



Lésions vasculaires associées aux aspergilloses et mucormycoses cérébrales

Aurélie JOURDES

jourdes.a@chu-toulouse.fr



UNIVERSITÉ
TOULOUSE III
PAUL SABATIER



Université
de Toulouse



CHU
TOULOUSE

Service de maladies
infectieuses – Hôpital Purpan



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

L'orateur ne
souhaite
pas répondre

☐

- **Intervenant** : Jourdes Aurélie
- **Titre** : Vascularites associées aux aspergilloses et mucormycoses cérébrales

- 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

Contexte

IFI à champignons filamenteux – atteintes cérébrales



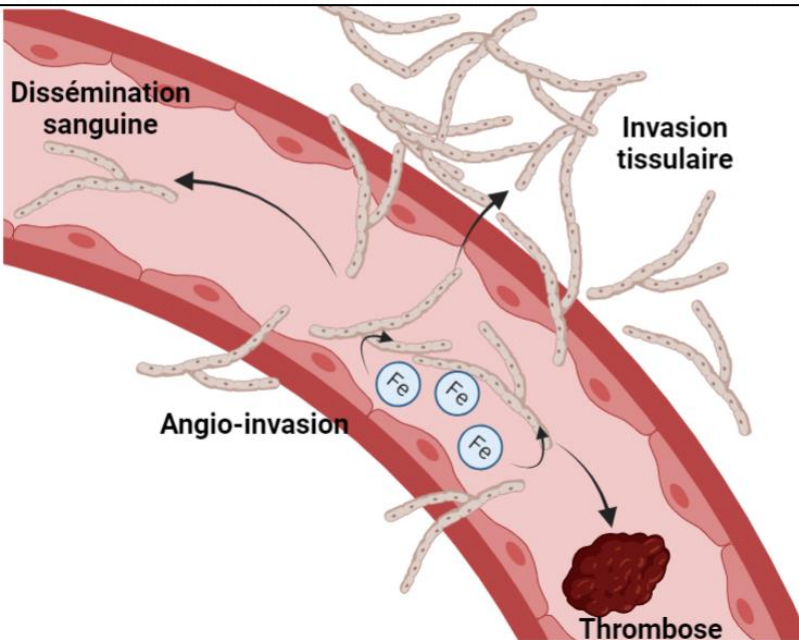
- ❖ 25% des mucormycoses¹, 5% des aspergilloses²
- ❖ IFI-SNC du patient d'hématologie : 1. Aspergillose 2. Mucormycose³
- ❖ 2 mécanismes physiopathologiques⁴ :

- atteinte de **contiguïté** à partir d'un foyer ORL
- diffusion **hématogène** à partir d'un foyer à distance

- ❖ **Morbi-mortalité élevée (50-70%)**⁴

Contexte

IFI à champignons filamenteux – lésions vasculaires cérébrales



- ❖ **25% des aspergilloses et mucormycozes cérébrales^{1,2}**
- ❖ **Phénotype variable**
- ❖ **Physiopathologie : tropisme vasculaire, effet pro-thrombogène et nécrosant (*Mucorales*)³**

Contexte

IFI à champignons filamenteux – lésions vasculaires cérébrales



❖ 25% des aspergilloses et

Problématiques :

- ❖ **Peu de données** disponibles
- ❖ Diagnostic difficile
- ❖ **Absence de recommandations thérapeutiques** (gestion anti-inflammatoires et anti-thrombotiques +++)
- ❖ Morbi-mortalité très élevée

et nécrosant (*Mucorales*)³

Patients et méthodes

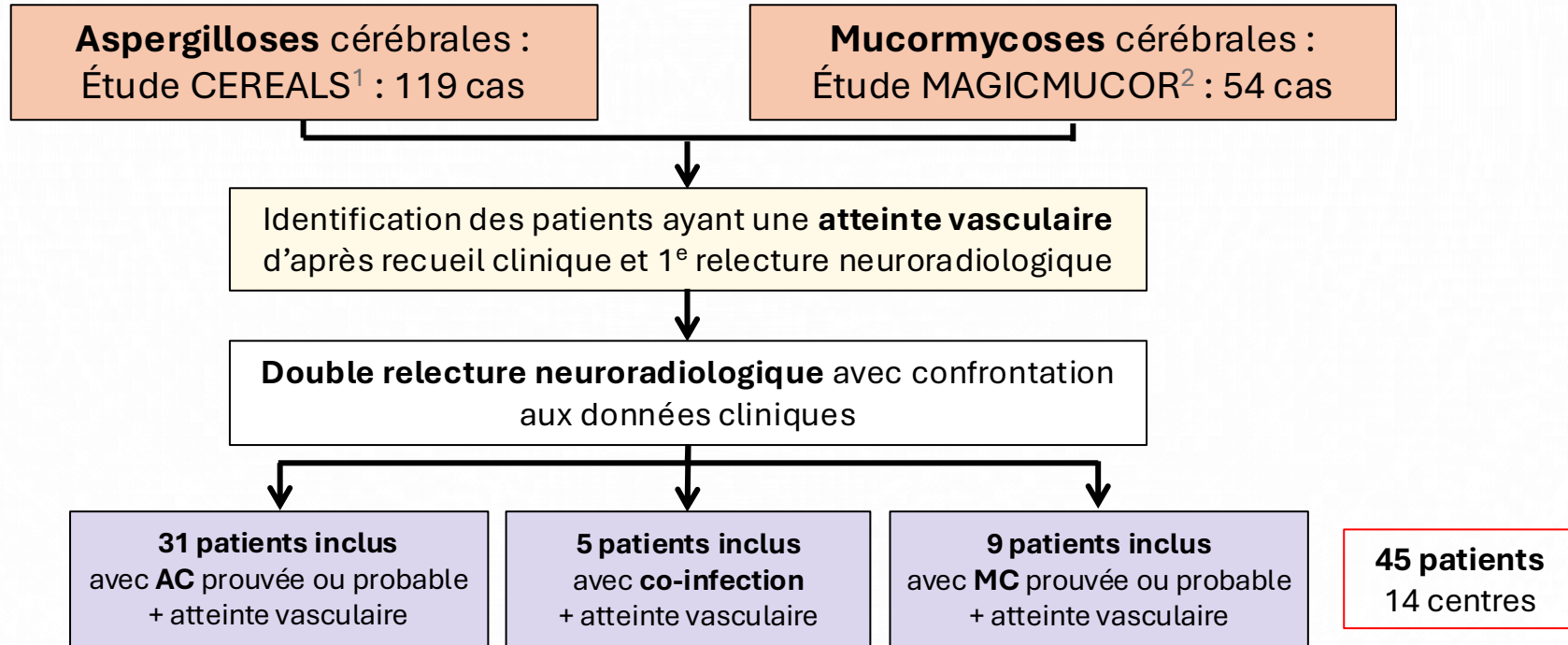
Objectifs

- i) décrire la présentation **clinique et radiologique** ;
- ii) préciser le mécanisme **physiopathologique** ;
- iii) décrire l'utilisation des **thérapeutiques** anti-inflammatoires, endovasculaires et la gestion de l'anticoagulation

Population

Patients ayant présenté une **aspergillose et/ou mucormycose cérébrale avec atteinte vasculaire** entre 2005 et 2020 en France

Patients et méthodes



Patients et méthodes

Phénotype ischémique

- ❖ **Sténose/occlusion** artérielle
 - ❖ **Dissection** artérielle
- ❖ **AVC ischémique** (jonctionnel, cortical, profond ou lacune)

Phénotype hémorragique

- ❖ **Anévrisme** artériel
- ❖ **Hématome** intra-parenchymateux
 - ❖ **Micro-bleeds** (≥ 5)
- ❖ Hémorragie **sous-arachnoïdienne**
- ❖ Hémorragie **intra-ventriculaire**

Patients et méthodes

Phénotype ischémique

- ❖ **Sténose/occlusion** artérielle
- ❖ **Dissection** artérielle
- ❖ **AVC ischémique** (jonctionnel, cortical, profond ou lacunaire)

Phénotype mixte

Association de lésions ischémiques et hémorragiques

Phénotype hémorragique

- ❖ **Anévrisme** artériel
- ❖ **Hématome** intra-parenchymateux
- ❖ **Micro-bleeds** (≥ 5)
- ❖ **Hémorragie sous-arachnoïdienne**
- ❖ **Hémorragie intra-ventriculaire**

Résultats – Population

Variables	Total (n=45)
Age (years) at diagnosis, median [IQR]	59 [48-69]
Women, <i>n</i> (%)	17 (38)
Main underlying conditions, <i>n</i> (%)	
* Hematologic malignancy [§]	20 (44)
* Solid organ transplant [□]	13 (29)
* Diabetes mellitus	10 (22)
* Auto-immune disease	9 (20)
* No underlying disease	4 (9)
CVDs risk factors ≥ 1, <i>n</i> (%)	32 (71)
Hemostasis disorders and/or thrombopenia at diagnosis, <i>n</i> (%)	27 (60)
Neutropenia at diagnosis, <i>n</i> (%)	16 (36)
Route of dissemination, <i>n</i>(%)	
* Haematogenous dissemination	27 (60)
* Contiguous extension	18 (40)

Résultats – Population

Variables	Total (n=45)
Age (years) at diagnosis, median [IQR]	59 [48-69]
Women, <i>n</i> (%)	17 (38)
Main underlying conditions, <i>n</i> (%)	
* Hematologic malignancy [§]	20 (44)
* Solid organ transplant [□]	13 (29)
* Diabetes mellitus	10 (22)
* Auto-immune disease	9 (20)
* No underlying disease	4 (9)
CVDs risk factors ≥ 1, <i>n</i> (%)	32 (71)
Hemostasis disorders and/or thrombopenia at diagnosis, <i>n</i> (%)	27 (60)
Neutropenia at diagnosis, <i>n</i> (%)	16 (36)
Route of dissemination, <i>n</i>(%)	
* Haematogenous dissemination	27 (60)
* Contiguous extension	18 (40)

Résultats – Population

Variables	Total (n=45)	Ischemic phenotype (n=23)	Haemorrhagic phenotype (n=12)	Mixed phenotype (n=10)
Age (years) at diagnosis, median [IQR]	59 [48-69]			
Women, <i>n</i> (%)	17 (38)			
Main underlying conditions, <i>n</i> (%)				
* Hematologic malignancy [§]	20 (44)			
* Solid organ transplant [□]	13 (29)			
* Diabetes mellitus	10 (22)			
* Auto-immune disease	9 (20)			
* No underlying disease	4 (9)			
CVDs risk factors ≥ 1, <i>n</i> (%)	32 (71)			
Hemostasis disorders and/or thrombopenia at diagnosis, <i>n</i> (%)	27 (60)			
Neutropenia at diagnosis, <i>n</i> (%)	16 (36)			
Route of dissemination, <i>n</i>(%)				
* Haematogenous dissemination	27 (60)			
* Contiguous extension	18 (40)			

Résultats – Population

Variables	Total (n=45)	Ischemic phenotype (n=23)	Haemorrhagic phenotype (n=12)	Mixed phenotype (n=10)
Age (years) at diagnosis, median [IQR]	59 [48-69]	61 [50-74]	58 [44-63]	62 [56-67]
Women, <i>n</i> (%)	17 (38)	11 (48)	4 (33)	2 (20)
Main underlying conditions, <i>n</i> (%)				
* Hematologic malignancy [§]	20 (44)	10 (43)	6 (50)	4 (40)
* Solid organ transplant [□]	13 (29)	6 (26)	3 (25)	4 (40)
* Diabetes mellitus	10 (22)	4 (17)	3 (25)	3 (30)
* Auto-immune disease	9 (20)	3 (13)	4 (33)	2 (20)
* No underlying disease	4 (9)	3 (13)	0 (0)	1 (10)
CVDs risk factors ≥ 1, <i>n</i> (%)	32 (71)	18 (78)	7 (58)	7 (70)
Hemostasis disorders and/or thrombopenia at diagnosis, <i>n</i> (%)	27 (60)	11 (48)	9 (75)	7 (70)
Neutropenia at diagnosis, <i>n</i> (%)	16 (36)	7 (30)	5 (42)	4 (40)
Route of dissemination, <i>n</i>(%)				
* Haematogenous dissemination	27 (60)	7 (30)	12 (100)	8 (80)
* Contiguous extension	18 (40)	16 (70)	0 (0)	2 (20)

Résultats – Population

Variables	Total (n=45)	Ischemic phenotype (n=23)	Haemorrhagic phenotype (n=12)	Mixed phenotype (n=10)
Age (years) at diagnosis, median [IQR]	59 [48-69]	61 [50-74]	58 [44-63]	62 [56-67]
Women, <i>n</i> (%)	17 (38)	11 (48)	4 (33)	2 (20)
Main underlying conditions, <i>n</i> (%)				
* Hematologic malignancy [§]	20 (44)	10 (43)	6 (50)	4 (40)
* Solid organ transplant [□]	13 (29)	6 (26)	3 (25)	4 (40)
* Diabetes mellitus	10 (22)	4 (17)	3 (25)	3 (30)
* Auto-immune disease	9 (20)	3 (13)	4 (33)	2 (20)
* No underlying disease	4 (9)	3 (13)	0 (0)	1 (10)
CVDs risk factors ≥ 1, <i>n</i> (%)	32 (71)	18 (78)	7 (58)	7 (70)
Hemostasis disorders and/or thrombopenia at diagnosis, <i>n</i> (%)	27 (60)	11 (48)	9 (75)	7 (70)
Neutropenia at diagnosis, <i>n</i> (%)	16 (36)	7 (30)	5 (42)	4 (40)
Route of dissemination, <i>n</i>(%)				
* Haematogenous dissemination	27 (60)	7 (30)	12 (100)	8 (80)
* Contiguous extension	18 (40)	16 (70)	0 (0)	2 (20)

Résultats – Clinique

Variables	Total (n=45)
Clinical signs, <i>n</i> (%)	
* Headache	16 (36)
* Meningeal syndrome	7 (16)
* Intracranial hypertension	3 (7)
* Impaired consciousness	33 (73)
* Seizure	3 (7)
* Cranial nerve palsy	19 (42)
* Other focal sign	18 (40)
* No neurological signs or symptoms	0 (0)

Survenue de l'atteinte vasculaire :

- **au diagnostic** d'IFI cérébrale :
40/45 (89%)
- si à distance : délai médian **5 jours** [3-36]

Résultats – Imagerie

Lésions vasculaires

Phénotype ischémique (n=23)

Lésions vasculaires : 18/23
(**78%**)
dont 18 occlusions/sténoses
et 1 dissection

Phénotype mixte (n=10)

Lésions vasculaires : 5/10
(**50%**)
dont 2 sténoses/occlusions
et 4 anévrysmes

Phénotype hémorragique (n=12)

Lésions vasculaires : 2/12
(**17%**)
2 anévrysmes

Résultats – Imagerie

Lésions vasculaires

Phénotype ischémique (n=23)

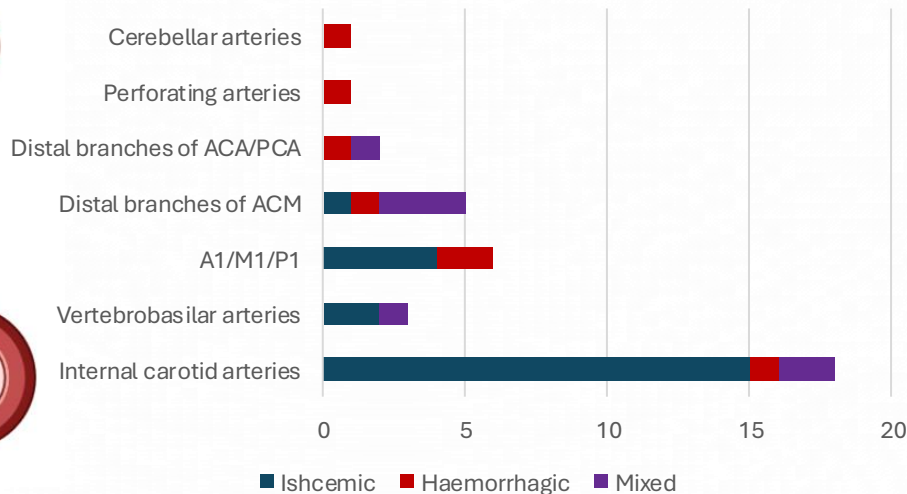
**Lésions vasculaires : 18/23
(78%)**
dont 18 occlusions/sténoses
et 1 dissection

Phénotype mixte (n=10)

**Lésions vasculaires : 5/10
(50%)**
dont 2 sténoses/occlusions
et 4 anévrysmes

Phénotype hémorragique (n=12)

**Lésions vasculaires : 2/12
(17%)**
2 anévrysmes

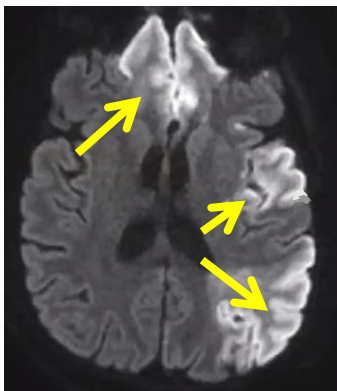


Résultats – Imagerie

AVC ischémiques

**Phénotype ischémique
(n=23)**

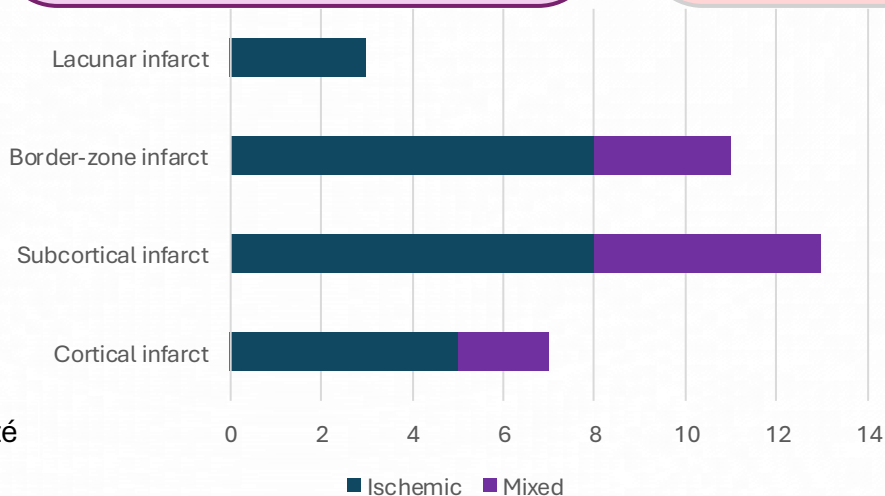
**AVC ischémiques : 18/23
(78%)**



Phénotype mixte (n=10)

**AVC ischémiques : 9/10
(90%)**

**Phénotype hémorragique
(n=12)**



Ischémies jonctionnelles – Atteinte de contiguïté

Résultats – Imagerie

AVC hémorragiques

Phénotype ischémique
(n=23)

AVC ischémiques : 18/23
(78%)

Phénotype mixte (n=10)

AVC hémorragiques : 9/10
(90%)

Phénotype hémorragique
(n=12)

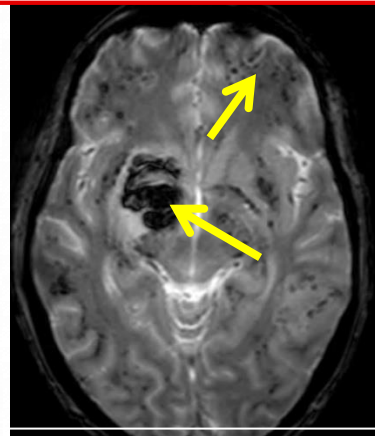
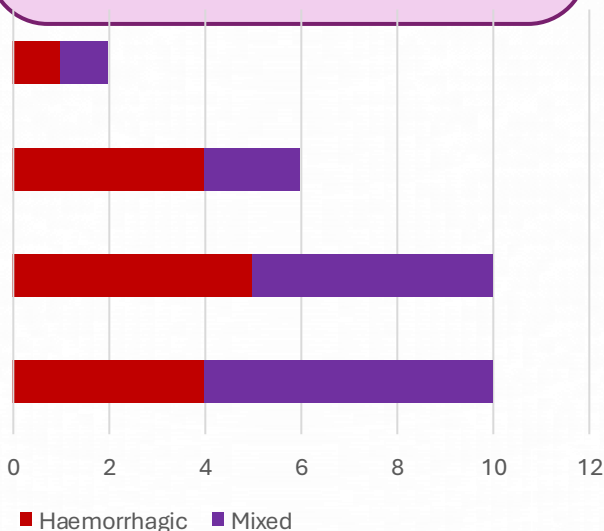
AVC hémorragiques : 12/12
(100%)

Intraventricular haemorrhage

Subarchnoid haemorrhage

Microbleeds

Intraparenchymal hematoma



Micro-saignements et hématome profond –
Dissémination hématogène

Résultats – Histologie

10 analyses histologies disponibles

- ❖ **Envahissement paroi vasculaire** par des filaments : **7/10 (70%)**
- ❖ **Nécrose** : **8/10 (80%)**
- ❖ **Thrombose** : **5/10 (50%)**



Résultats – Traitements

Variables	Total (n=45)	Ischemic phenotype (n=23)	Haemorrhagic phenotype (n=12)	Mixed phenotype (n=10)
Antithrombotic and anti-inflammatory treatments, <i>n</i>(%)				
* Antiplatelet therapy	4 (9)	3 (13)	0 (0)	1 (10)
* Anticoagulant therapy (therapeutic dose)	3 (7)	3 (13)	0 (0)	0 (0)
* Endovascular embolization	2 (4)	2 (9)	0 (0)	0 (0)
* Corticotherapy	7 (16)	6 (26)	1 (8)	0 (0)

Résultats – Traitements

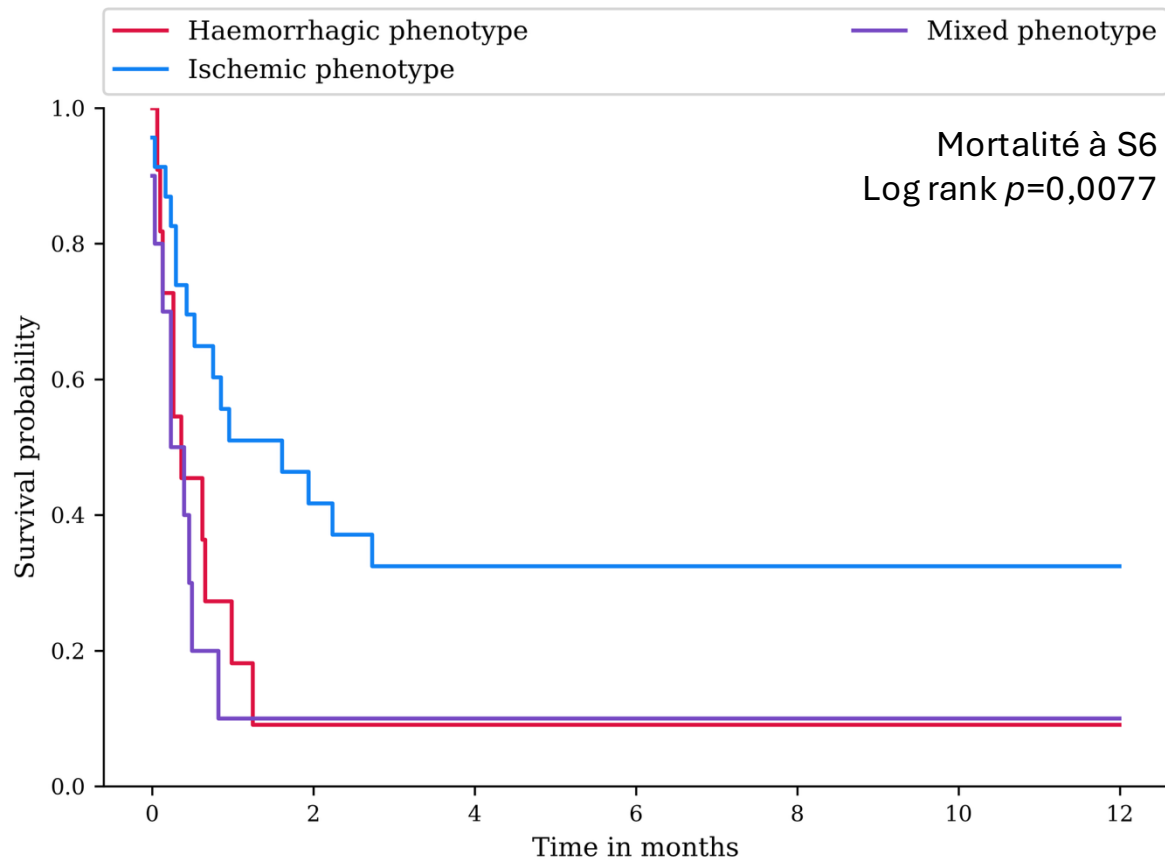
Variables	Total (n=45)	Ischemic phenotype (n=23)	Haemorrhagic phenotype (n=12)	Mixed phenotype (n=10)
Antithrombotic and anti-inflammatory treatments, n(%)				
* Antiplatelet therapy	4 (9)	3 (13)	0 (0)	1 (10)
* Anticoagulant therapy (therapeutic dose)	3 (7)	3 (13)	0 (0)	0 (0)
* Endovascular embolization	2 (4)	2 (9)	0 (0)	0 (0)
* Corticotherapy	7 (16)	6 (26)	1 (8)	0 (0)

3 récides ischémiques
1 apparition anévrisme → HIP
5/7 décédés à S6

Résultats – Evolution

Variables	Total (n=45)	Ischemic phenotype (n=23)	Haemorrhagic phenotype (n=12)	Mixed phenotype (n=10)
New vascular event, <i>n</i>(%)	16 (36)	11 (48)	1 (8)	4 (40)
* Ischemic stroke	13/16 (81)	10/11 (91)	0/1 (0)	3/4 (75)
* Haemorrhagic stroke	3/16 (19)	1/11 (9)	1/1 (100)	1/4 (25)
6-week mortality, <i>n</i>(%)	31 (69)	11 (48)	11 (92)	9 (90)

Résultats – Mortalité



Messages-clés

- ❖ Diagnostic :
 - Importance de **séquences vasculaires** dédiées
 - Période à risque : au diagnostic d'IFI cérébrales ++

Messages-clés

- ❖ Diagnostic :
 - Importance de **séquences vasculaires** dédiées
 - Période à risque : au diagnostic d'IFI cérébrales ++
- ❖ Phénotypes distincts :

Phénotype	Ischémique	Hémorragique	Mixte
Dissémination	Contiguïté	Hématogène	
Atteinte artérielle	Sténose/occlusion artère gros calibre (CI ++)	Vx petit et moyen calibre	
Type d'AVC	AVCi jonctionnels	HIP et microbleeds multiples	Tous types
Lésions associées	Hypophysite / chiasma / TVC / méninge	Abcès et cérébrites	

Messages-clés

- ❖ Diagnostic :
 - Importance de **séquences vasculaires** dédiées
 - Période à risque : au diagnostic d'IFI cérébrales ++
- ❖ Phénotypes distincts
- ❖ Morbi-mortalité élevée ; atteinte **hémorragique/mixte** >> ischémique
- ❖ Risque important de récurrence d'évènements vasculaires

Messages-clés

- ❖ Diagnostic :
 - Importance de **séquences vasculaires** dédiées
 - Période à risque : au diagnostic d'IFI cérébrales ++
- ❖ Phénotypes distincts :
- ❖ Morbi-mortalité élevée ; atteinte **hémorragique/mixte** >> ischémique
- ❖ Risque important de récurrence d'événements vasculaires
- ❖ Peu d'anti-agrégation/anticoagulation introduites : efficacité ? quid si lésion(s) hémorragique(s) associée(s) ?
- ❖ **Pas de rationnel physiopathologique justifiant l'utilisation de la corticothérapie**

Importance d'un contrôle fongique optimal pour prévenir et traiter les complications vasculaires

Remerciements

❖ Merci à : A. Serris, F. Lanternier, L. Lelièvre, G. Martin-Blondel
F. Bonneville, O. Naggara, C. Provost

❖ Et :

F. Ader
A. Alanio
J. Benzakoun
S. Bretagne
J. Bonhomme
M.-E. Bougnoux
N. Bourgeois
F. Botterel
T. Braun
E. Canet
S. Cassaing
L. Chantelot
T. Chouaki

A. Coste
F. Cotton
F. Danion
L. Delhaes
B. Denis
A. Fekkar
J.-P. Gangneux
S. Haouy
L. Hasseine
G. Hekimian
R. Herbrecht

B. l'Hermite
S. Houze
S. Imbert
L. Lachaud
J. Lambert
C. de La Porte des Vaux
V. Letscher-Bru
O. Lortholary
J.-M. Michot
L. Million
F. Morio
O. Paccoud
N. Pansu

F. Persat
S. Poirée
R. Porcher
V. Pourcher
K. Risso
S. Sonnevile
S. Kremer
P. Tattevin
C. Tantet
B. Verillaud
F. Vuotto
M. Wolff