

# Infections opportunistes du SNC

## « Panorama des points utiles au clinicien »

Guillaume Martin-Blondel  
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Toulouse  
& UMR INSERM/CNRS 1043, Centre de Physiopathologie Toulouse Purpan

## Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

**Intervenant :** Guillaume Martin-Blondel

**Titre :** Infections opportunistes du SNC

L'orateur ne souhaite pas répondre

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique  OUI  NON
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents  OUI  NON
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations  OUI  NON
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique  OUI  NON

# Challenge

1. Présentation clinique, biologique et radiologique atypique
2. Large spectre d'agents pathogènes, et coinfections possibles

Virus	Bactéries	Champignons	Parasites
<i>Herpesviridae</i> Polyomavirus JC et BK Arboviroses, LCMV...	<i>Listeria</i> Mycobactéries <i>Nocardia</i>	<i>Cryptococcus</i> , <i>Candida</i> , <i>Histoplasma</i> <i>Aspergillus</i> , Mucorales <i>Scedosporium</i> ...	<i>Toxoplasma</i> <i>Balamuthia</i>

3. Nombreux diagnostics différentiels métaboliques, vasculaires, toxiques...

# Epidémiologie

## PvVIH

- Incidence IO SNC stable
- Pronostic péjoratif
- 61 PvVIH, Italie
  - Neurotoxo, n=21 (34,4%)
  - LEMP, n=19 (31%)
  - HAND, n=13 (21%)
  - Cryptococcose, lymphome/EBV, encéphalite HSV, n=1 (1,5%)
  - Non documenté, n=5 (8%)

## Transplanté d'organe solide

- <1% (rein)
- < atteintes non infectieuses
- 1<sup>ère</sup> année post-TOS

**Table 4. Incidence and Onset of Common Central Nervous System Conditions in the Solid Organ Transplant Recipient<sup>a,b</sup>**

CNS Condition	Approximate Incidence <sup>a</sup>	Usual Posttransplant Onset
<b>Infectious</b>		
Aspergillus species	0.2%	Median 6 mo
Cryptococcus	0.1%	Median 19 mo
Endemic fungi	0.2%	Median 12 mo
Nocardia species	<0.01%	N/A
Progressive multifocal leukoencephalopathy (JC virus)	Up to 0.03%	Mean 1 y
Other molds including Mucorales	0.04%	Median 12 mo

## Greffe CSH

- Cohorte 2000-2014, 709 patients
  - 34 IO SNC, médiane 116 j.
  - 3,9% à 1 an
    - Cordon > donneur apparenté
  - < atteintes non infectieuses

**Table 3**  
Etiology of CNS Infections according to the Type of SCT

Etiology	MST n (%)	UCBT n (%)
Total	6	28
Toxoplasma	1 (2)	3 (3)
Fungal	1 (2)	11 (11)
HHV-6	1 (2)	6 (6)
CMV	0 (0)	2 (2)
VZV	0 (0)	1 (1)
Bacterial	1 (2)	3 (3)
Not microbiologically documented	2 (3)	2 (2)

# Profil selon le mécanisme de l'immunosuppression

Immunosuppresseurs  
Immunomodulateurs

Infection

Natalizumab (NTZ)	JC, VZV, <i>Cryptococcus</i>
Ibrutinib	<i>Aspergillose</i>
AZA, MTX, MMF	CMV, PTLD
Alemtuzumab	CMV, HSV, VZV, TB, <i>Listeria</i> , <i>Nocardia</i>
Dimethylfumarate	VZV, JC
Fingolimod	HSV, VZV, <i>Cryptococcus</i> , <i>Listeria</i>
Ruxolitinib	Toxoplasmose
Anti-TNF	VZV
Anti-CD20	CMV, VZV, lymphome EBV, <i>Cryptococcus</i>

## Registre OFSEP, 2007-2016, 22414 PA

- Incidence LEMP sous NTZ: 2/1000 PA (1,46-2,69)
  - 2007-2013: +45%/an
  - 2013-2016: -23%/an
- Efficacité stratégie de minimisation des risques

## IFI sous Ibrutinib

- Série rétrospective française de 33 IFI
  - Médiane 3 mois (1-30) après initiation
  - 27/33 aspergilloses invasives, 40% avec atteinte SNC
  - 4 cryptococcoses disséminées, 1 pneumocystose, 1 mucormycose



# Niveau de vigilance élevé +++

Tout nouveau  
sympôme neurologique  
avec ou sans fièvre

- Terrain (LTCD4, greffe, IS, prophylaxies, voyage...)
- Sepsis
- Syndrome méningé et signes de souffrance neurologique
- Signes extra-neurologiques (peau/poumon/ORL...)

Ponction lombaire  
sauf contre-indication usuelle\*  
(après TDM cérébrale\*\* ?)

+

IRM  
cérébrale

+

Examens  
microbio.

+/-

Imagerie  
TAP...

Infection bactérienne avec ou  
sans complication neurologique

Méningo-encéphalite  
« à liquide clair »

Lésion focale  
Abcès

# 1. Infections bactériennes

- Registre prospectif suédois 2008-2017, 1056 adultes avec méningite bactérienne

	Total; n = 1056 (%)	Immuno- 1/3 compromised state; n = 352 (%)	Not immuno- compromised state; n = 704 (%)	P-value
1 <i>S pneumoniae</i>	559 (53)	186 (53)	373 (53)	0.97
<i>N meningitidis</i>	104 (10)	17 (5)	87 (12)	<0.001
<i>H influenzae</i>	55 (5)	11 (3)	44 (6)	0.031
2 <i>L monocytogenes</i>	56 (5)	39 (11)	17 (2)	<0.001
Alfa-hemolytic streptococci	36 (3)	15 (4)	21 (3)	0.28
Beta-hemolytic streptococci	54 (5)	14 (4)	40 (6)	0.24
<i>S aureus</i>	39 (4)	18 (5)	21 (3)	0.08
<i>Enterobacteriaceae</i>	24 (2)	11 (3)	13 (2)	0.19
Other bacteria	36 (3)	16 (5)	20 (3)	0.15
Unknown etiology	93 (9)	25 (7)	68 (10)	0.17

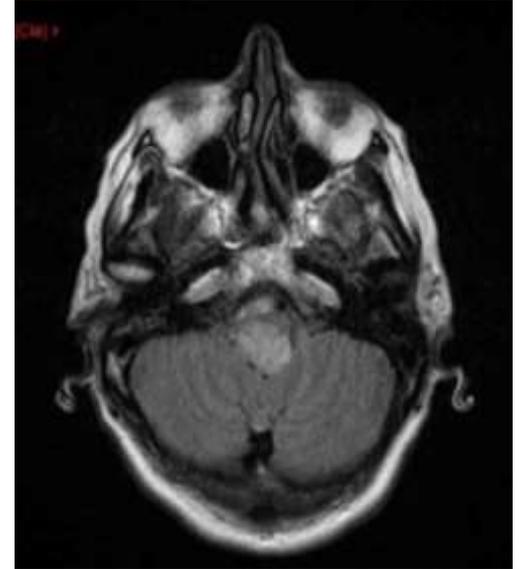
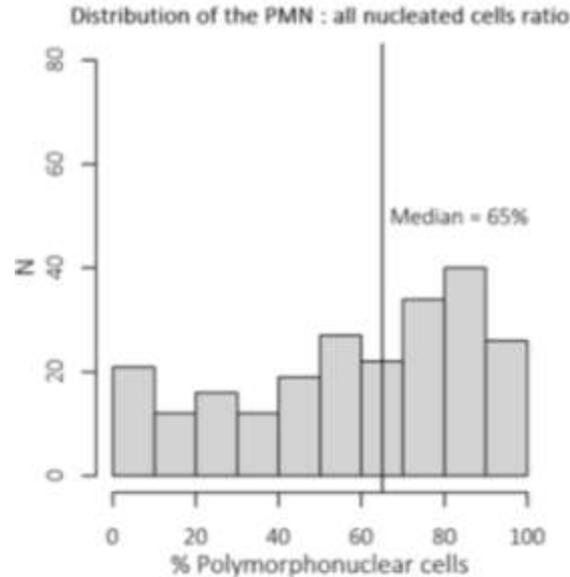
Qq différences significatives	352 ID	704 non ID
Fièvre/Céphalées/Raideur	21%	34%
Délai initiation ATB > 2h	56%	42%
OR ajusté mortalité 1 mois	1,10 (0,59-2,05)	

→ C3G + Amoxicilline à posologie méningée

# 1. Infections bactériennes

## *Listeria monocytogenes*

- Polymorphisme
  - Atteinte tronc cérébral clinique 17%
  - Cellularité LCS variable
  - Atteinte tronc cérébral IRM 8%
- Mortalité à 3 mois 30%
  - Hémoc. + OR 3,7 (IC95 1,6-8,4)
  - Dexaméthasone OR 4,6 (IC95 1,5-14)

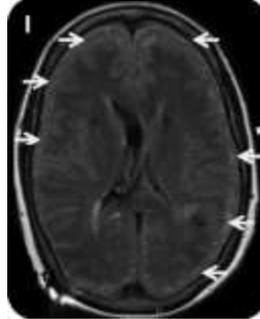


→ Pas de dexaméthasone si listériose compatible

## 2. Herpesviridae HSV, VZV, CMV, HHV6 (HHV7, EBV)

### HSV 1 et 2

25% cohorte ENCEIF  
Atteinte temporale ou non temporale  
□□ 20% sans méningite,  
ou prédo. PNN



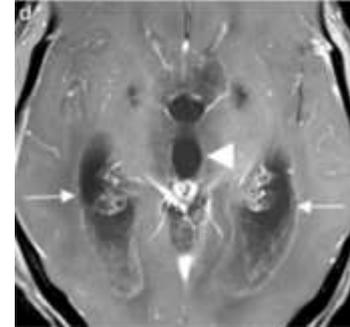
### VZV

11% cohorte ENCEIF  
Atteinte sous-tentorielle ou NGC  
□□ 10% sans méningite  
30-50% sans rash  
AVC jonction SG/SB par vascularite  
Synthèse intra-thécale IgG VZV



### CMV

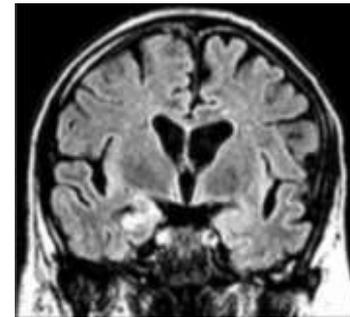
Atteinte épendymaire avec prises  
de contraste (péri-)ventriculaire  
Polyradiculonévrite



### HHV6 A et B

Greffe CSH, encéphalite limbique  
Distinguer intégration chromosome

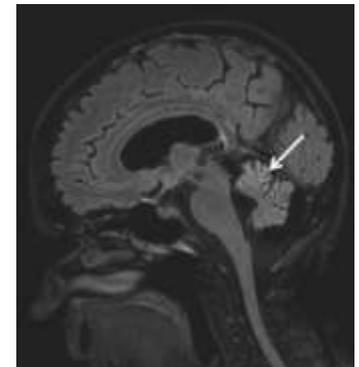
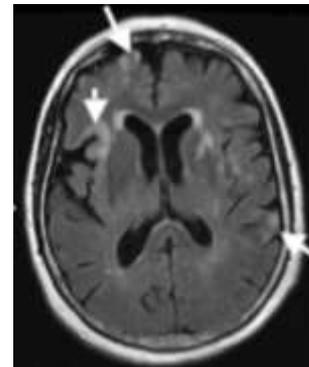
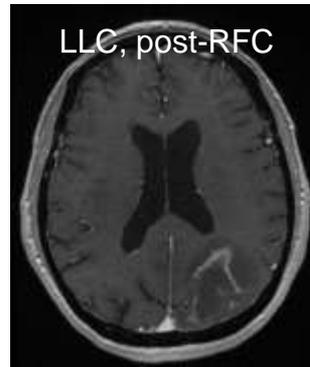
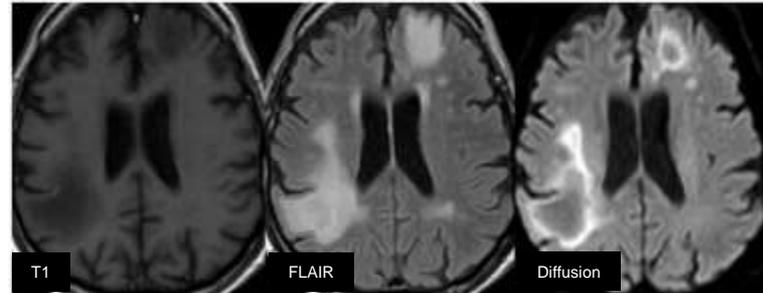
- Ci-HHV6, 1% population
- PCR sang total > 5-6 log stable
- PCR bulbe capillaire positive



→ PCR HSV et VZV LCS même sans méningite

# 3. Infections par les polyomavirus JC (et BK)

- **LEMP « classique »**
  - Oligodendrocytes
- **LEMP « inflammatoire/IRIS»**
  - Infiltration LT CD8
- **Autres tableaux (variants viraux)**
  - Neurones corticaux →  
Encéphalopathie, comitialité
  - Cellules granulaires du cervelet →  
Atrophie cérébelleuse progressive

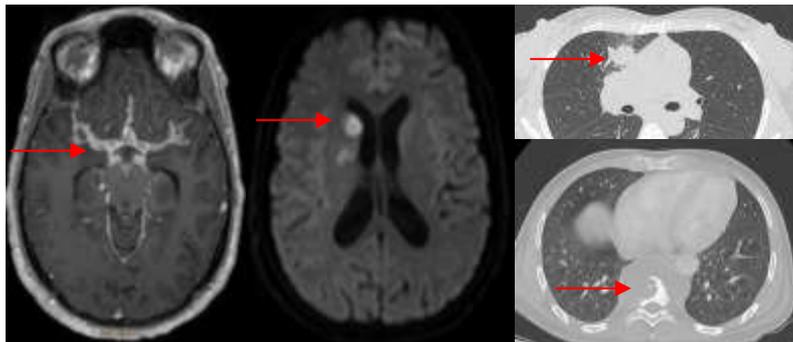


→ Penser au JCV même en l'absence de « leucoencéphalopathie »

# 4. Tuberculose et cryptococcose neuro-méningée

## Tuberculose

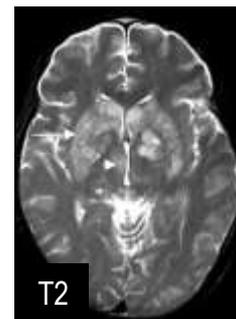
- 2,3% cohorte ENCEIF
- Sens. ZN 33%, Xpert 25%, culture 31%
- Méningite basilaire, tuberculomes
- Vascularite portion supra-clinoïdienne de la carotide interne, proximale ACA et ACM



➔ Chercher des indices hors SNC

## Cryptococcose

- Cohorte prospective US 71 patients non VIH
    - TOS 34%, MalSys 16%, hémopathie 12%
    - Délai symptômes/diagnostic: 30 jours
    - LCS peut être acellulaire
    - CrAg négatif LCS 6%, sérum 10%
    - Faux négatifs PCR multiplex
    - Atteinte pulmonaire 33%, lésions cutanées 5%
    - IRM: lésions périvasculaires NGC
- ☐☐ Culture myco. systématique du LCS

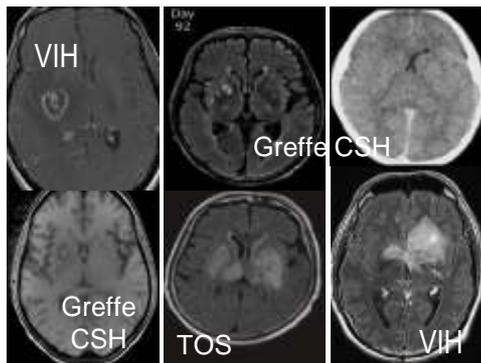




# 5. « Lésion focale »

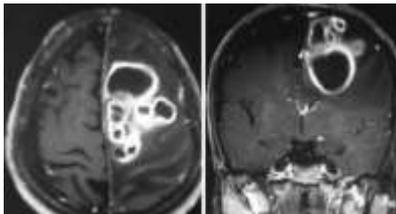
## Toxoplasmose

- PvVIH, TOS (D+/R-), greffe CSH (> M3)
- Lésions cocardiformes, 2/3 multiples, prédominant NGC et jonction SG/SB
- Œdème cérébral diffus, atteinte disséminée, myocardite (surtout non VIH)
- PCR sang et LCS: Spé. > 96%, Sens. 50-65% (↓ sous traitement)



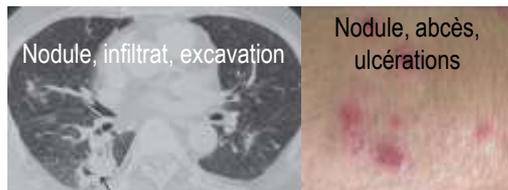
## Nocardiose

- TOS (poumon) et greffé CSH, > M3-6
- 



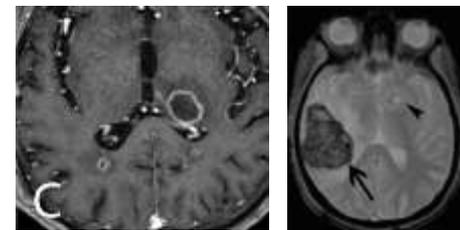
- Atteinte extra-neurologique +++

- Pulmonaire 80%
- Peau et tissus mous 30%
- Documentation espèce +++

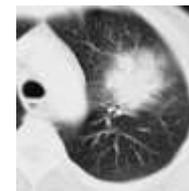


## Aspergillose

- Hémopathie maligne, Ibrutinib, greffe CSF et TOS, surtout précocement < M3
- Sièges jonction SG/SB sus-tentorielle, 60% prises de contraste, 13-39% hémorragie, anévrismes, AVC



- Ag Asp et PCR LCS
- Atteinte sinusienne
- Atteinte pulmonaire

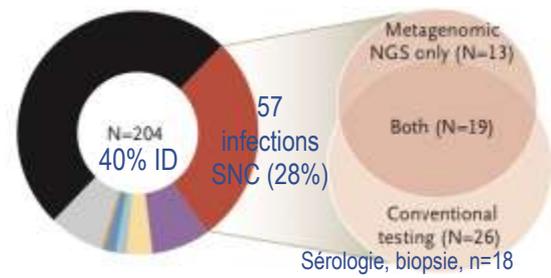


# Explorations « à calibrer » selon le tableau

Sang	Hémocultures Sérologie VIH, syphilis et <i>Toxoplasma</i> CrAg +/- Galactomannane +/- PCR <i>Toxoplasma</i> , mucorales et <i>Herpesviridae</i>
LCS	Examen direct et culture bactério, myco, mycobactério. Ag pneumococcique PCR <i>Listeria</i> PCR enterovirus, HSV, VZV +/- HHV6, CMV, EBV, JCV, BKV CrAg +/- Galactomannane et PCR <i>Aspergillus</i> PCR <i>Toxoplasma</i> PCR <i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex (+/- PCR multiplex mais performances discutables)
+/-	Si profil épidémiologique compatible: arboviroses, <i>Histoplasma</i> ...
+/-	Exploration atteinte cutanée/pulmonaire synchrone

## • Apport potentiel de la métagénomique/NGS

- Etude prospective, LCS, UCSF



- *Nocardia farcinica*
  - *Candida tropicalis*
  - VHE, Saint-Louis, EBV, echovirus
  - *Neisseria*, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *S. mitis* et *agalactiae*
- Impact sur la PEC 54%

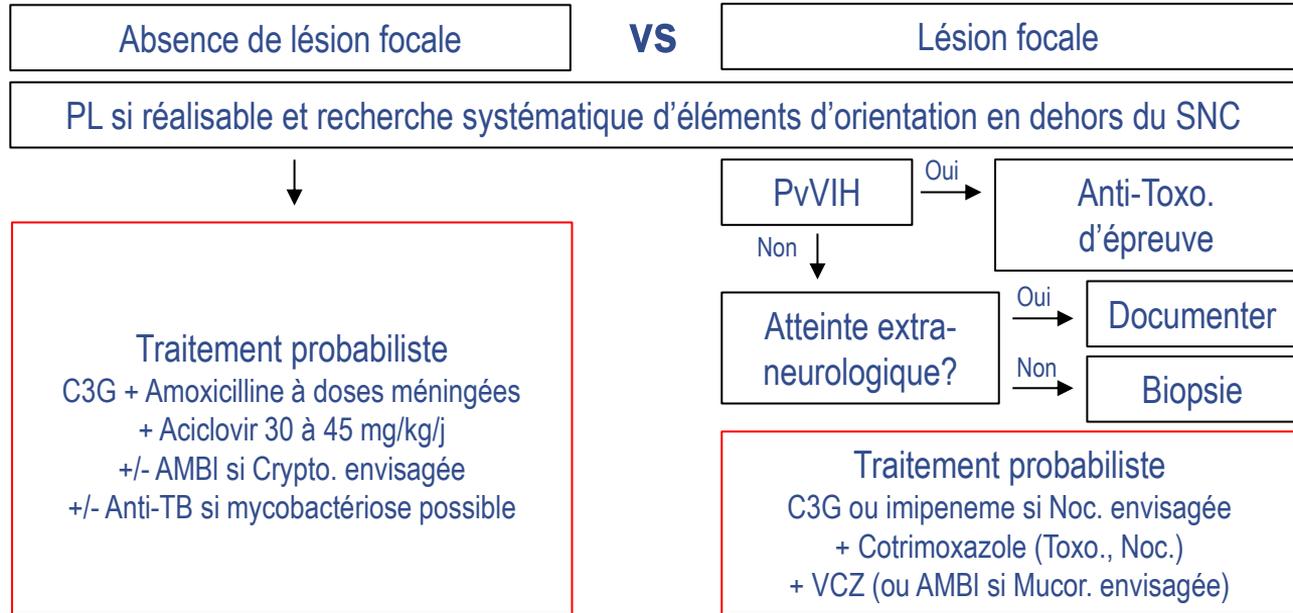
- Approche non biaisée

- Astrovirus (biopsie, greffé CSH, zoonose)
- Bornavirus 1 (biopsie, TOS, zoonose)
- Orthobunyavirus Umbre (autopsie 2 patients ID, zoonose, Culex)



# Conclusion

- Approche systématique et collaboration multidisciplinaire
- Dichotomie:



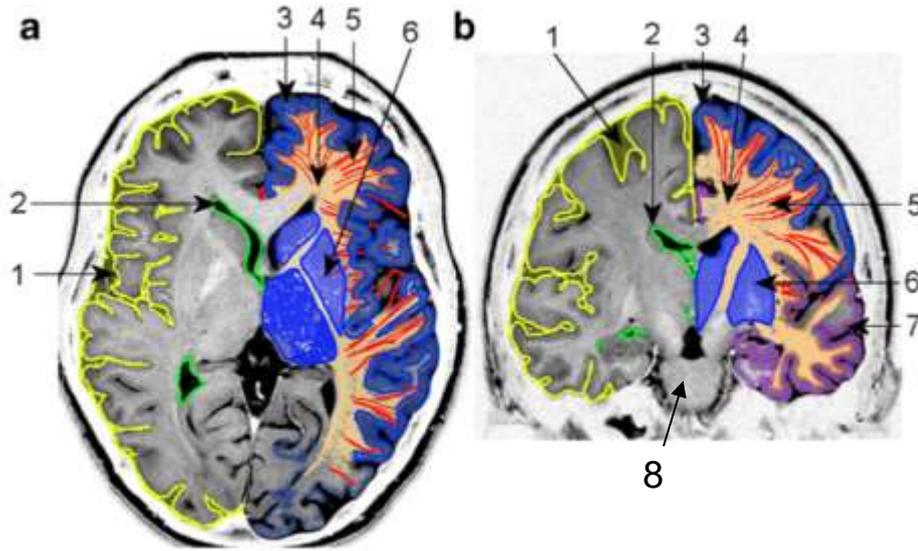
**Merci de votre attention**



21<sup>es</sup> JNE, Poitiers du 9 au 11 septembre 2020

# Imagerie difficile

- **Patterns évocateurs, mais pas d'image pathognomonique**
  - Mécanismes de neuro-invasion vers méninges et/ou parenchyme



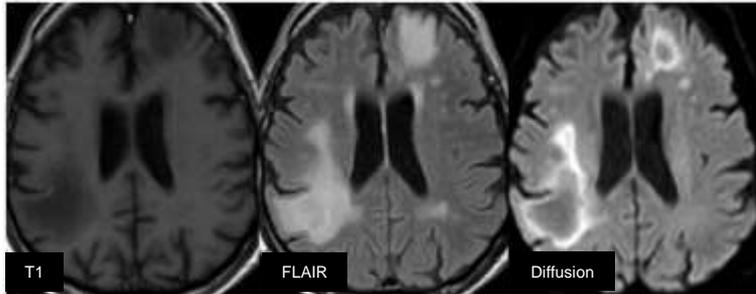
- 1: Méninges et espaces sous-arachnoidiens: Bactéries, tuberculose, virus, *Cryptococcus*  
2: **Ependyme**: CMV  
3/6: **Jonction cortex/SB, NGC**: Toxoplasmose  
4: **Substance blanche**: Polyomavirus, VIH  
5: **Espaces périvasculaires et vaisseaux**: *Cryptococcus*, *Aspergillus*, VZV  
7: **Limbique**: HSV, HHV6  
8: *Listeria*, VZV, EBV, JC, *Cryptococcus*  
Moelle: Enterovirus A71 et D68, VZV, CMV

**Vous ne pouvez pas vous passer d'un (bon) neuroradiologue**

# 3. Infections par les polyomavirus JC et BK

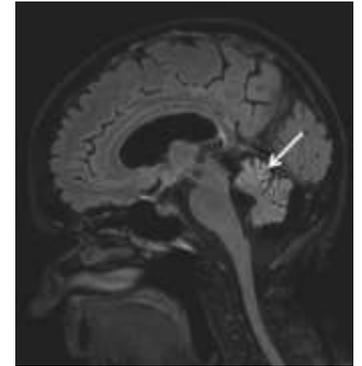
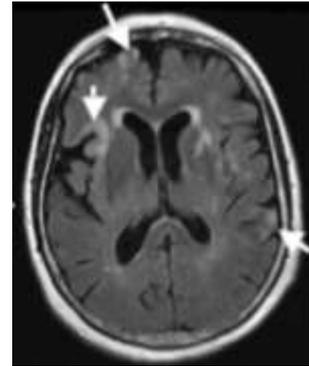
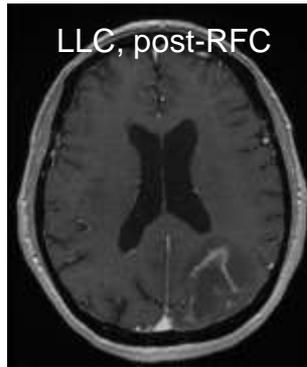
- **LEMP « classique »**

- Oligodendrocytes



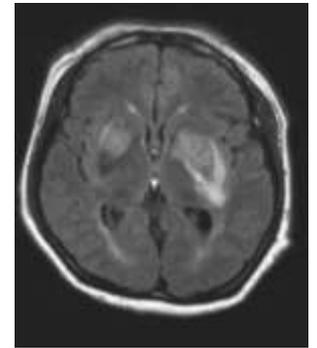
Encéphalopathie, chronique

- Cellules granulaires du cervelet →  
Atrophie cérébelleuse progressive



- **Infections du SNC à BK virus**

- PvVIH, greffe CSH et TOS
- Encéphalite aiguë, pattern IRM variable
- +/- atteinte rénale ou vésicale



**Message 4: Penser au JCV même en l'absence de « leucoencéphalopathie »**