagnostic d'AI probable, un seuil à 0,7 sur un seul prélèvement ou 0,5 sur deux prélèvements successifs était retenu, en accord avec les recommandations de l'ECIL publiées en 2012 (38). Le bêta-D-glucane était considéré comme positif s'il était supérieur à 80 pg/mL. Une bithérapie antifongique était définie comme l'association de deux antifongiques pendant au moins 7 jours.

#### **4. Analyses statistiques**

Les variables quantitatives ont été décrites en utilisant la médiane assortie de l'écart interquartile [EI] et les variables qualitatives sous forme d'effectifs et de pourcentages. L'indépendance entre les variables qualitatives a été évaluée à l'aide d'un test exact de Fisher. La survie a été estimée en utilisant la méthode de Kaplan-Meier. Un test de log-rank a été utilisé pour déterminer quels étaient les facteurs associés de façon statistiquement significative à une meilleure survie.

#### **5. Considérations éthiques**

Cette étude a fait l'objet d'une déclaration à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) (numéro de déclaration : 2079836v0). Une demande d'avis a été déposée auprès du Comité d'Ethique de l'hôpital Necker.

### 1. Population de l'étude

Vingt-six patients, suivis dans 7 hôpitaux français entre 2006 et 2017, ont été inclus dans l'étude. Dix-neuf atteintes cérébrales ont été classées comme prouvées (73,1%) et sept comme probables (26,9%) selon les critères EORTC/MSG modifiés décrits dans les méthodes.

Les caractéristiques des patients inclus sont présentées dans le tableau 4. Dix-neuf patients étaient des hommes (73%). L'âge médian au diagnostic était de 58 ans [50-71]. Les facteurs de risque d'AC principaux étaient les suivants : une hémopathie maligne chez 5 patients (19,2%), une transplantation d'organe solide chez 9 patients (34,6%), un diabète chez 6 patients (23,1%), une pathologie auto-immune ou inflammatoire sous immunosuppresseurs ou sous corticoïdes au long cours chez 1 patient (3,8%), une granulomatose septique chronique chez 1 patient (3,8%) et une chirurgie sinusienne chez 2 patients (7,7%). Parmi les hémopathies malignes, 2 patients avaient une leucémie lymphocytaire chronique (LLC), 2 patients un lymphome T associé au virus T lymphotropique humain de type 1 (HTLV1) et 1 patiente avait été allogreffée pour une leucémie aigüe myéloïde (LAM). Dans le groupe des patients transplantés d'organe solide, on retrouvait 4 transplantations cardiaques, 3 transplantations rénales, 1 transplantation hépatique et 1 transplantation pulmonaire.

Seuls 2 patients (7,7%) étaient neutropéniques au diagnostic ou dans le mois précédent (neutropénie post conditionnement d'allogreffe et neutropénie toxique secondaire à un traitement par zidovudine et interféron). Onze patients (42,3%) avaient reçu une corticothérapie systémique dans les 3 mois précédant le diagnostic et 14 (53,8%) un



immunosuppresseur T. Les traitements immunosuppresseurs T étaient les suivants : tacrolimus (46,7%), mycophénolate mofétil (46,7%), ciclosporine (20,0%), aziathioprine (6,7%), alemtuzumab (6,7%), ibrutinib (6,7%), gemcitabine associée à de l'oxaliplatine (6,7%) et de la zidovudine associé à de l'interféron et des ponctions lombaires thérapeutiques contenant du dépomédrol, du metothrexate et de l'aracytine (6,7%). Deux patients parmi les transplantés d'organe solide avaient été traités pour un rejet aigu dans les 6 mois précédant le diagnostic.

Plusieurs patients présentaient 2 facteurs de risque : un patient transplanté rénal était également diabétique et un patient transplanté hépatique était infecté par le VIH ; parmi les 6 patients ayant un diabète, 2 présentaient un 2<sup>e</sup> facteur de risque : une infection par le VIH pour l'un et une pathologie inflammatoire nécessitant la prise de corticoïdes pour l'autre. Les deux patients atteints du VIH avaient un taux de CD4 au diagnostic de 69 et 102/mm<sup>3</sup> sous traitement anti rétroviral, respectivement.

Par ailleurs, 9 patients présentaient également une insuffisance rénale chronique (DFG < 60 ml/min) et 2 une cirrhose hépatique, en plus des facteurs de risque déjà cités.

Deux patients avaient comme seul antécédent une chirurgie récente datant de moins de 3 mois (ethmoïdectomie et sphénoïdectomie avec effraction osseuse probable pour l'un et résection trans-sphénoïdale d'un adénome hypophysaire pour l'autre). Enfin, aucun facteur de risque n'était identifié chez deux patients.

<b>Age médian (années) au diagnostic, [intervalle interquartile]</b>	58 [50-71]
<b>Hommes, n (%)</b>	19 (73,1%)
<b>Pathologie sous-jacente, n (%) :</b>	
- Hémopathie maligne	5 (19,2%)*
- Transplantation d'organe solide	9 (34,6%)
- Diabète	6 (23,1 %)
- Maladie auto-immune	1 (3,8%)
- Granulomatose septique chronique	1 (3,8%)
- Chirurgie sinusienne < 3 mois	2 (7,7%)
- Absence de facteur de risque identifié	2 (7,7%)
<b>Patients neutropéniques, n (%)</b>	2 (7,7%)
<b>Traitement immunosuppresseur dans les 3 mois précédant le diagnostic</b>	
- corticoïdes, n (%)	11 (42.3%)
• dosage médian [EI]	10 [7,5-17,5]
- immunosuppresseur T, n (%) dont :	15 (57,7%)
• tacrolimus	7 (46,7%)
• mycophénolate mofétil	7 (46,7%)
• ciclosporine	3 (20,0%)
• autre	5 (33,3%)

**Tableau 4. Caractéristiques de la population d'étude au diagnostic de l'AC**

\* dont un patient allogreffé

## 2. Caractéristiques cliniques, biologiques et mycologiques au diagnostic

### a. Méthode diagnostique

Le diagnostic d'AC reposait sur l'analyse d'une biopsie cérébrale pour 12 patients (culture positive pour 6 patients, analyse histologique avec immunohistochimie positive pour 1 patient, PCR *Aspergillus sp* sur tissu positive pour 2 patients et analyse histologique avec culture d'un autre site positive ou antigène galactomannane positif pour 3 patients) et d'une biopsie sinusienne ou de l'os temporal avec extension cérébrale par contiguïté à l'imagerie pour 8 patients (culture positive chez 7 patients, analyse histologique associée à un antigène galactomannane positif pour 1 patient). Pour 4 patients, le diagnostic était retenu par la présence d'une aspergillose invasive prouvée ou probable d'un autre site associée des images radiologiques compatibles et à la présence de marqueurs indirects d'aspergillose dans le LCR (antigène galactomannane et/ou PCR *Aspergillus sp*). Chez un patient ayant une aspergillose

pulmonaire probable associée à des abcès cérébraux, le seul marqueur d'infection fongique retrouvé dans le LCR était le  $\beta$ -D-glucane. Enfin, un patient suivi pour une aspergillose disséminée prouvée avec méningite aspergillaire (diagnostiquée par la présence d'une hypercellularité et la positivité de l'antigène galactomannane dans le LCR), n'avait pas d'anomalie à l'IRM cérébrale.

Les principales caractéristiques cliniques, biologiques et mycologiques des patients sont résumées dans le tableau 5.

#### **b. Caractéristiques cliniques**

Vingt-et-un patients avaient une atteinte cérébrale au moment du diagnostic d'aspergillose invasive (80,7%). Pour les 5 autres patients, l'aspergillose cérébrale était survenue au cours de l'évolution sous traitement antifongique d'une sinusite aspergillaire invasive (2 patients) ou d'une aspergillose pulmonaire invasive (3 patients). Il s'agissait de 2 patients transplantés d'organe solide, 1 patient suivi pour une hémopathie maligne (une leucémie lymphoïde chronique), 1 patient diabétique et 1 patient atteint de CGD. Le délai d'apparition de l'atteinte cérébrale sous traitement était très variable : 9,4 mois en médiane [1,3-16,7], le délai le plus long étant de 17,9 mois.

Seuls 11 patients présentaient une fièvre au moment du diagnostic d'aspergillose cérébrale (42,3%). Quatorze patients (53,8%) avaient des céphalées. Vingt-et-un patients (80,8%) avaient au moins une anomalie à l'examen neurologique : une atteinte des paires crâniennes (8 patients, 30,7%), un déficit focal des membres (7 patients, 26,9%), la survenue d'une crise convulsive (6 patients, 23,1%), un syndrome confusionnel (5 patients, 19,2%), un syndrome

frontal (2 patients, 7,7%) ou un syndrome méningé (2 patients, 7,7%). Le délai médian entre les 1<sup>ers</sup> symptômes et le diagnostic d'AC était de 5,4 semaines [1,7-18,4].

L'atteinte cérébrale survenait par contiguïté à partir d'un foyer de la base du crâne chez 15 patients (57,7%) et par dissémination hématogène chez 10 patients (38,5%). Aucune autre localisation n'était retrouvée chez 1 patient (3,8%). Soixante pour cent des patients suivis pour une hémopathie maligne et 62,5% des patients transplantés d'organe solide avaient une atteinte cérébrale par dissémination hématogène tandis que 83,3% des patients diabétiques avaient une atteinte cérébrale par contiguïté (tableau 6).

Chez 24 patients, une autre localisation de l'aspergillose était documentée par un examen direct, une culture ou une PCR : il s'agissait des sinus (9 patients, 37,5%), des poumons (5 patients, 20,8%), de la peau (2 patients), des muscles (1 patient), du foie (1 patient), de l'artère péronière (1 patient), de l'oreille (1 patient) et du rein (1 patient).

Quatre patients (15,4%) avaient une aspergillose disséminée touchant plus de 2 organes, à l'exclusion des sinus et des poumons (atteinte documentée par une biopsie ou atteinte scannographique) : atteinte cutanée, vasculaire (dissection aortique et anévrismes mycotiques de l'artère péronière), musculaire et péritonéale pour le premier ; cutanée, rénale, péricardique, osseuse et hépato-splénique pour le deuxième ; sinusienne et hépatique pour le troisième et musculaire multiple pour le quatrième.

### c. Caractéristiques biologiques et mycologiques

Les 2 patients initialement neutropéniques étaient sortis d'aplasie à J1 et J7 du diagnostic d'AC, respectivement. Onze patients (42,3%) étaient lymphopéniques. Douze patients (46,2%) avaient une albumine inférieure à 30 g/L dans les 3 semaines précédant le diagnostic.

Le  $\beta$ -D-glucane sanguin était positif ( $> 80$  pg/ml) chez 7 patients sur les 8 ayant eu un dosage (87,5%). La médiane des  $\beta$ -D-glucanes positifs était de 255 pg/ml [208->500]. L'antigène galactomannane sérique était positif dans 10 cas sur 20 (50%). L'antigène était plus fréquemment positif chez les patients ayant une atteinte cérébrale par dissémination hématogène que chez ceux ayant une AC par contiguïté à partir d'un foyer ORL (77,8% versus 20%,  $p = 0,02$ ) (tableau 6). La médiane des antigènes galactomannane positifs était de 1,1 [0,8-2,7]. Enfin, la PCR *Aspergillus sp* sérique était positive dans 3 cas sur 10 (30%), ces 3 patients étant transplantés d'organe solide et ayant également un antigène galactomannane sérique positif.

Une ponction lombaire a été réalisée chez 15 patients. Chez 8 patients (53,3%), la cellularité du LCR était normale (inférieure à 5 éléments). Parmi les patients présentant une méningite, la cellularité médiane du LCR était de 225 éléments [139-827,5] avec une prédominance de polynucléaires neutrophiles (PNN) chez 5 patients (94% de PNN en médiane) et une prédominance de lymphocytes chez 2 patients (60% de lymphocytes en médiane). La protéinorachie était élevée (supérieure à 0,4 g/L) dans 91,0% des cas (dosage disponible pour 11 patients) avec un dosage médian à 0,8 g/L [0,6-1,3]. L'examen direct du LCR et la culture étaient toujours négatifs. Dans le LCR, le béta-D-glucane était positif dans 3 cas sur 5 (60%), l'antigène galactomannane dans 3 cas sur 10 (30%) et la PCR aspergillaire dans 5 cas sur 9 (55,5%). Chez 2 patients, on notait une discordance entre l'antigène et la PCR dans le LCR

(antigène positif et PCR négative et inversement). Tous les patients ayant un marqueur fongique positif dans le LCR avaient également un antigène galactomannane sérique positif. Cinq patients ayant un marqueur fongique dans le LCR n'avaient pas d'hypercellularité associée, mais 2 d'entre eux avaient une hyperprotéinorachie (dosage non disponible pour les 3 autres).

La culture d'une biopsie ou du LBA était positive dans 20 cas : il s'agissait d'un *Aspergillus fumigatus* dans 16 cas (80%), d'un *Aspergillus flavus* dans 3 cas (13,6%) et d'un *Aspergillus nidulans* dans 1 cas (4,5%). Cette identification était obtenue à partir de la culture d'une biopsie cérébrale dans 6 cas (27,3%), d'une biopsie sinusienne ou de l'os temporal dans 8 cas (36,7%) ou d'un autre site dans 7 cas (31,8%). Ces autres sites comprenaient : le LBA (4 cas), la culture d'une biopsie cutanée (2 cas), hépatique (1 cas), musculaire (1 cas) ou vasculaire (1 cas) (certains patients avaient plusieurs prélèvements positifs). Chez deux patients l'identification de l'espèce *A. fumigatus* avait été réalisée par PCR sur tissu. A noter que les 3 infections à *A. flavus* étaient des infections cérébrales de contiguïté à partir d'un foyer sinusien et que l'infection à *A. nidulans* concernait un patient transplanté cardiaque originaire du Cap Vert.

#### **d. Atteinte vasculaire cérébrale**

Six patients (23%) présentaient une complication vasculaire cérébrale. Il s'agissait d'une atteinte veineuse dans 3 cas (2 cas de thrombose du sinus caverneux et 1 cas de thrombose d'une veine jugulaire associée à une thrombophlébite bilatérale des veines ophtalmiques) et d'une atteinte artérielle dans 3 cas (artérite avec occlusion de la carotide interne dans sa portion intra crânienne pour le premier, sténoses carotidiennes étagées pour le deuxième et

engainement de la carotide interne et sylvienne gauche pour le dernier, compliquées à chaque fois de lésions ischémiques parenchymateuses). L'un de ces patient était transplanté rénal, 3 étaient diabétiques, un autre avait eu une chirurgie sinusienne responsable d'une effraction osseuse à l'origine de l'AC et enfin le dernier ne présentait pas facteur de risque identifié. L'atteinte cérébrale était survenue par contiguïté à partir d'un foyer de la base du crâne chez tous ces patients (soit 40% des patients ayant une atteinte cérébrale par contiguïté versus 0% des patients ayant une atteinte cérébrale par dissémination hématogène,  $p = 0,02$ ) (tableau 6).

#### **e. Infections associées**

Une deuxième infection fongique ou bactérienne était documentée chez 5 patients (19,2%) dans les 2 semaines suivant le diagnostic de l'AC. Il s'agissait d'une pneumocystose, d'une tuberculose disséminée avec atteinte osseuse et musculaire, d'une bactériémie à porte d'entrée urinaire à *Enterococcus faecium* chez un patient et à *Klebsiella pneumoniae* chez un autre et enfin d'un syndrome de détresse respiratoire aigu sur une bronchiolite à métapneumovirus et rhinovirus compliqué secondairement d'une pneumopathie acquise sous ventilation à *Klebsiella pneumoniae*. Ces infections survenaient chez 4 patients transplantés d'organe solide et 1 patient suivi pour une maladie auto-immune traitée par aziathioprine. Deux patients présentaient une réactivation du cytomégalovirus (CMV), sans maladie CMV, dans les deux semaines suivant le diagnostic d'AC (l'un était transplanté cardiaque et l'autre diabétique et infecté par le VIH).

<b>Signes cliniques</b>	
- fièvre, n (%)	11 (42,3%)
- céphalées, n (%)	14 (53,8%)
- signe neurologique :	20 (76,9%)
• atteinte des paires crâniennes, n (%)	8 (30,7%)
• déficit focal des membres, n (%)	7 (26,9%)
• crise convulsive, n (%)	6 (23,1%)
• syndrome confusionnel, n (%)	5 (19,2%)
• syndrome méningé, n (%)	2 (7,7%)
<b>Atteintes d'organes associées documentées</b>	
- sinus	15 (57,7%)
- poumons	7 (28,8%)
- peau	2 (7,7%)
- artère (artère péronière)	1 (3,8%)
- foie	1 (3,8%)
- muscles	1 (3,8%)
- oreille	1 (3,8%)
- rein	1 (3,8%)
<b>Atteinte vasculaire cérébrale :</b>	
- thrombose veineuse	3 (11,5%)
- artérite	3 (11,5%)
<b>Paramètres biologiques</b>	
- PNN < 500/mm <sup>3</sup> , n (%)	2 (7,7%)
- Lymphocytes < 1000/mm <sup>3</sup> , n (%)	11 (42,3%)
- Albumine < 30 g/L, n (%)	12 (46,2%)
<b>Culture positive, n (%)</b>	
- <i>A. fumigatus</i> , n (%)	16 (80%)
- <i>A. flavus</i> , n (%)	3 (15%)
- <i>A. nidulans</i> , n (%)	1 (5%)
<b>Marqueurs sanguins :</b>	
- β-D-glucane positif, n (%)	7/8 (87,5%)
• Dosage médian, [EI]	255 [208- >500]
- Antigène galactomannane positif, n (%)	10/20 (50%)
• Dosage médian [EI]	1,1 [0,8-2,7]
- PCR <i>Aspergillus fumigatus</i> positive, n (%)	3/10 (30%)
<b>Liquide céphalorachidien :</b>	
- méningite, n (%)	7/15 (46,6%)
• Cellularité médiane des méningites, [EI]	225 [139-827,5]
- Hyperprotéinorachie, n (%)	10 (91,0%)
• Dosage médian [EI]	0,8 [0,6-1,3]
- B-D-glucane, n (%)	3/5 (60%)
• Dosage médian [EI]	153 [147->500]
- Antigène aspergillaire, n (%)	3/10 (30%)
• Dosage médian [EI]	0,8 [0,54-16]
- PCR aspergillaire, n (%)	5/9 (55,5%)
<b>Co-infections :</b>	
- Fongique (pneumocystose)	1 (3,8%)
- mycobactérienne	1 (3,8%)
- Bactérienne	3 (11,5%)
- Réactivation CMV	2 (7,7%)

**Tableau 5. Caractéristiques cliniques, biologiques et mycologiques au diagnostic**  
CMV : cytomegalovirus



### **3. Prise en charge thérapeutique**

#### **a. Médicamenteuse**

##### **- Traitement antifongique**

Le traitement administré en première intention était du voriconazole en monothérapie dans 11 cas et de l'amphotéricine B liposomale seule dans 5 cas ; 9 patients avaient une association comportant du voriconazole (associée à de l'amphotéricine B liposomale dans 4 cas et à de la caspofungine dans 5 cas) et un patient avait reçu de l'amphotéricine B liposomale associée à de la caspofungine. Ces associations étaient prescrites pour une durée médiane de 26 jours [18,5-31].

Chez les 6 patients qui n'avaient pas reçu de voriconazole initialement, 4 ont eu un relais par voriconazole (seul pour 2 patients et en bithérapie pour 2 patients) dans le mois suivant le diagnostic. Un patient est resté sous amphotéricine B liposomale du fait d'une suspicion de co-infection *Aspergillus* et mucorale pendant toute la durée du traitement et un autre a reçu de l'isavuconazole en relais de l'amphotéricine B.

Au cours du suivi, les motifs d'arrêt du voriconazole ou d'ajout d'une 2<sup>e</sup> molécule étaient soit une progression de l'AC (5 patients, 20%), soit une incapacité à obtenir des concentrations résiduelles dans la zone thérapeutique (3 patients, 12%), soit une mauvaise tolérance du traitement (7 patients, 28%). Les effets secondaires étaient une hépatite chez 2 patients, une neuropathie chez 2 patients (associée à une fluorose chez 1 patient), une phototoxicité chez 1 patient et des hallucinations en contexte de surdosage chez 1 patient. Un séquençage du cytochrome P450 2C19 avait été réalisé chez une patiente et avait permis de mettre en

évidence un polymorphisme ayant pour conséquence un métabolisme ultra-rapide du voriconazole expliquant les difficultés d'équilibration du traitement.

Un traitement par isavuconazole a été instauré chez 4 patients : il a été interrompu chez 1 patient pour progression de l'AC ; les 3 autres patients étaient encore sous isavuconazole au moment de l'analyse.

Trois patients ont reçu du posaconazole en 2<sup>e</sup> ligne de traitement. Il a été interrompu chez 1 patient pour progression de l'AC.

Au total, les patients ont ainsi reçu en médiane 3 [2-3] molécules différentes parmi le voriconazole (25 patients), l'amphotéricine B liposomale (15 patients), la caspofungine (12 patients), l'isavuconazole (4 patients), le posaconazole (3 patients) et la 5-flucytosine (1 patient). La caspofungine était toujours prescrite en association avec une autre molécule.

#### - **Traitement immunosuppresseur**

Une diminution du traitement immunosuppresseur était réalisée chez 11 des 15 patients (73,3%) recevant un traitement immunosuppresseur T (dont 8 patients transplantés d'organe, 2 patients ayant une hémopathie maligne et 1 patient ayant une maladie auto-immune). Chez les patients sous tacrolimus et mycofénoolate mofétil, ce dernier était interrompu préférentiellement (3 fois sur 4). Les corticoïdes étaient diminués ou arrêtés dans 7 cas sur 11 (63,6%).

## **b. Chirurgicale**

Dix patients (38,5%) ont bénéficié d'une prise en charge neurochirurgicale (dont 4 patients diabétiques, 2 transplantés d'organe solide, 1 patient ayant une maladie auto-immune, 1 patient suivi pour une granulomatose septique chronique, 1 patient ayant eu une chirurgie par voie transphénoïdale récente et 1 patient sans facteur de risque identifié). Il s'agissait de l'exérèse d'un abcès pour 4 patients, du drainage d'un abcès pour 2 patients, d'une lobectomie pour 2 patients et d'une pose de dérivation ventriculo-externe (DVE) pour 2 patients. Cette chirurgie avait un but diagnostique et thérapeutique pour 5 patients. En ce qui concerne les 5 autres patients dont le diagnostic avait été établi préalablement, le délai médian entre le diagnostic et la chirurgie était de 26 jours [23-26]. Ces interventions se sont compliquées d'un œdème cérébral responsable d'hypertension intracrânienne (HTIC) dans 3 cas (imposant une lobectomie dans 1 cas) et d'un hématome frontal sans HTIC dans 1 cas. Une pose de dérivation ventriculo-péritonéale (DVP) pour hydrocéphalie post-opératoire a été réalisée chez 1 patient. Les 3 patients ayant eu une pose des DVE ou DVP ont présenté une méningite nosocomiale imposant le retrait et la repose d'une dérivation.

Une reprise chirurgicale pour progression de l'AC a été nécessaire chez 2 patients. Une 2<sup>e</sup> exérèse d'un abcès cérébral a été réalisée chez 1 patient 18 mois après la première intervention et 1 patiente a bénéficié d'une crâniatisation du sinus frontal suivie d'un drainage d'un abcès cérébral frontal puis d'une exérèse d'un abcès cérébral pariétal, respectivement 4 mois et 9 mois après une ethmoïdectomie associée à un drainage du sinus frontal.

Une intervention ORL a été réalisée chez 7 patients. Il s'agissait, selon les sinus atteints, d'une sphénoïdectomie et/ou d'une ethmoïdectomie et/ou d'une maxillectomie et/ou d'une méatotomie moyenne et/ou postérieure. Deux patients ont été réopérés pour progression

de l'atteinte ORL : une sphénoïdectomie associée à une ethmoïdectomie a été réalisée chez 1 patient 3 mois après une première intervention sinusienne ; une exentération orbitaire puis un fraisage de la cavité orbitaire avec greffe d'un lambeau musculaire ont été réalisés chez 1 patient 8 jours et 45 jours respectivement après une maxillectomie médiane associée à une ethmoïdectomie et une septoplastie.

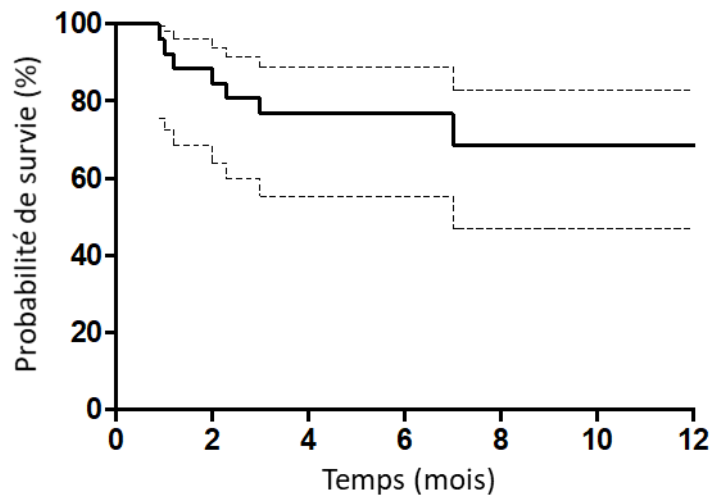
#### **4. Évolution**

##### **a. Suivi**

La durée de suivi médiane était de 13,9 mois [4-28,6]. Seuls 2 patients vivants aux dernières nouvelles ont un suivi inférieur à 12 mois : l'un a été perdu de vue 3 mois après le diagnostic et l'autre n'était suivie que depuis 9 mois au moment de l'analyse. La durée médiane de traitement était de 9,5 mois [2,5-14,7]. Si l'on exclut les patients décédés sous traitement dans les 3 premiers mois du suivi, la durée médiane de traitement était de 12,6 mois [6,5-26,8]. Cinq patients vivants étaient toujours sous traitement curatif aux dernières nouvelles (durée médiane de traitement de 14 mois pour ces patients). A noter que le patient suivi pour une granulomatose septique chronique a bénéficié d'une allogreffe sous traitement antifongique 28 mois après le diagnostic d'AC, sans que ne soit mise en évidence une rechute de l'AC (avec un recul d'un an et demi).

##### **b. Mortalité**

Vingt patients étaient vivants à M3 (76,9%), 18 à 1 an (69,2%) et 15 aux dernières nouvelles (57,7%) (figure 1).



**Figure 1. Courbe de survie selon la méthode Kaplan-Meier**

A M3, la survie était de 40%, 88,6% et 66,7% chez les patients ayant une hémopathie, une transplantation d'organe solide ou un diabète, respectivement (tableau 7). A M12, la survie était de 0%, 88,6% et 33,3% pour ces mêmes patients. La survie des patients ayant une hémopathie maligne était significativement inférieure à celle des autres patients à M3 ( $p = 0,01$ ) (figure 2). Le mode d'atteinte cérébrale n'était pas associé à une différence en terme de survie à M3 (86,7% pour l'atteinte par contiguïté versus 60% pour l'atteinte par dissémination hématogène,  $p = 0,09$ ) (tableau 6). Les patients cumulant 2 pathologies à risque d'AI avaient une survie significativement inférieure à M12 ( $p = 0,03$ ) mais pas à M3 ( $p = 0,13$ ). La prise en charge neuro-chirurgicale n'était pas associée à une meilleure survie à M3 (90% versus 68,8%  $p = 0,21$ ) (figure 2). La prescription initiale d'une bithérapie n'était pas associée à une meilleure survie de façon statistiquement significative (90% versus 68,8% à M3,  $p = 0,23$ ).

	Nombre de patients ayant une AC par dissémination hémotogène (n = 10)	Nombre de patients ayant une AC par atteinte par contiguïté (n=15)	Nombre de patients ayant une AC isolée (n = 1)
<b>Pathologie sous-jacente:</b>			
- Hémopathie (n = 5)	3 (30%)	2 (13,3%)	0
- TOS (n = 9)	5 (50%)	3 (20%)	1 (100%)
- Diabète (n = 6)	1 (10%)	5 (33,3%)	0
- MAI (n = 1)	0	1 (6,6%)	0
- CGD (n = 1)	1 (10%)	0	0
- Chirurgie (n = 2)	0	2 (13,3%)	0
- Absence de FdR (n = 2)	0	2 (13,3%)	0
Antigène galactomannane sérique positif	7/9 (77,8%)	2/10 (20%)	1/1 (100%)
Complications vasculaires (n = 6)	0	6 (40%)	0
Prise en charge chirurgicale cérébrale (n = 10)	3 (30%)	7 (46,7%)	0
<b>Survie :</b>			
- à M3	6 (60%)	13 (86,7%)	1 (100%)
- À M12	6 (60%)	11 (73,3%)	1 (100%)

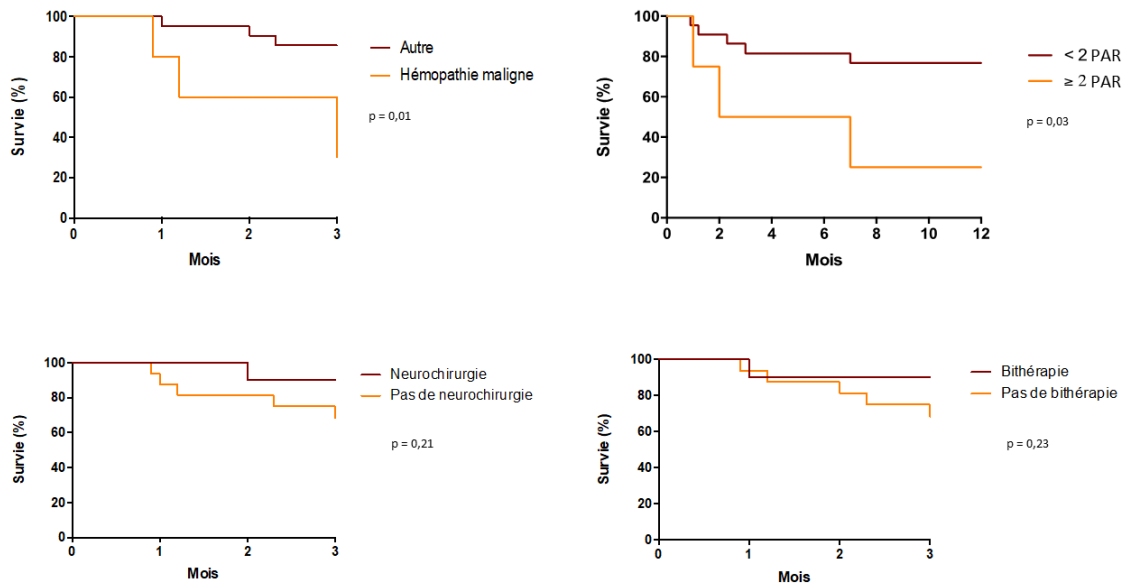
**Tableau 6. Pathologies sous-jacentes, marqueurs indirects, complications vasculaires, prise en charge et survie selon de mode d'atteinte cérébrale**

TOS : transplantation d'organe solide ; MAI : maladie auto-immune ; CGD : granulomatose septique chronique ; FdR : facteur de risque.

Pathologie sous-jacente	Patients vivants à M3, n (%)	Patients vivants à M12, n (%)	Patients vivants aux dernières nouvelles
<b>Hémopathie maligne, n = 5</b>	2 (40%)	0 (1 patient perdu de vue à M3)	1 (20%)
<b>Transplantation d'organe solide, n = 9</b>	8 (88,9%)	8 (88,9%)	7 (77,8%)
<b>Diabète, n = 6</b>	4 (66,7%)	2 (33,3%)	2 (33,3%)
<b>MAI sous immunosuppresseur T, n = 1</b>	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)
<b>Granulomatose septique chronique, n = 1</b>	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)
<b>Chirurgie sinusienne dans les 3 mois, n = 2</b>	2 (100%)	2 (100%)	1 (50%)
<b>Absence d'immunosuppression connue, n = 2</b>	2 (100%)	2 (100%)	2 (100%)
<b>Association de 2 pathologies à risque, n = 4</b>	2 (50%)	1 (25%)	1 (25%)
<b>Population totale, n = 26</b>	20 (76,9%)	18 (69,2%)	15 (57,7%)

**Tableau 7. Mortalité à M3, M12 et aux dernières nouvelles en fonction des pathologies sous-jacentes.**

MAI : maladie auto-immune

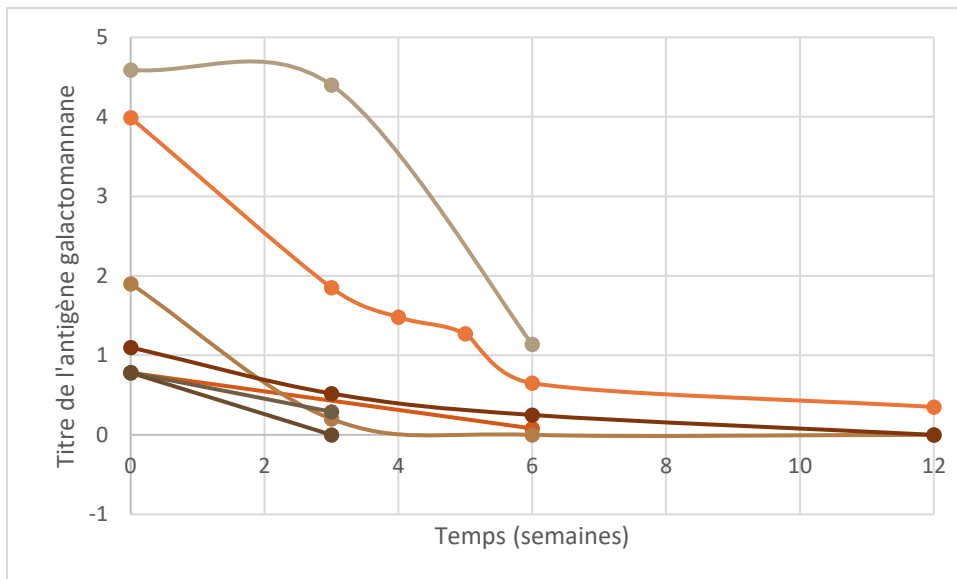


**Figure 2. Courbes de survie en fonction du terrain et de la prise en charge.**

PAR: pathologie à risque d'AI (parmi hémopathie maligne, transplantation d'organe solide, diabète, maladie auto-immune ou pathologie inflammatoire sous immunosuppresseur T ou sous corticoïdes, infection par le VIH, granulomatose septique chronique).

### c. Evolution des marqueurs indirects sous traitement

Chez tous les patients ayant une antigénémie galactomannane positive au diagnostic et plusieurs dosages au cours du suivi, on observait une décroissance de l'antigénémie sous traitement. Trois patients sur 7 avaient une antigénémie toujours positive à la 3<sup>e</sup> semaine de traitement et 2 à la 6<sup>e</sup> semaine, sans corrélation avec la mortalité. L'évolution de l'antigène galactomannane sérique de ces 7 patients est présentée dans la figure 4. Le  $\beta$ -D-glucane restait positif à S6 chez les 6 patients pour lesquels des dosages itératifs étaient disponibles.



**Figure 3. Evolution de l'antigène galactomannane sérique au cours du suivi chez les 7 patients ayant une antigénémie positive au diagnostic.**



## Discussion

---

Dans cette étude, nous présentons les données cliniques, biologiques et mycologiques de 26 patients suivis pour une aspergillose cérébrale dans 7 hôpitaux français entre janvier 2006 et juillet 2017. Les critères diagnostiques établis par l'EORTC/MGS en 2008 ont été adaptés à l'atteinte cérébrale de façon à pouvoir évaluer le degré de certitude du diagnostic d'AC; de nombreuses publications soulignant le poids du diabète comme terrain prédisposant à une AI, ce paramètre a été rajouté dans les critères d'hôte de l'AI probable (7). L'apport de la biologie moléculaire dans le diagnostic de l'AI a également fait l'objet de plusieurs études (20). Cependant, du fait du manque de standardisation actuel de la PCR *Aspergillus sp* et de son absence dans les critères EORT/MGS, nous avons décidé de ne retenir la positivité de cette PCR dans le LCR comme critère diagnostique de l'AC probable uniquement chez des patients ayant par ailleurs un autre marqueur indirect d'AI. Ainsi, 19 patients de notre série (73,1%) avaient une AC prouvée et 7 (26,9%) une AC probable.

L'âge médian au diagnostic (58 ans) et la prédominance masculine (71%) dans notre étude étaient similaires aux données issues de l'étude épidémiologique française de 2005-2007 (3). Les hémopathies malignes et la neutropénie, qui représentent classiquement les principaux facteurs de risque d'AI, étaient sous-représentées dans notre série (19,2%). Cette observation peut correspondre à un biais de recrutement, les patients ayant été identifiés le plus souvent lors d'une hospitalisation dans un service de maladies infectieuses ou de réanimation (bien que les hématologues aient également été contactés). Une autre hypothèse serait une réelle diminution de l'incidence de l'AC dans cette population. En effet, les patients ayant une hémopathie maligne à haut risque aspergillaire bénéficient souvent d'une prophylaxie

antifongique et d'un dosage régulier de l'antigène galactomannane, ce qui permet une détection relativement précoce de l'AI, possiblement avant la survenue d'une dissémination cérébrale. Cette faible proportion de patients ayant une hémopathie maligne est également retrouvée dans la série de 21 patients de Marzolf et al. (9,5%) (5).

Les deux facteurs de risque les plus représentés dans notre étude étaient la transplantation d'organe solide (34,6%) et le diabète (26,9%). Ces pourcentages sont difficiles à interpréter du fait du faible nombre de patients et d'un possible biais de recrutement déjà évoqué. Cependant, la prévalence non négligeable du diabète chez les patients ayant une AC avait déjà été signalée dans l'étude de Koukoumpetis et al. (7). Il est intéressant de noter que le diabète était le seul facteur de risque identifié chez 15,4% des patients de notre série et dans 18,2% des cas de la revue de la littérature de Koukoumpetis et al. Comme dans d'autres infections fongiques telles que la mucormycose, le diabète était associé aux atteintes survenant par contiguïté à partir d'un foyer de la base du crâne (83,3% parmi les patients diabétiques) (39).

L'amélioration de la prise en charge du VIH a conduit à une diminution des infections opportunistes dans cette population ; dans notre série, les deux patients infectés par le VIH n'étaient pas au stade SIDA et avaient une autre comorbidité ayant favorisé la survenue de l'AC (une transplantation hépatique et un diabète cortico-induit, respectivement).

A noter que deux patients, sans facteur de risque d'AI, présentaient une aspergillose d'inoculation (après effraction osseuse lors d'une chirurgie pour une aspergillose sinusienne non invasive et après résection d'un adénome hypophysaire, respectivement). Pour deux autres patients, aucun facteur favorisant n'a pu être identifié (après un bilan étendu excluant notamment une granulomatose septique chronique). Une étude immunogénétique approfondie de ces cas (notamment un séquençage de CARD9) pourrait permettre de mettre

en évidence de nouvelles voies de signalisation impliquées dans l'immunité anti aspergillaire et de nouveaux facteurs de risque d'AC.

La présentation clinique de l'AC était variable et non spécifique. Les céphalées étaient le symptôme le plus fréquent (53,8%). La fièvre était présente dans moins de la moitié des cas (42,3%). Une anomalie à l'examen neurologique évocatrice d'une lésion focale (déficit moteur d'un membre, atteinte d'une paire crânienne, convulsion, syndrome frontal) était présente chez 73,1% des patients. Le syndrome méningé était rare (7,2%). Ainsi, 19,2% des patients avaient un examen neurologique normal. Ces chiffres sont proches de ceux de la revue de la littérature de Koukoumpetis et al. dans laquelle 42% des patients avaient des céphalées et 37% de la fièvre, sauf en ce qui concerne la proportion de patients présentant un symptôme neurologique focal (29,2% des patients seulement dans cette étude) (7). Le délai médian entre les 1<sup>er</sup> symptômes et le diagnostic était de 5,4 semaines, soulignant la difficulté diagnostique de l'AC, notamment chez des patients non neutropéniques.

Devant ces signes aspécifiques, chez un patient présentant un facteur de risque d'AI, il est important de pouvoir orienter le diagnostic par des examens complémentaires. Les marqueurs indirects d'infection fongique invasive n'ont été dosés que chez un tiers des patients de notre étude, ce qui limite l'analyse des résultats. La sensibilité de l'antigène galactomannane sérique au diagnostic était de 50% chez l'ensemble des patients, de 50% également chez les patients suivis pour une hémopathie maligne et de 77,7% chez les patients transplantés d'organe solide. Cette sensibilité est supérieure à celle rapportée dans le diagnostic de l'AI chez les patients non neutropéniques et pourrait témoigner d'une charge fongique plus importante dans l'AC. En 2006, Pfeiffer et al. retrouvaient une sensibilité de l'antigène galactomannane de 22% chez les patients transplantés d'organe solide dans une méta-analyse de 27 études

conduites en 1996 et 2005 (40). Par ailleurs, la sensibilité de l'antigène galactomannane était supérieure en cas de dissémination hémotogène (77,8% versus 20% en cas d'atteinte par contiguïté), ce qui pourrait s'expliquer par un passage systémique plus important de l'*Aspergillus*. Bien que plusieurs études aient montré la valeur pronostique de l'antigène galactomannane chez les patients d'hématologie, la persistance de sa positivité à S3 ne semblait pas associée à un plus mauvais pronostic dans notre population (41,42). Cependant seuls 6 patients (23,1%) ont eu des dosages d'antigène galactomannane itératifs et ce résultat nécessite d'être confirmé sur une plus grande série. La pente de décroissance du titre de l'antigène galactomannane pourrait être un marqueur pronostic plus fiable que sa négativation.

La normalité de la ponction lombaire ne doit pas faire éliminer le diagnostic d'AC. Dans notre étude, la cellularité du LCR était normale dans 53,8% des cas et aucune culture du LCR n'est revenue positive à *Aspergillus*. Huit patients sur 13 ayant eu un dosage de marqueur fongique dans le LCR (61,5%) avaient au moins un marqueur indirect d'infection fongique invasive positif dans le LCR. Dans le LCR, la sensibilité du  $\beta$ -D-glucane (60%) et de la PCR aspergillaire (55,5%) semblaient supérieures à celle de l'antigène galactomannane (30%). Cependant, il existait des cas de discordance entre l'antigène galactomannane et la PCR, ce qui incite à recommander le dosage systématique de ces 3 marqueurs.

Il est important de noter que l'atteinte cérébrale survenait au cours du traitement d'une AI chez 19,2% des patients, 9,4 mois en médiane après le diagnostic et jusqu'à 17,9 mois pour un patient. Ces résultats confirment l'importance d'un suivi régulier des patients sous traitement et la nécessité de se poser la question de nouvelles explorations en cas d'apparition de signes cliniques neurologiques, parfois uniquement des céphalées. De plus, une infection

fongique ou bactérienne concomitante était documentée dans 19,2 % des cas, ce qui témoigne probablement de l'état de fragilité des patients ayant une AC et doit inciter à une vigilance particulière au diagnostic et au cours du suivi.

Le traitement de référence de l'AI est le voriconazole du fait de sa meilleure pénétration dans le LCR (27). Une bithérapie a été réalisée initialement chez 38,5% des patients. L'utilisation initiale d'une bithérapie n'était pas associée dans notre étude à une meilleure survie à M3 (90% versus 68,8%). Cependant ces résultats sont issus d'un faible nombre de patients (ce qui a pu limiter l'analyse statistique par un manque de puissance) et nécessitent d'être contrôlés sur une plus grande cohorte. De plus, la bithérapie était prescrite pour une durée variable et aucune étude n'a, à notre connaissance, permis d'estimer sa durée optimale.

Presque tous les patients de notre étude (96,2%) ont reçu du voriconazole au cours de leur suivi. Ce traitement a dû être modifié chez 60% des patients soit en raison d'une progression de l'AC (20%), soit d'une incapacité à obtenir des concentrations résiduelles dans la zone thérapeutique (12%), soit une mauvaise tolérance du traitement (28%). Ce taux d'effet indésirable est comparable à celui rapporté en 2005 par Schwartz et al. : 39,5% des patients avaient présenté un effet indésirable attribué au voriconazole, ce qui avait conduit à l'arrêt du traitement chez 25,9% des patients (4).

Seuls 4 patients de notre série ont reçu de l'isavuconazole. Ce dernier a été interrompu pour progression de l'AC chez 1 patient et nous ne disposons que de peu de recul pour les 3 autres patients (médiane de suivi de 3,5 mois au moment de l'analyse). De même, seuls 3 patients de notre étude ont reçu du posaconazole en traitement de rattrapage et il a été interrompu chez 1 patient pour progression de l'AC.

Dans notre étude, la prise en charge neuro-chirurgicale était associée à une importante morbidité (70 % de complications) et ne permettait pas d'obtenir une meilleure survie à M3. Cependant, ces deux groupes de faibles effectifs sont constitués de patients qui ne sont pas comparables (surreprésentation des patients d'hématologie dans le groupe des patients non opérés par exemple) et les raisons de la non-intervention ne sont pas connues pour tous les patients.

La survie globale dans notre étude était de 76,9% à M3 et de 69,2% à M12. Cette survie est bien supérieure à celle rapportée par Schwartz et al. (31% avec une médiane de suivi de 390 jours) et par Koukoumpetis (45,3% dans leur revue de la littérature) (4,7). Ceci peut en partie s'expliquer par la faible proportion de patients ayant une hémopathie maligne, dont le pronostic est plus réservé (seulement 20% de survie à M3 dans ce sous-groupe de patients). En effet, la survie dans l'étude de Marzolf et al., qui ne comprend qu'un seul patient d'hématologie, est plus proche de la nôtre (62% à 3 mois) (5). Le mode d'atteinte cérébrale (dissémination hémotogène ou extension par contiguïté) n'était pas associé à une différence de survie significative ; cependant l'AC par contiguïté se compliquait plus fréquemment d'une atteinte vasculaire (40% versus 0%). Il est intéressant de noter également que la survie à M12 était plus faible chez les patients qui présentaient 2 pathologies à risque d'AI, ce qui reflète probablement la plus grande fragilité globale de ces patients (50% de survie à M3 mois et 25% à M12 dans ce sous-groupe).

Ces premiers résultats, dont l'interprétation est limitée par les faibles effectifs, seront complétés et précisés lors de la poursuite de cette étude dans un plus grand nombre de centres hospitaliers français.

## *Conclusion*

---

L'AC est une infection fongique rare et grave qui touche les patients suivis pour une hémopathie maligne (neutropéniques ou non) ou sous immunosuppresseur T pour une transplantation d'organe solide, mais également des patients considérés comme « modérément » immunodéprimés, tels que des patients diabétiques. Dans notre série, l'atteinte cérébrale résultait le plus souvent d'une dissémination hématogène à partir d'un foyer pulmonaire ou de l'extension par contiguïté d'un foyer ORL, mais quelques-uns de nos patients sans facteur de risque d'AC présentaient également des AC d'inoculation dans des contextes de chirurgie sinusienne ou cérébrale. Le diagnostic reste difficile car les symptômes cliniques sont aspécifiques et la réalisation d'une biopsie cérébrale n'est pas toujours possible. Les marqueurs indirects d'AI sériques et dans le LCR ont une faible sensibilité dans ce contexte et sont parfois discordants, ce qui incite à combiner et à répéter les dosages de l'antigène galactomannane et de la PCR aspergillaire. Bien que non spécifique de l'AC, le dosage du  $\beta$ -D-glucane dans le LCR pourrait s'avérer particulièrement utile au diagnostic d'AC, notamment chez les patients non neutropéniques. La mortalité de l'AC reste élevée et en partie liée au degré d'immunosuppression sous-jacente. Une prise en charge combinant une bithérapie antifongique initiale et une exérèse des tissus infectés pourrait améliorer le pronostic de ces patients, mais leurs modalités précises restent à définir. La poursuite de cette étude et l'inclusion d'un plus grand nombre de patients permettront de préciser ces résultats.

## *Bibliographie*

---

1. Pagano L, Ricci P, Montillo M, Cenacchi A, Nosari A, Tonso A, et al. Localization of aspergillosis to the central nervous system among patients with acute leukemia: report of 14 cases. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto Infection Program. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. sept 1996;23(3):628-30.
2. Kleinschmidt-DeMasters BK. Central nervous system aspergillosis: a 20-year retrospective series. Hum Pathol. janv 2002;33(1):116-24.
3. Lortholary O, Gangneux J-P, Sitbon K, Lebeau B, de Monbrison F, Le Strat Y, et al. Epidemiological trends in invasive aspergillosis in France: the SAIF network (2005-2007). Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. déc 2011;17(12):1882-9.
4. Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, Corey L, Driscoll T, Cornely OA, et al. Improved outcome in central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment. Blood. 15 oct 2005;106(8):2641-5.
5. Marzolf G, Sabou M, Lannes B, Cotton F, Meyronet D, Galanaud D, et al. Magnetic Resonance Imaging of Cerebral Aspergillosis: Imaging and Pathological Correlations. PloS One. 2016;11(4):e0152475.
6. Ashdown BC, Tien RD, Felsberg GJ. Aspergillosis of the brain and paranasal sinuses in immunocompromised patients: CT and MR imaging findings. AJR Am J Roentgenol. janv 1994;162(1):155-9.
7. Kourkoumpetis TK, Desalermos A, Muhammed M, Mylonakis E. Central nervous system aspergillosis: a series of 14 cases from a general hospital and review of 123 cases from the literature. Medicine (Baltimore). nov 2012;91(6):328-36.
8. Mylonakis E, Paliou M, Sax PE, Skolnik PR, Baron MJ, Rich JD. Central nervous system aspergillosis in patients with human immunodeficiency virus infection. Report of 6 cases and review. Medicine (Baltimore). juill 2000;79(4):269-80.
9. DeLone DR, Goldstein RA, Petermann G, Salamat MS, Miles JM, Knechtle SJ, et al. Disseminated aspergillosis involving the brain: distribution and imaging characteristics. AJNR Am J Neuroradiol. oct 1999;20(9):1597-604.
10. Rieber N, Gazendam RP, Freeman AF, Hsu AP, Collar AL, Sugui JA, et al. Extrapulmonary Aspergillus infection in patients with CARD9 deficiency. JCI Insight. 20 oct 2016;1(17):e89890.
11. Guerhazi A, Gluckman E, Tabti B, Miaux Y. Invasive central nervous system aspergillosis in bone marrow transplantation recipients: an overview. Eur Radiol. févr 2003;13(2):377-88.



12. Murthy JM, Sundaram C, Prasad VS, Purohit AK, Rammurthi S, Laxmi V. Aspergillosis of central nervous system: a study of 21 patients seen in a university hospital in south India. *J Assoc Physicians India*. juill 2000;48(7):677-81.
13. Darras-Joly C, Veber B, Bedos JP, Gachot B, Regnier B, Wolff M. Nosocomial cerebral aspergillosis: a report of 3 cases. *Scand J Infect Dis*. 1996;28(3):317-9.
14. Antinori S, Corbellino M, Meroni L, Resta F, Sollima S, Tonolini M, et al. Aspergillus meningitis: a rare clinical manifestation of central nervous system aspergillosis. Case report and review of 92 cases. *J Infect*. mars 2013;66(3):218-38.
15. Torre-Cisneros J, Lopez OL, Kusne S, Martinez AJ, Starzl TE, Simmons RL, et al. CNS aspergillosis in organ transplantation: a clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. févr 1993;56(2):188-93.
16. Hurst RW, Judkins A, Bolger W, Chu A, Loevner LA. Mycotic aneurysm and cerebral infarction resulting from fungal sinusitis: imaging and pathologic correlation. *AJNR Am J Neuroradiol*. mai 2001;22(5):858-63.
17. Shinya Y, Miyawaki S, Nakatomi H, Okano A, Imai H, Shin M, et al. Recurrent cerebral aneurysm formation and rupture within a short period due to invasive aspergillosis of the nasal sinus; pathological analysis of the catastrophic clinical course. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(10):13510-22.
18. Tattevin P, Bruneel F, Lellouche F, de Broucker T, Chevret S, Wolff M, et al. Successful treatment of brain aspergillosis with voriconazole. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. oct 2004;10(10):928-31.
19. Saini J, Gupta AK, Jolapara MB, Chatterjee S, Pendharkar HS, Kesavadas C, et al. Imaging findings in intracranial aspergillus infection in immunocompetent patients. *World Neurosurg*. déc 2010;74(6):661-70.
20. Kami M, Ogawa S, Kanda Y, Tanaka Y, Machida U, Matsumura T, et al. Early diagnosis of central nervous system aspergillosis using polymerase chain reaction, latex agglutination test, and enzyme-linked immunosorbent assay. *Br J Haematol*. août 1999;106(2):536-7.
21. Hummel M, Spiess B, Kentouche K, Niggemann S, Böhm C, Reuter S, et al. Detection of Aspergillus DNA in cerebrospinal fluid from patients with cerebral aspergillosis by a nested PCR assay. *J Clin Microbiol*. nov 2006;44(11):3989-93.
22. Mikulska M, Furfaro E, Del Bono V, Raiola AM, Di Grazia C, Bacigalupo A, et al. (1-3)- $\beta$ -D-glucan in cerebrospinal fluid is useful for the diagnosis of central nervous system fungal infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. mai 2013;56(10):1511-2.
23. Morgand M, Rammaert B, Poirée S, Bougnoux M-E, Tran H, Kania R, et al. Chronic Invasive Aspergillus Sinusitis and Otitis with Meningeal Extension Successfully Treated with Voriconazole. *Antimicrob Agents Chemother*. déc 2015;59(12):7857-61.

24. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann J-W, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med.* 8 août 2002;347(6):408-15.
25. Maertens JA, Raad II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyiannis DP, Cornely OA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl.* 20 févr 2016;387(10020):760-9.
26. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 août 2016;63(4):e1-60.
27. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikos G, Groll AH, Skiada A, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica.* mars 2017;102(3):433-44.
28. Lutsar I, Roffey S, Troke P. Voriconazole concentrations in the cerebrospinal fluid and brain tissue of guinea pigs and immunocompromised patients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 sept 2003;37(5):728-32.
29. Bellmann R, Smuszkiewicz P. Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients. *Infection.* 12 juill 2017;
30. Felton T, Troke PF, Hope WW. Tissue penetration of antifungal agents. *Clin Microbiol Rev.* janv 2014;27(1):68-88.
31. Rüping MJGT, Albermann N, Ebinger F, Burckhardt I, Beisel C, Müller C, et al. Posaconazole concentrations in the central nervous system. *J Antimicrob Chemother.* déc 2008;62(6):1468-70.
32. Wiederhold NP, Kovanda L, Najvar LK, Bocanegra R, Olivo M, Kirkpatrick WR, et al. Isavuconazole Is Effective for the Treatment of Experimental Cryptococcal Meningitis. *Antimicrob Agents Chemother.* sept 2016;60(9):5600-3.
33. Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, Rottinghaus ST, Bow EJ, Cornely OA, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 20 janv 2015;162(2):81-9.
34. Réminiac F, Sonnevile R, Massias L, Chochillon C, Wolff M. Very-High-Dose Caspofungin Combined with Voriconazole To Treat Central Nervous System Aspergillosis: Substantial Penetration of Caspofungin into Cerebrospinal Fluid. *Antimicrob Agents Chemother.* juin 2014;58(6):3568-9.
35. Ehrmann S, Bastides F, Gissot V, Mercier E, Magro P, Bailly E, et al. Cerebral aspergillosis in the critically ill: two cases of successful medical treatment. *Intensive Care Med.* mai 2005;31(5):738-42.

36. Panackal AA, Parisini E, Proschan M. Salvage combination antifungal therapy for acute invasive aspergillosis may improve outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. nov 2014;28:80-94.
37. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 juin 2008;46(12):1813-21.
38. Marchetti O, Lamothe F, Mikulska M, Viscoli C, Verweij P, Bretagne S, et al. ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant*. juin 2012;47(6):846-54.
39. Lanternier F, Dannaoui E, Morizot G, Elie C, Garcia-Hermoso D, Huerre M, et al. A global analysis of mucormycosis in France: the RetroZygo Study (2005-2007). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. févr 2012;54 Suppl 1:S35-43.
40. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 mai 2006;42(10):1417-27.
41. Bergeron A, Porcher R, Menotti J, Poirot JL, Chagnon K, Vekhoff A, et al. Prospective evaluation of clinical and biological markers to predict the outcome of invasive pulmonary aspergillosis in hematological patients. *J Clin Microbiol*. mars 2012;50(3):823-30.
42. Miceli MH, Graziutti ML, Woods G, Zhao W, Kocoglu MH, Barlogie B, et al. Strong correlation between serum aspergillus galactomannan index and outcome of aspergillosis in patients with hematological cancer: clinical and research implications. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 mai 2008;46(9):1412-22.

## Résumé

---

**Introduction.** L'aspergillose cérébrale (AC) est une infection fongique rare associée à une mortalité et une morbidité importante. L'objectif de ce travail est de décrire la présentation clinico-mycologique au diagnostic, la prise en charge, l'évolution et le pronostic de l'AC selon le terrain sous-jacent.

**Matériels et méthodes.** Nous avons mené une étude rétrospective nationale multicentrique recueillant des données épidémiologiques, cliniques, mycologiques, radiologiques ainsi que des données sur le traitement et l'évolution. Les cas inclus ont été classés en aspergillose invasive prouvée ou probable selon les critères EORTC/MSG publiés en 2008 modifiés par l'ajout du diabète dans les critères d'hôte. L'atteinte cérébrale a été également classée en prouvée ou probable selon des critères histologiques, mycologiques et radiologiques adaptés des critères EORTS/MSG.

**Résultats.** Vingt-six patients ayant eu une AC prouvée (73,1%) ou probable (26,9%) entre janvier 2006 et juillet 2017 dans 7 centres français ont été inclus. L'âge médian était de 58 ans [50-71] et 73% des patients étaient des hommes. Les pathologies sous-jacentes étaient les suivantes : hémopathie maligne (19,2%), transplantation d'organe solide (34,6%), diabète (23,1%), pathologie auto-immune sous immunosuppresseurs (3,8%) et granulomatose septique chronique (3,8%). Deux patients avaient comme seul facteur de risque une chirurgie sinusienne récente. Aucun facteur prédisposant n'était retrouvé chez 2 patients. La sensibilité du  $\beta$ -D-glucane, de l'antigène galactomannane et de la PCR *Aspergillus sp* sériques était de 87,5%, 50% et 30%, respectivement. L'AC survenait par dissémination hématogène chez 38,5% des patients et par contiguïté à partir d'un foyer de la base du crâne chez 57,7%. Elle était isolée chez 1 patient. L'atteinte par contiguïté était associée à une moins bonne sensibilité de l'antigénémie galactomannane (20% vs 77,8%,  $p = 0,02$ ) et une plus grande fréquence des complications vasculaires (40% vs 0%,  $p = 0,02$ ), sans différence en terme de survie. La survie globale était de 76,9% à 3 mois, de 69,2% à 12 mois et de 57,7% aux dernières nouvelles. L'absence d'hémopathie maligne était associée à une meilleure survie à 3 mois.

**Discussion.** Bien que moins importante que celle rapportée dans des études précédentes, la mortalité de l'AC reste élevée dans notre série en partie en raison de la difficulté du diagnostic et de la sévérité des pathologies sous-jacentes. L'AC touche des patients présentant une immunodépression d'intensité variable et parfois des patients sans facteur de risque connu. Les modalités optimales de la prise en charge médico-chirurgicale restent à définir.