

Infections du système nerveux central chez les malades immunodéprimés

M. Wolf

Hôpital Bichat - Claude Bernard

DES d'Anesthésie-Réanimation 17 Juin 2003

Immunodépression et infections du SNC

1. Fréquence relativement faible par rapport aux complications pulmonaires
2. Problèmes fréquents de diagnostic
3. Leur survenue altère le pronostic (mortalité, séquelles) surtout quand le recours à la ventilation mécanique est nécessaire

Complications neurologiques et VIH (réanimation)

- 84 patients admis en réanimation (avant l'ère du HAART)
- Survie à 3 mois: 32%
- Facteurs présents à l'admission, associés à la mortalité
 - GCS <7 (p=0,01)
 - Signes cliniques d'atteinte du TC (p=0,001)
 - Ventilation mécanique (p=0,02)

= Facteurs reflétant la sévérité de l'atteinte neurologique

Complications neurologiques en onco-hématologie (réanimation)

- ❑ 84 malades admis en réanimation (IGS II = 64)
- ❑ Etiologies: infection (15%), tumeur (13%), hémorragie (6%), encéphalopathie (40%), convulsions (7%), ischémie (2%), x (17%).
- ❑ Survie en réanimation: 49%
- ❑ Facteurs associés à la mortalité
 - ODI N > 3 (OR= 2,8)
 - Thrombopénie < 50000/ mm³ (OR=2,86)
 - Convulsions (OR=14,5)

Les questions pour le diagnostic

- ❑ Quelle immunodépression ?
- ❑ Si greffe d'organe: quel délai ?
- ❑ Quel traitement de « fond »: chimiothérapie, tt anti-rejet, anti-rétroviraux si VIH, corticoïdes, anti-TNF (Crohn, PAR..).
- ❑ Prophylaxie anti-infectieuse ?
- ❑ Existe-il des localisations extra-neurologiques ?
- ❑ Quelle présentation: lésion focalisée en imagerie, méningo-encéphalite, méningite ?

Un exemple

Chez les malades VIH ayant moins de 200 CD4 toute lésion focale doit être traitée comme une toxoplasmose

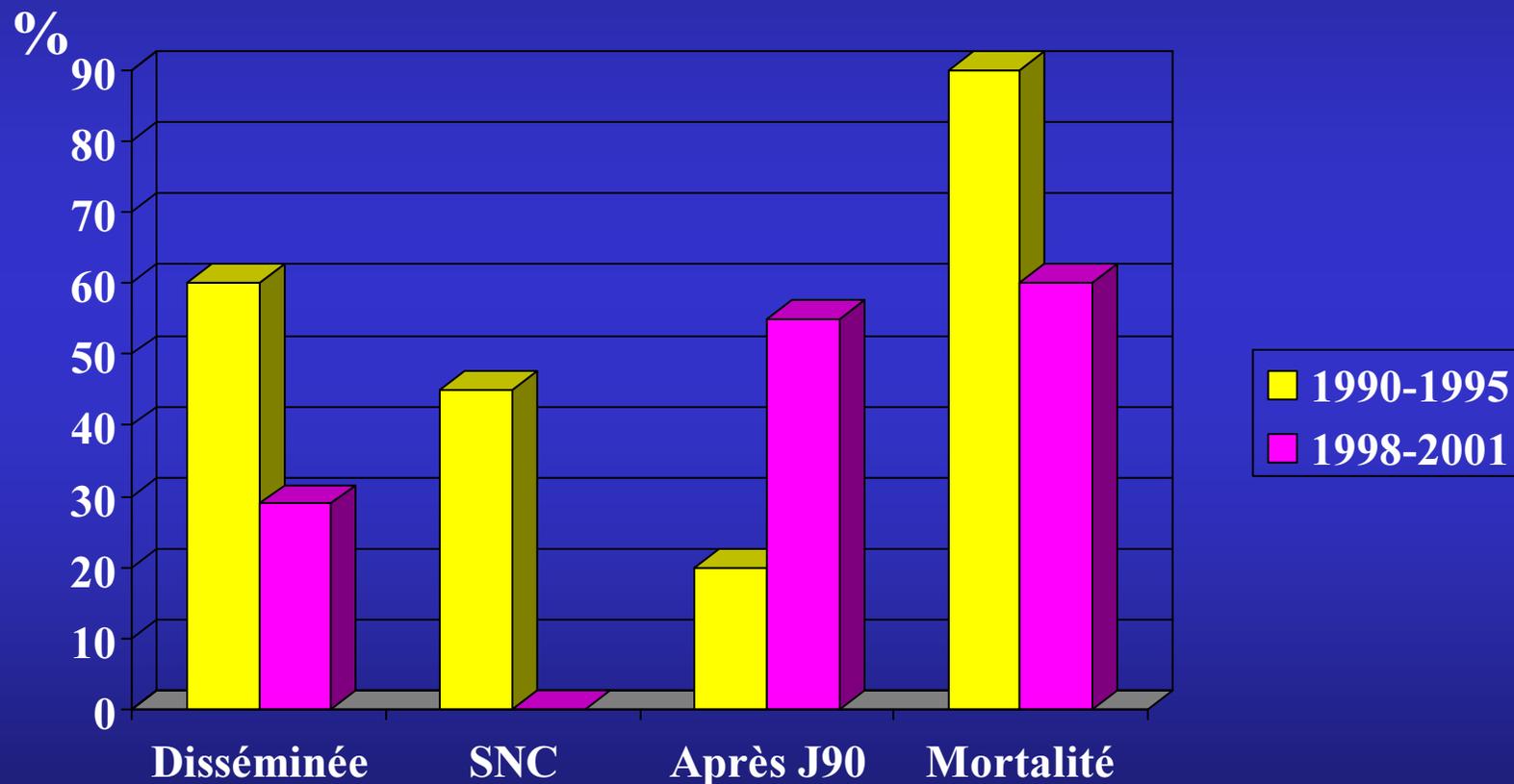
Les questions pour le diagnostic

- ❑ Quelle immunodépression ?
- ❑ Si greffe d'organe: quel délai ?
- ❑ Quel traitement de « fond »: chimiothérapie, tt anti-rejet, anti-rétroviraux si VIH, corticoïdes, anti-TNF (Crohn, PAR..).
- ❑ Prophylaxie anti-infectieuse ?
- ❑ Existe-il des localisations extra-neurologiques ?
- ❑ Quelle présentation: lésion focalisée en imagerie, méningo-encéphalite, méningite ?

TO: influence des t t s anti-r e j e t s

- ❖ Sirolimus (Rapamycine): activité in vitro sur de nombreuses espèces de champignons
- ❖ Synergie tacrolimus - ciclosporine et caspofungine sur *Aspergillus* sp.
- ❖ Les TO recevant du tacrolimus ou de la ciclosporine ont moins de localisations neurologiques liées à *C. neoformans*/ localisations cutanées ou des parties molles

Aspergillose après greffe de foie



VA Medical Center Pittsburgh

Influence de la prophylaxie

Cotrimoxazole: prévention:

- Pneumocystose (VI H, TO)
- Listériose (TO: rein+++)
- Toxoplasmose (TO: cœur ++, VI H+++)
- Nocardiose (TO: cœur ++)

Tuberculose et anti-TNF

- ❑ Rôle central du TNF α dans la défense contre le BK par les macrophages, la formation de granulomes, l'apoptose et la prévention de la dissémination.
- ❑ Association anti-TNF α et réactivation d'une tuberculose ancienne ou progression d'une tuberculose récente PAR: 6,2 cas/ 100000 h vs 24,4/ 100000 avec l'infliximab*
- ❑ Pathologies sous-jacentes: PAR, Crohn, psoriasis, spondylarthrite ankylosante
- ❑ Plus de la moitié des cas sont des formes extra-pulmonaires dont neurologique et disséminées*

* Kean *et al.* NEJM 2001; 345: 1098

Infection par le VIH et réanimation (Bichat - Cl Bernard)

	Avant HAART (1995-1996)	HAART (1998-2000)	p
n	189	236	
Etrangers	54 (29)	90 (38)	0,04
Statut VIH			< 10 ⁴
inconnu	37 (20)	67 (28)	
VIH sans tt ARV	52 (27)	37 (16)	
échec tt ARV	91 (48)	83 (35)	
Succès tt ARV	9 (5)	49 (21)	
Admission des urgences	54 (29)	107 (45)	< 10 ⁴
Mortalité à 3 mois	38%	30%	0,1

Diagnostic souvent difficile

- ❑ Diversité des agents infectieux potentiels
- ❑ Dg différentiel/ intricat ion avec processus non infectieux:
 - Tumeur
 - Accident vasculaire cérébral: ischémique, hémorragique
 - Manifestation spécifique de la maladie sous-jacente
 - Toxicité des thérapeutiques (ex. ciclo, tacrolimus)
 - Micro-angiopathie thrombotique
 - Troubles métaboliques
 - Syndrome par a-néoplasique

Table 1. Incidence and time of onset of central nervous system lesions in transplant recipients

Lesion	Bone marrow ^a	Liver ^a	Cardiac ^a	Lung ^a
Noninfectious				
Immunosuppressive-associated leukoencephalopathy	<1% ^b , NA	0.46%, 9 days (3 days-1 year)	NA, 26 days (5-29 days)	NA, 60 days (29 days-1 year)
Hemorrhages	3%, 38 days (NA)	0.34%, 51 days (7-75 days)	2%, NA (14-36 days)	NA
Infarcts	5%, NA	0.4%, 20 days (18-70 days)	2%, NA (5-21 days)	3%, NA
Subdural hematoma	3%, 26 days (7-36 days)	0.3%, 12 days (1 day-8 months)	NA	NA
Central pontine myelinolysis	NA	2.8%, 7 days (2-11 days)	NA	NA
Infectious	28%, 79 days (35-102 days)	6%, 26 days (6 days-4 years)	4% (NA)	0.5%, (NA)

Data are derived from refs. 1, 4, 5, 9, 13, 14, 16 and 69.

^a The numbers in the columns represent the incidence, and median time (range) to onset of central nervous system lesions, respectively, in the reports selected.

^b A unique form of leukoencephalopathy characterized pathologically by degeneration of white matter with multifocal to confluent areas of noninflammatory necrosis has also been reported in 1.6% of bone marrow transplant recipients (70). Receipt of cranial irradiation and/or intrathecal chemotherapy prior to marrow transplantation were identified as risk factors (70).

Micr o-angiopat hie t hr ombot ique

- ❑ 30 malades admis en réanimat ion
- ❑ Immunodéprimés: 16 (53%) dont 9 infect és par le VI H
- ❑ Troubles de la conscience: 26 (87%).
- ❑ At t eint e rénale: 28 (93%)
- ❑ Thr ombopénie: 30 (100%) dont 19 <50000/ mm³
- ❑ Hapt oglobine: 0,5 ± 0,3 g/ l
- ❑ I nf ect ion document ée: 16 (53%)
- ❑ Mort alit é: 8 (27%).

Deux situations

1. Diagnostic obtenu par la mise en évidence du micro-organisme dans un prélèvement d'un site extraneurologique.
2. Pas de diagnostic de certitude: attitudes :



Chez les malades immunodéprimés,
l'examen clé, qui doit être effectué
en premier, est la TDM.

Les lésions focales

Fréquent*

Aspergillose

Mycoses rares

Toxoplasmos

Nocardia

Actinomyces

Pyogenes (rares)

Rare*

Candida

Listeria

BK

* Dans ce mode de présentation

Méningo-encéphalites-méningites

1. Infections virales

- Groupe Herpès: HHV6, CMV, HSV, VZV
- LEMP (Virus JC) - Autres...

2. Encéphalite spécifique VIH

3. Infections bactériennes

- *Listeria* - BK - Pyogènes

4. Infections fongiques:

- *Cryptococcus*

Aspergillose invasive à Paris

1994-1999: 621 cas (115 AI prouvées, 506 probables)

Pathologie sous-jacente	Incidence (%)
LAM	8
LAL	6,3
Greffe de moelle all.	12,8 (GVH++)
Greffe cœur-poumon	11
Greffe de rein	0,4
VIH	0,02-0,13

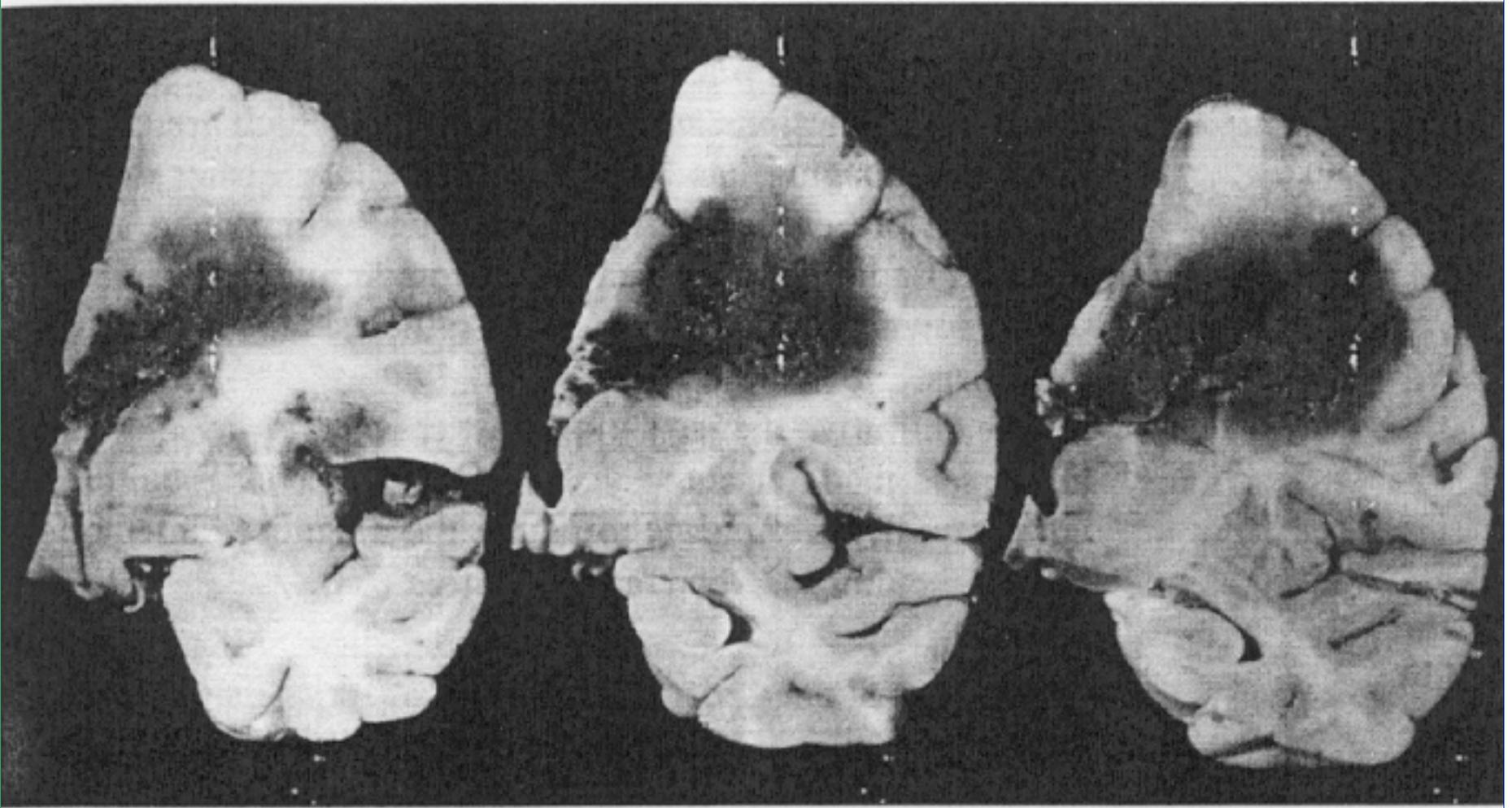
Mortalité: 63%

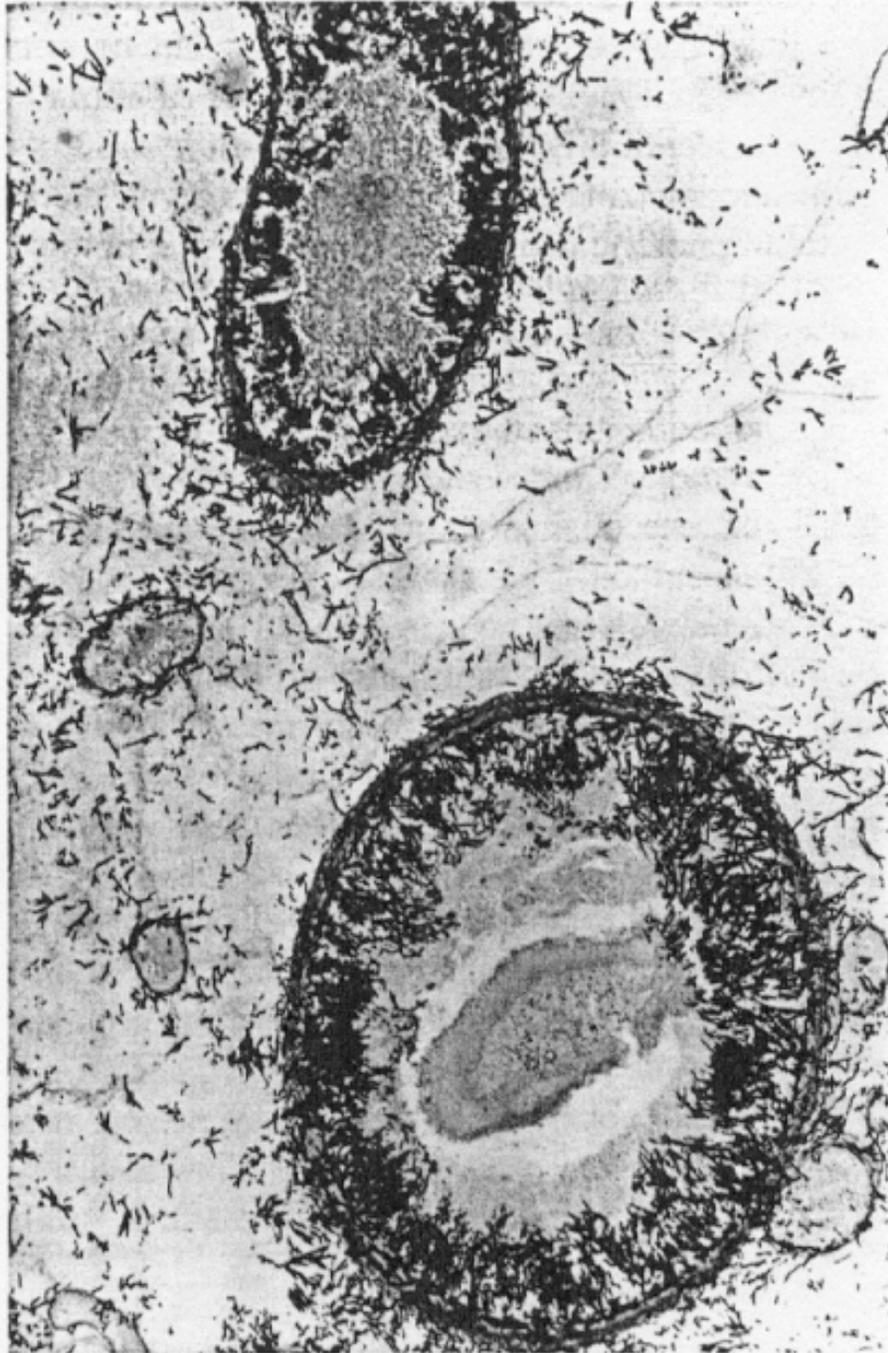
Cornet *et al.* JHI 2002

Aspergillose cérébrale

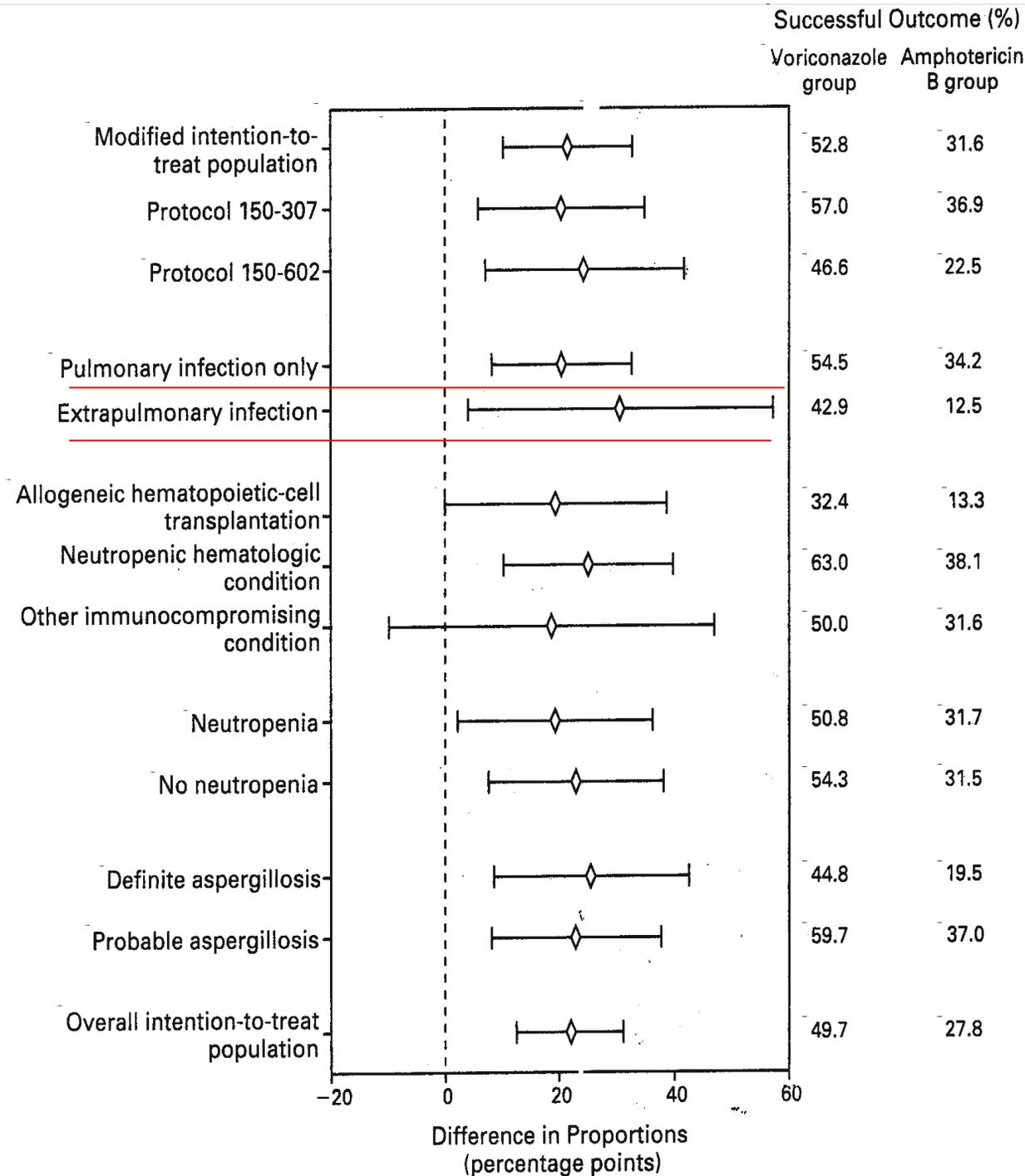
- ❑ La cause la plus fréquente d'abcès du cerveau chez les TO (Foie, allogreffes de moelle), corticothérapie au long cours, VIH = très rare
- ❑ Infection pulmonaire concomitante: 80-90%
- ❑ Imagerie: Abcès +++, infarctus +/- hémorragiques
 - Jonction substance grise-blanche
 - Prédilection pour hémisphères cérébraux (fronto-pariétaux)
- ❑ Diagnostic: poumon (TDM-prélèvements), antigène/PCR sang
- ❑ Traitement de 1ère ligne: voriconazole +/- caspofungine + chirurgie
- ❑ Mortalité > 80%

Aspergillose cérébrale: lésion ischémique





Oblit é r at i o n
v a s c u l a i r e p a r
l e s f i l a m e n t s
a s p e r g i l l a i r e s



Durée médiane t t

Vorico

77 j (2-84)

AmB

10j (2-78)

Autres molécules

Vorico

n= 52

AmB

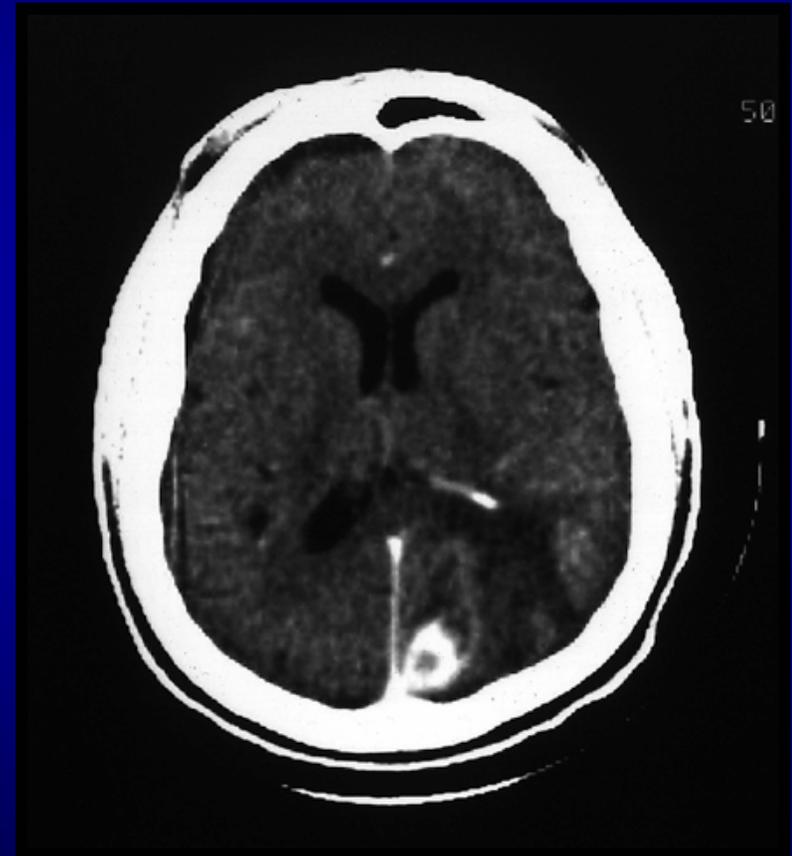
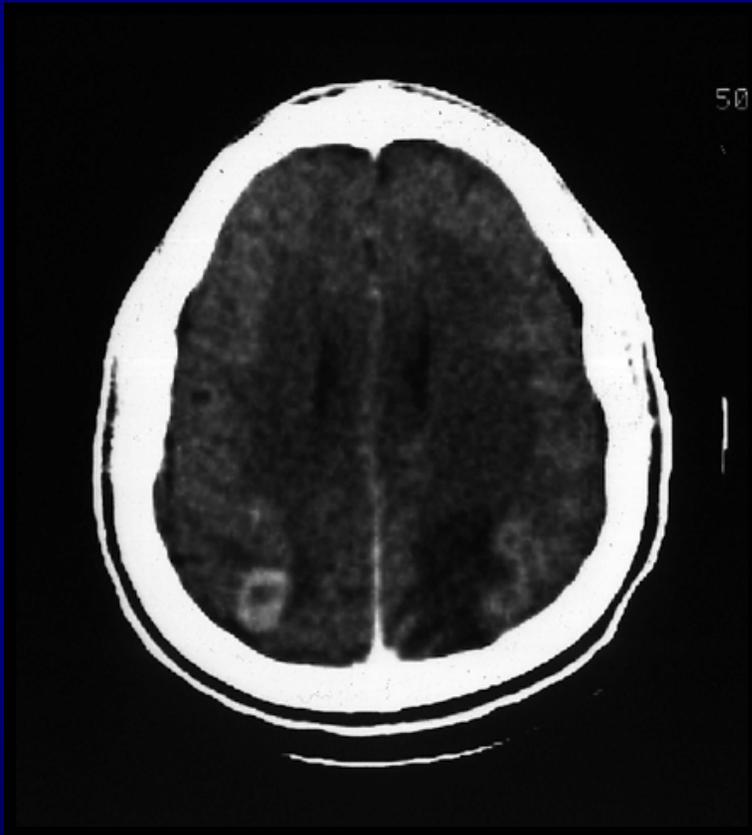
n= 107

Toxoplasmosose

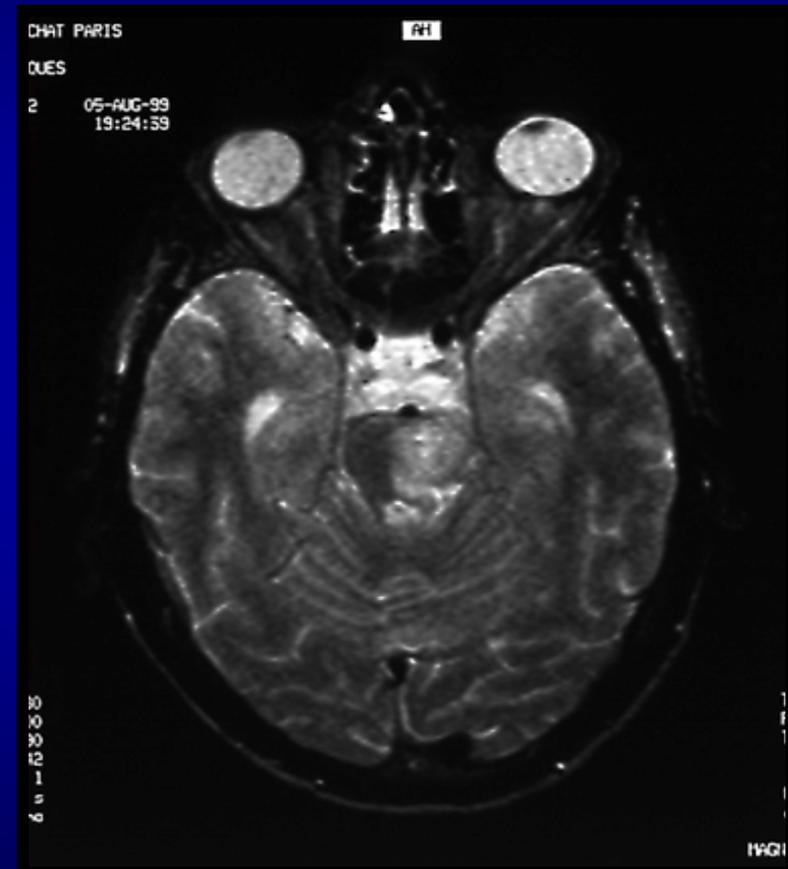
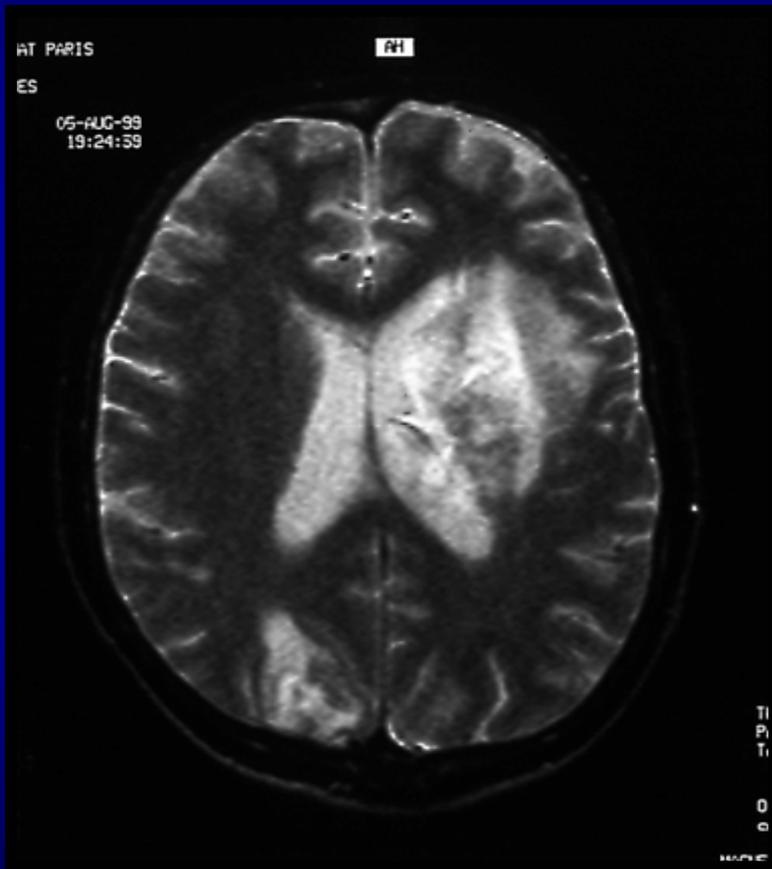
Toxoplasmose

- ❖ Infection par le VIH avec <200 CD4/mm³ (2/3 <100 CD4/mm³), TO (cœur, greffe de moelle allogénique)
- ❖ Fièvre inconstante
- ❖ Troubles de conscience (50%), convulsions (35%), signes de localisation (25-70%)
- ❖ La PL n'est en principe pas effectuée, souvent contre-indiquée. Le LCR est le plus souvent normal (parfois quelques dizaines de lymphocytes/mm³)
- ❖ Examens clés : TDM+++ , IRM +++

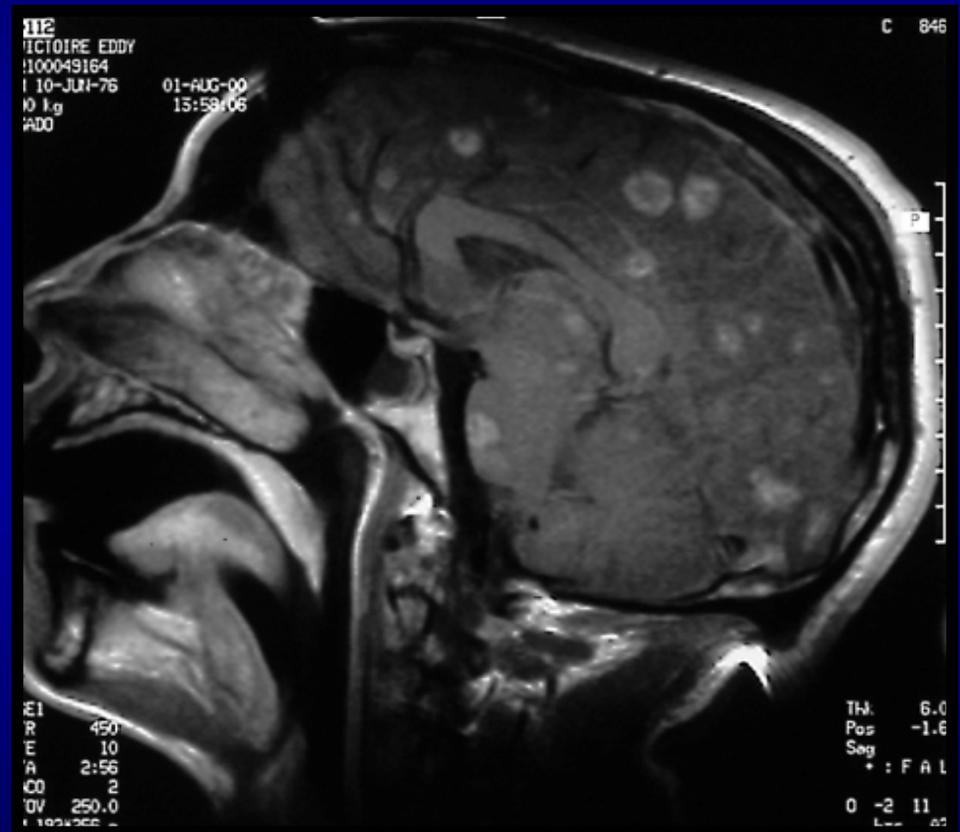
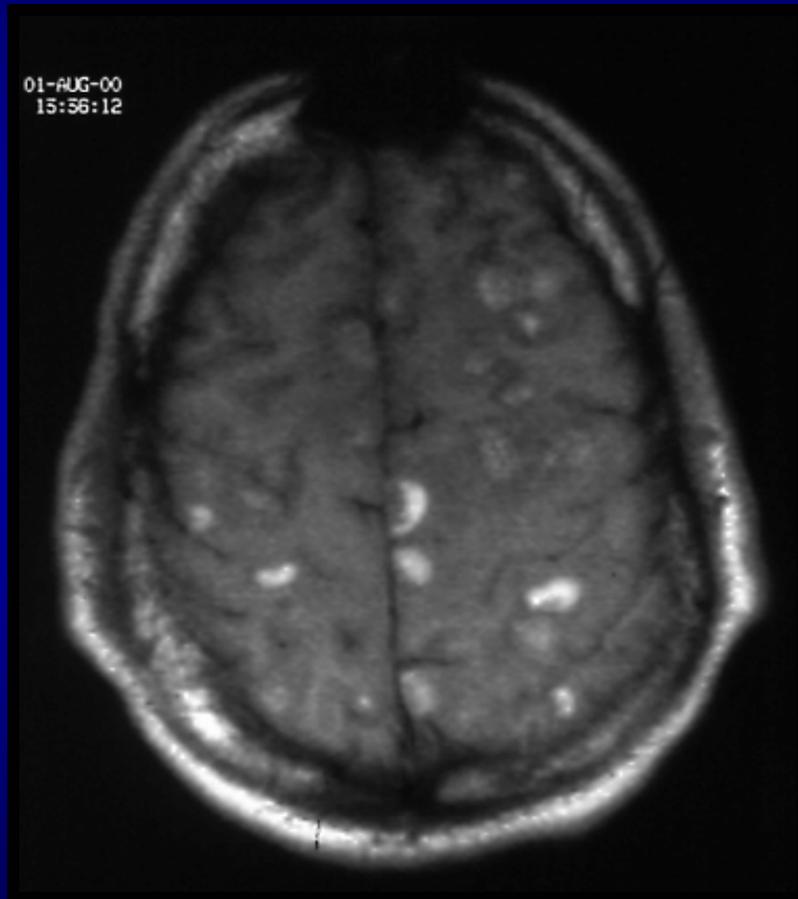
La toxoplasmose



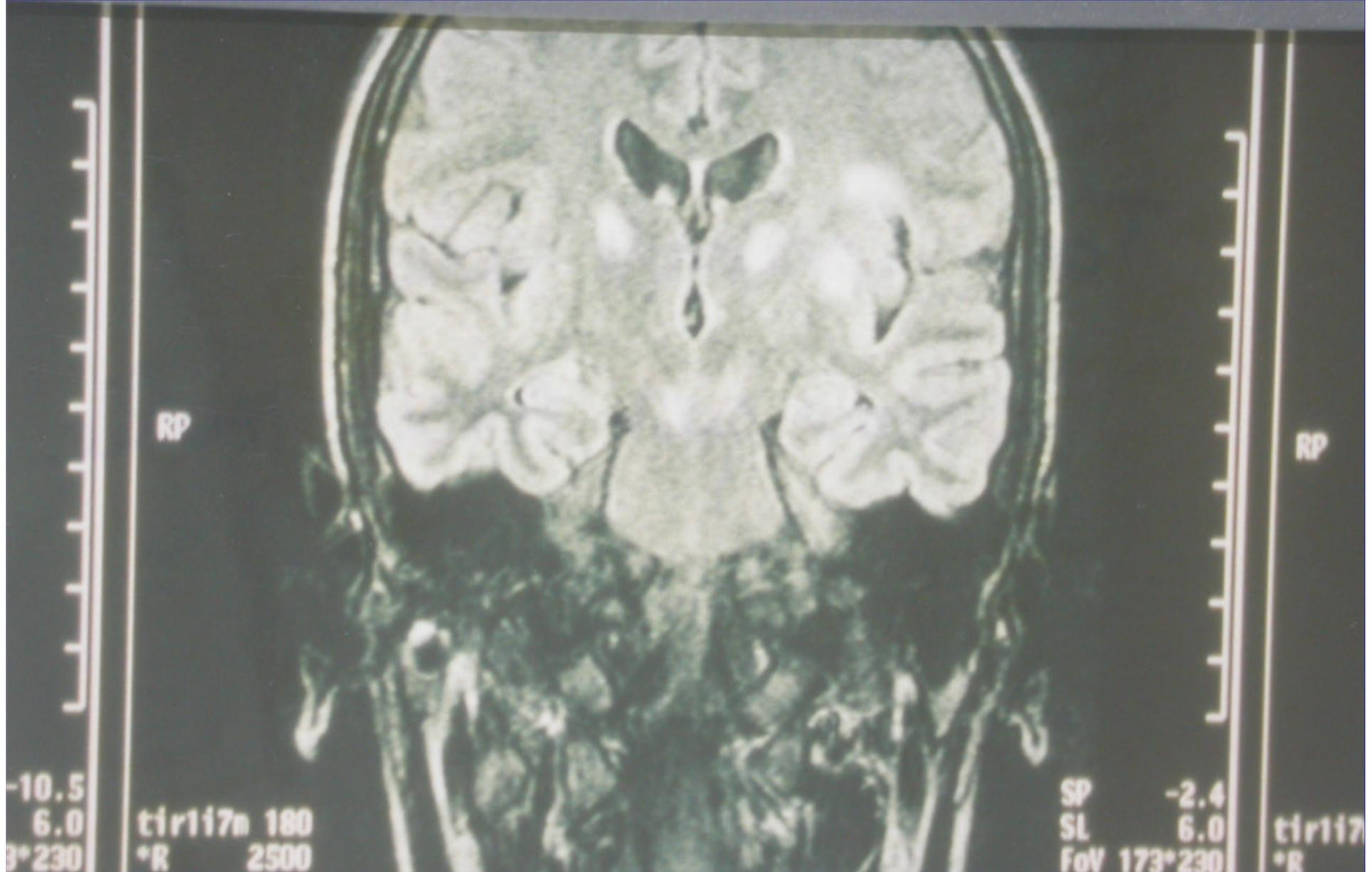
La toxoplasmose



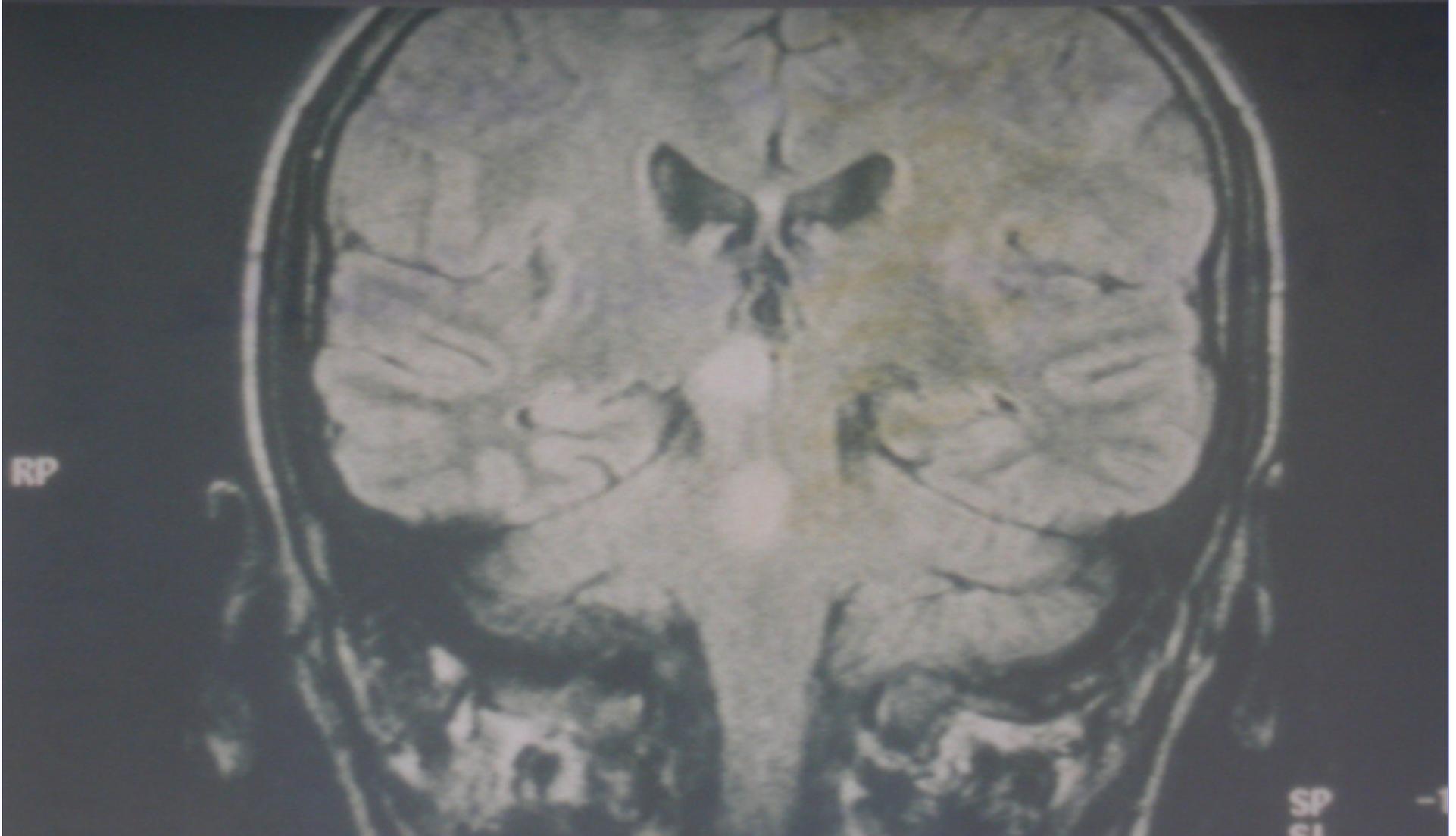
La toxoplasmose de plus en plus atypique



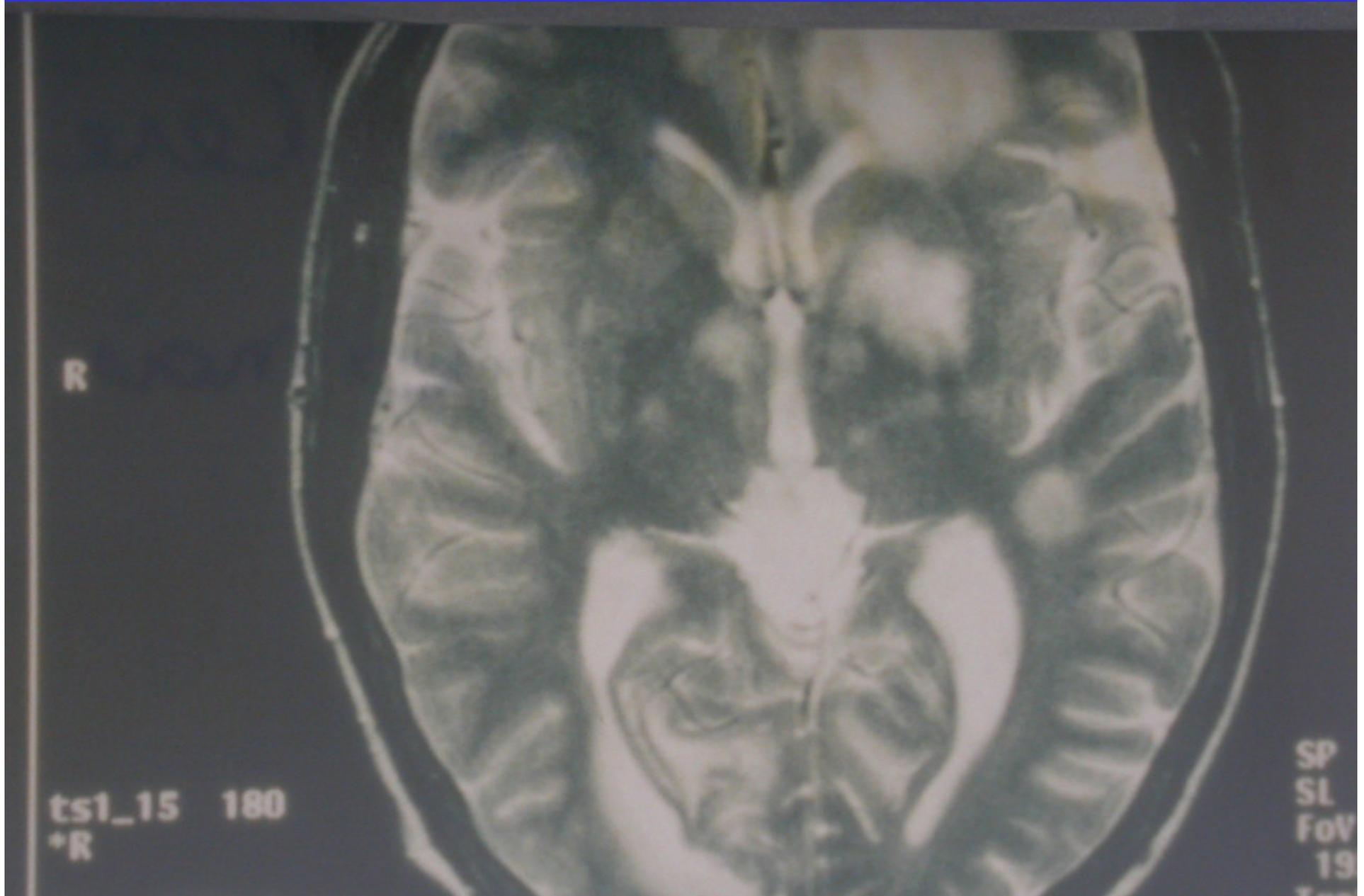
Toxoplasmose (allogrefe de moelle)



Toxoplasmose (allogr e f e de moelle)



Toxoplasmose (allogr ef f e de moelle)



Toxoplasmose: traitement

1. Les molécules

- Tt de référence: pyriméthamine: 100-200 mg puis 50-75 mg/j + sulfadiazine: 4-6 g/j (PO)
- Alternative: pyriméthamine: 100-200 mg puis 50-75 mg/j + clindamycine: 2400-4800 mg/j

2. Le délai de réponse: 80% à 10 jours, 95% à 15 j (VI H+)

3. Tt symptomatique du coma et de l' HIC (ventilation mécanique, mannitol, corticoïdes à doses élevées pendant une durée courte, anti-convulsivants)

VI H: toxoplasmose vs lymphome

Toxoplasmose

Lymphome primitif

Fréquente

Plus rare

Imagerie

Sans IV

Hypodensités

Isodenses

Parfois hémorragie

Pas d'hémorragie

Multiples

Uni ou bifocales

Sus et sous tentorielles

Sus-tentorielles, périvent.

Effet de masse +++

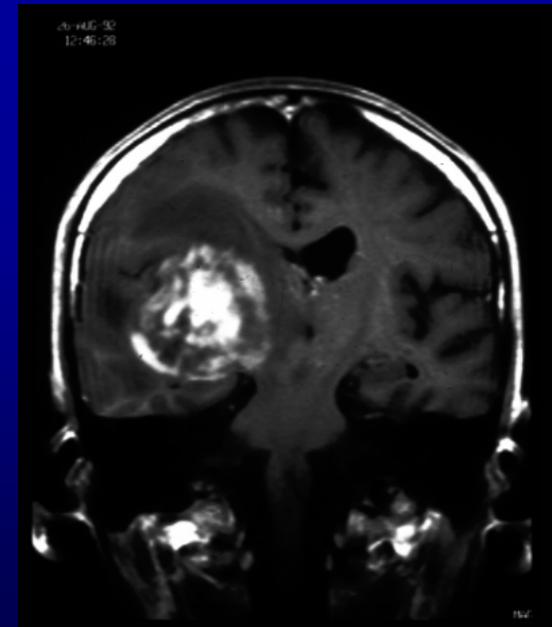
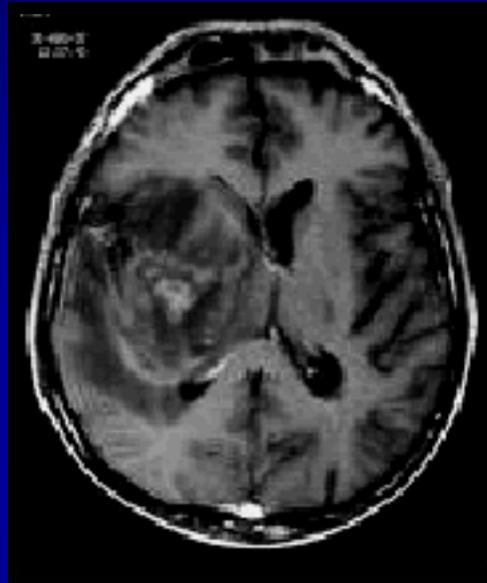
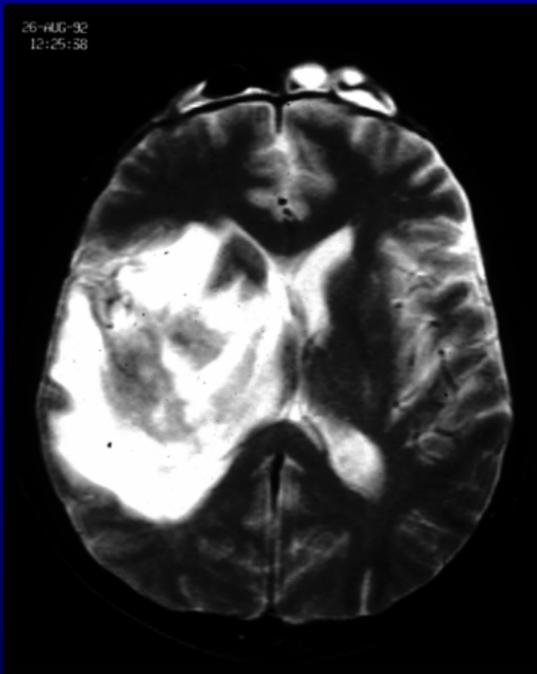
Effet de masse +

Après IV

Prises de contraste annulaires
à bord net

Prises de contraste nodulaire
à bord flou, polycycliques

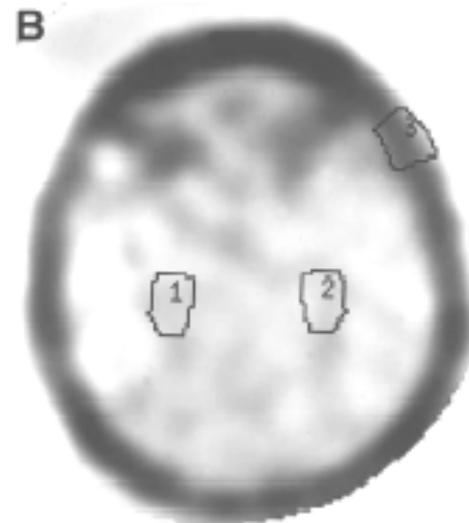
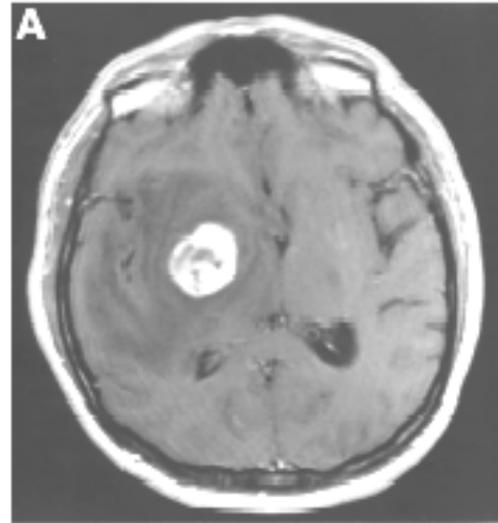
Le lymphome cérébral primitif



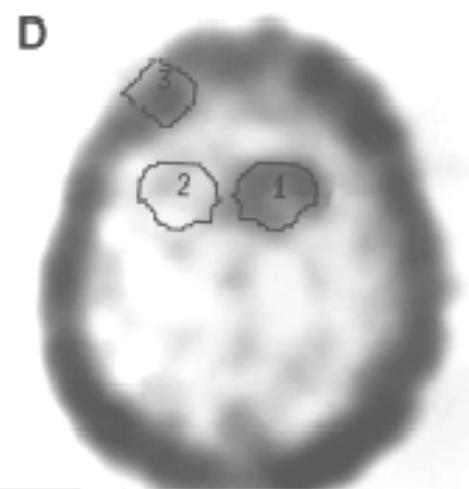
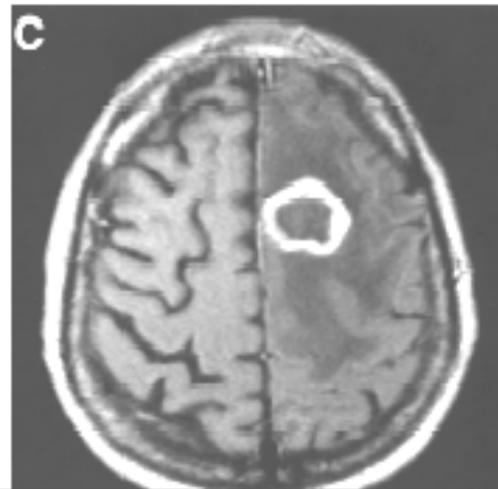
IRM avec Gado

SPECT ^{201}Tl

Toxoplasmose



Lymphome

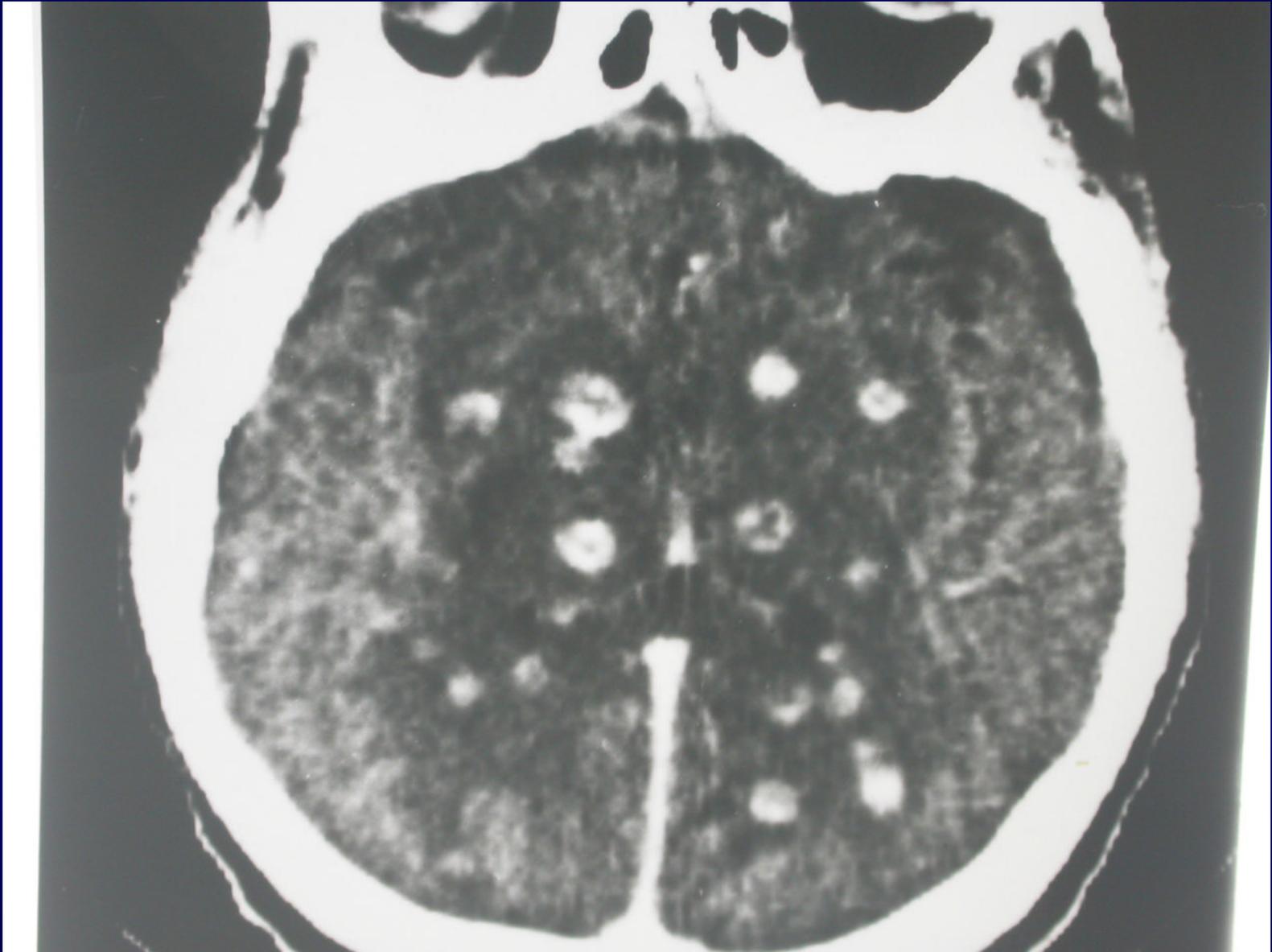


Skiest DJ CI D 2001

Nocardioses

- ❖ 1-6% des TO solide, 0,3-1,7% des GM allogéniques
- ❖ Chez les TO : 1-6 mois après la greffe
- ❖ Porte d'entrée pulmonaire: recherche par LBA, ponctions...
- ❖ Abscès unique ou multiples (40%)
- ❖ Incidence en diminution (prophylaxie par le cotrimoxazole)
- ❖ Traitement : TMP (15 mg/ kg/ j) + SMX (75 mg/ kg/ j) + imipénème ± amikacine
- ❖ Durée de tt : « plusieurs mois »

Nocardiose



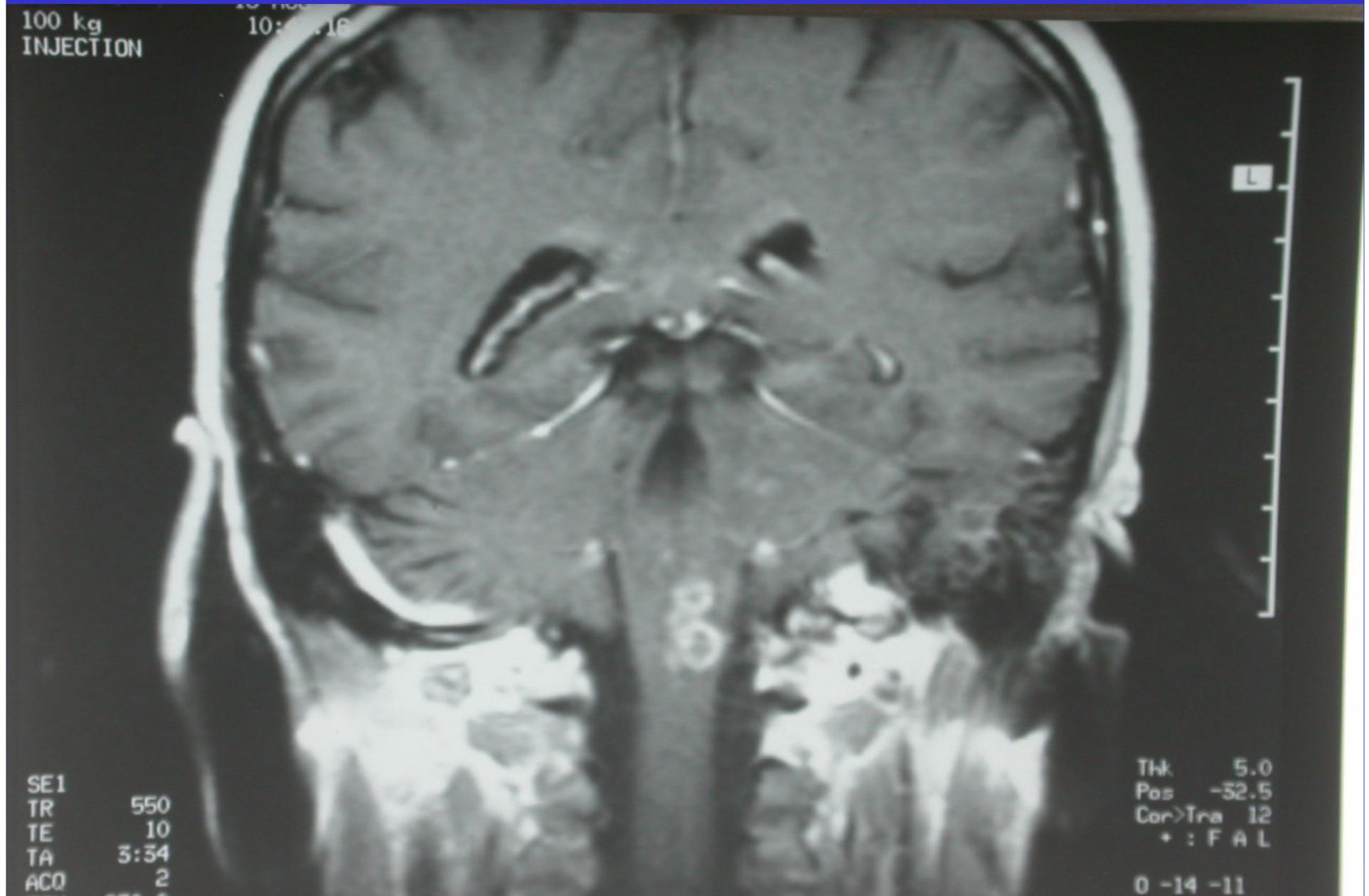
Abcès à pyogènes

- ❖ Rares chez les TO (moins de 1% des lésions focales sont dues à des pyogènes), rares aussi chez les malades infectés par le VIH
- ❖ En pratique:
 - Chez les malades VIH le tt doit d'abord prendre en compte la toxoplasmose
 - Chez les TO le tt doit d'abord prendre en compte les champignons filamenteux
- ❖ Rôle de la ponction (diagnostique et thérapeutique)
- ❖ Tt : amoxicilline ou céfotaxime + métronidazole

Listérioses

- ❖ TO, patients sous corticoïdes au long cours, VIH: très rare
- ❖ Forme la plus fréquente: méningite avec LCR panaché ou à prédominance de PN, parfois lymphocytaire
- ❖ Hémocultures positives >50% des cas
- ❖ Abscès du cerveau: rares: Tronc cérébral+++, hémisphériques
- ❖ Incidence en diminution (prophylaxie par le cotrimoxazole)
- ❖ TT: amoxicilline + gentamicine (3-5J) +/- cotrimoxazole

List eriose



Mme Z. 34 ans. Algérienne

ANTECEDENTS

- 1997: bilan de polyadénopathies en Algérie \Rightarrow Toxoplasmose

- 1999: Syndrome inflammatoire

Péricardite

VIH - Syndrome de Raynaud

Syndrome sec

Myalgies

Ac anti-DNA +

Ac anti-RNP +

Ac anti-SSA +

SHARP

\rightarrow Corticothérapie puis corticoïdes-méthotrexate: 04/01.
Reste ensuite sous 1 mg/kg de cortancyl

HISTOIRE RECENTE

Début Septembre : céphalées, frissons, sueurs, fièvre

12 septembre: hémiplegie droite totale et proportionnelle



Urgences BCB

$\theta = 38^{\circ}\text{C}$ Hémiplegie droite totale et proportionnelle

Glasgow 12, céphalées, somnolence, raideur méningée

Pas de défaillance vitale

Reste examen clinique sans particularité

TDM avec IV : Hypodensité du bras postérieur de la capsule interne gauche + hypodensité lacunaire punctiforme thalamique gauche de nature ischémique.

BIOLOGIE AUX URGENCES

NFS: GB = 8,08 Hb = 114 VGM = 85 Plaq = 326

TP = 64% F_{II} = 92% F_V = 73% F_{VII+X} = 75%

TCA = 30/34 Fibrinogène = 3,8 CRP = 8

Na = 131 K = 3,5 Cl = 101 Prot = 73 Urée = 8 Créat = 59 G = 5,4

LDH = 298 ALAT = 36 ASAT = 19 BiliT = 6 PAL = 66 GGT = 60

Ponction lombaire: Eau de roche 136 éléments 73% PN 22% Lympho
Prot = 1,01 g/l G = 1,4 mM
ED - Encre de chine -



MT et TDM à l'admission en réanimation (n=47)

Anomalies	n (%)
Dilatation ventriculaire	30 (64)
Infarctus	15 (32)
Méningite de la base	28 (59)
Méningite (sillons)	27 (57)
Tuberculome/ abcès	13 (28)
Aucune	5 (11)

MT graves: LCR à l'admission

Leucocytes/ mm ³	273 ± 722
<5	2
5-50	9
51-500	32
501-1000	3
> 1000	1
≥ 50 % de lymphocytes	34

n= 47 malades

D'après Verdon *et al.* CID 1996; 22: 982-988

MT graves: LCR à l'admission

Protéinorachie (g/l)

3,45 ± 2,86

<0,6-2

19

2,1-3

9

3,1-5

11

>5

8

Glycorachie (mmol/l)

1,9 ± 1,3

0-1

16

1,1-2,2

17

>2,3

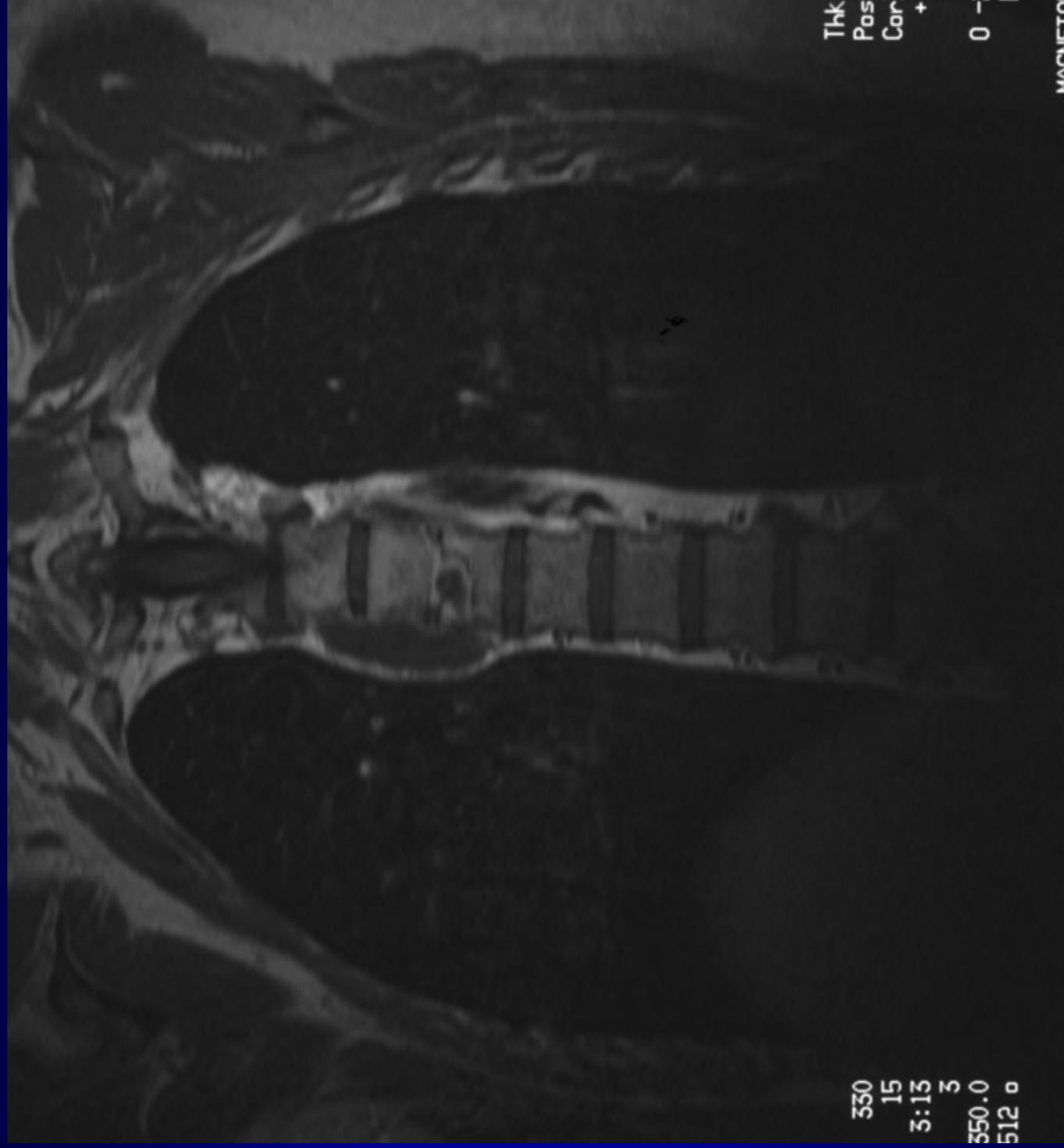
14

MT: localisations extra-neurologiques (admission USI)

Localisation	n
Pulmonaire	7
Urinaire-génitale	2
Ganglionnaire	3
Appendiculaire	1
Mal de Pott	1

(n=48)

D'après Verdon *et al.* CID 1996; 22: 982-988



330
15
3:13 3
350.0
512 o

Thk
Pos
Cor: +
0 - |

MARLETTO

MT: principes du traitement

- **Chimiothérapie**: quadruple pendant 2 mois + bi-thérapie pendant 7 mois.
- **Corticoïdes**
 - Utilité non formellement démontrée (Cochrane 2000)
 - Efficacité chez les malades de gravité intermédiaire ? (Girgis 1991), protecteurs en analyse MV (Yechoor 1996)
 - Dose: 1 mg/ kg/ j ? Durée / 4 semaines ?
- **DVE/ DVI** si dilatation ventriculaire importante

L'immunodépression modifie-t-elle la présentation clinique, biologique ou radiologique ?

Conséquences d'une réponse inflammatoire réduite:

- ❑ Symptomatologie peu bruyante, plus « subtile »
- ❑ Méningites avec faible réaction cellulaire: ex: méningite à *C. neoformans* au cours de l'infection par le VIH
- ❑ Faible prise de contraste : ex: toxoplasmose après greffe de moelle.

Méningite tuberculeuse

	VIH+ (n=22)	VIH- (n=31)	p
Protéïnorachie (g/l)	1,2 ± 0,8	1,75 ± 0,8	0,016
Leucocytes (n/mm ³)	146 ± 139	206 ± 133	0,032
TDM			
Méningite de la base	6 (33%)	18 (82%)	0,002
Hydrocéphalie	1 (5,5%)	14 (64%)	< 0,001
Atrophie cérébrale	8 (44%)	1 (4,5%)	0,003
Mortalité	36,4%	9,7%	0,036

Méningites à *Cryptococcus*

- ❑ HIV: 2,6% en 2001, 0,3-2% des TO (après 3 mois)
- ❑ Présentation: méningite subaiguë
- ❑ Formes disséminées: poumons, myocarde...
- ❑ LCR: faible pléocytose (<50/mm³), protéine <1g/l, glyc: normale
- ❑ TDM/IRM: normaux, arachnoïdite de la base, hydrocéphalie
- ❑ Encre de Chine ⊕ :
- ❑ Antigène soluble ⊕ : proche de 100%
- ❑ Syndrome de restauration immunitaire

Méningites à *Cryptococcus*

Agrégats de polysaccharides cryptococques



Accumulation dans les villosités arachnoïdiennes



HTC (\rightarrow 60 cm H₂O)



Troubles de la conscience

Paralysie des nerfs crâniens \rightarrow cécité, surdité

Méningites à *Cryptococcus*: traitement

1. Traitement symptomatique de l'HI C

- Procédures habituelles
- Mesure pression LCR: PL évacuatrices (/ 48h), voire DVE
- Acétazolamide, corticoïdes...

2. Traitement anti-fongique

- AmB + 5FC = régime initial: 15-21 j
- Relais par fluconazole (800 mg J 1 puis 400 mg/ j): 8-10 s

Méningites bactériennes

Quelles bactéries chez les immunodéprimés ?

S. pneumoniae

Entérobactéries

Listeria

(Streptocoques)

Méningo-encéphalites à HHV6

- ❖ Responsable de méningo-encéphalites
- ❖ Chez les TO: délai médian après greffe: 45 jours
- ❖ Troubles de conscience, convulsions, troubles de la parole
- ❖ LCR: réaction cellulaire faible, et souvent (50%) absente
- ❖ Imagerie: généralement normale
- ❖ Diagnostic PCR dans le LCR: sensible et spécifique
- ❖ Tt : ganciclovir ou foscarnet
- ❖ Mortalité → 40%

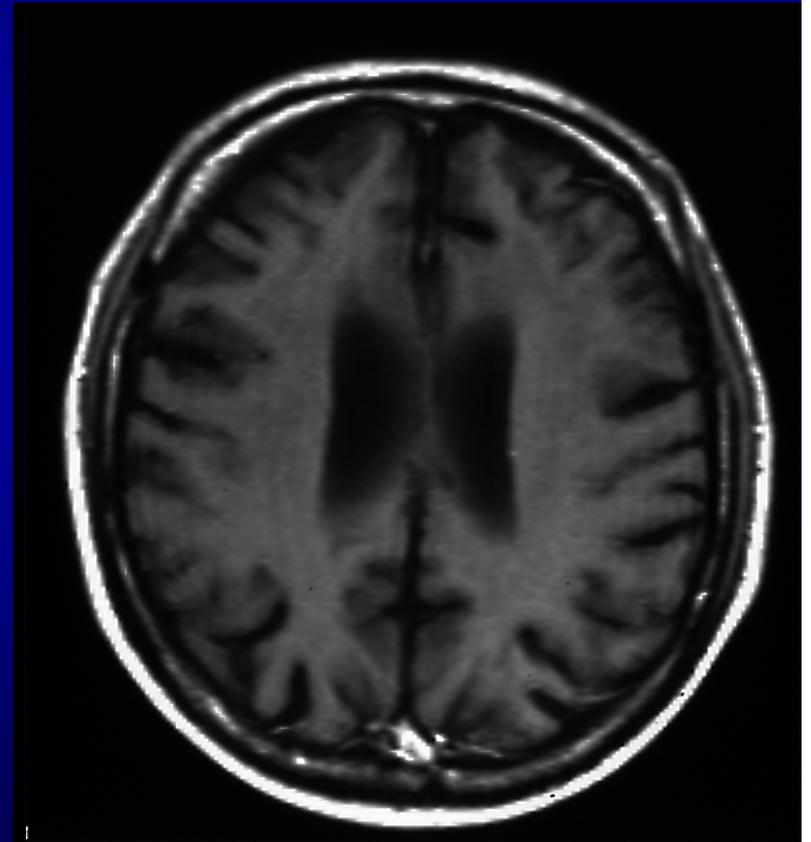
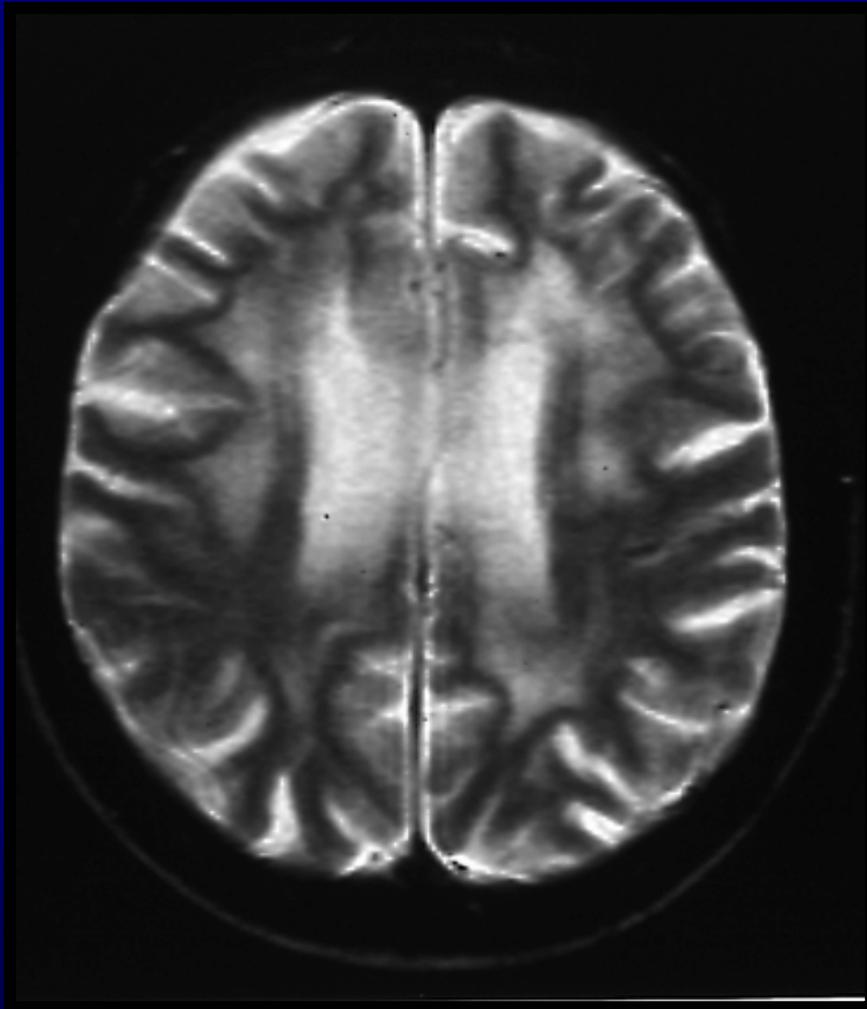
Encéphalites: groupe Herpès

- ❑ Incidence des encéphalites HSV # population générale
- ❑ CMV: rare, concerne quelques malades infectés par le VIH:
 - IRM lésions péri-ventriculaires après gadolinium.
 - LCR: polynucléaires.
 - Diagnostique: PCR LCR
- ❑ VZV avec ou sans manifestations cutanées

L'encéphalite VIH

- ❖ Moins fréquente: trithérapies
- ❖ Evolution très progressive: Δg rarement porté en réanimation, CD4 <200/mm³
- ❖ Cause de non admission en réanimation !
- ❖ Convulsions = cause habituelle de déficience neurologique
- ❖ Imagerie cérébrale
 - Pas de lésion focale
 - Atrophie + anomalies diffuses ou multifocales de la SB
- ❖ Tt: trithérapie...

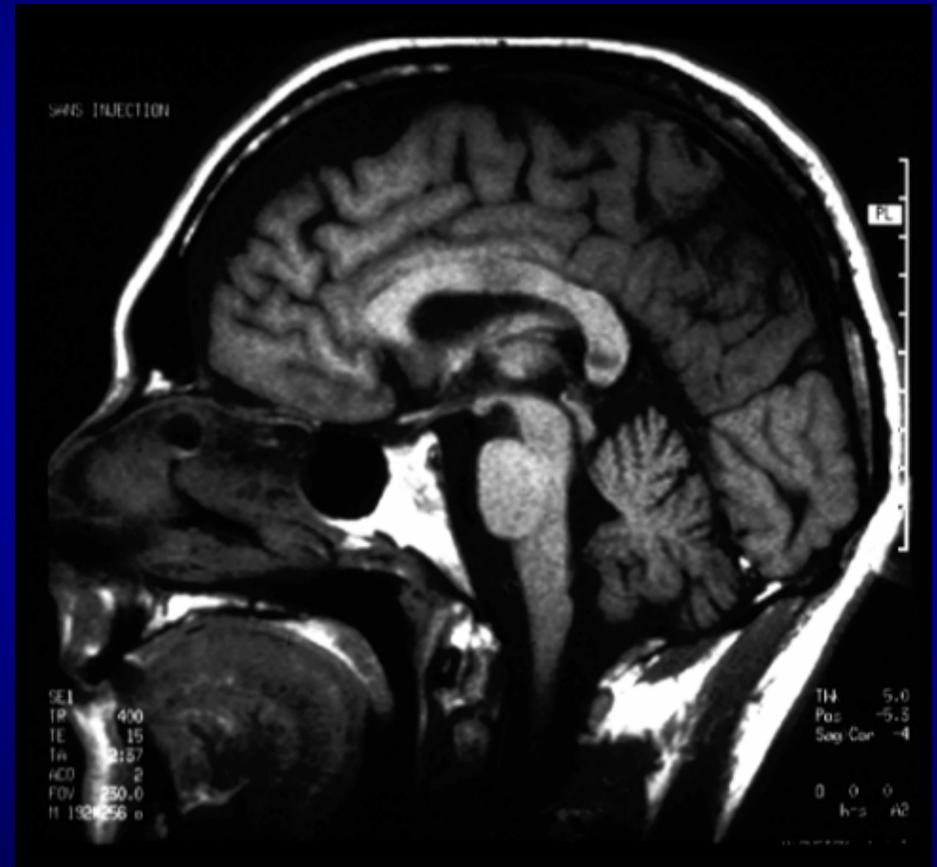
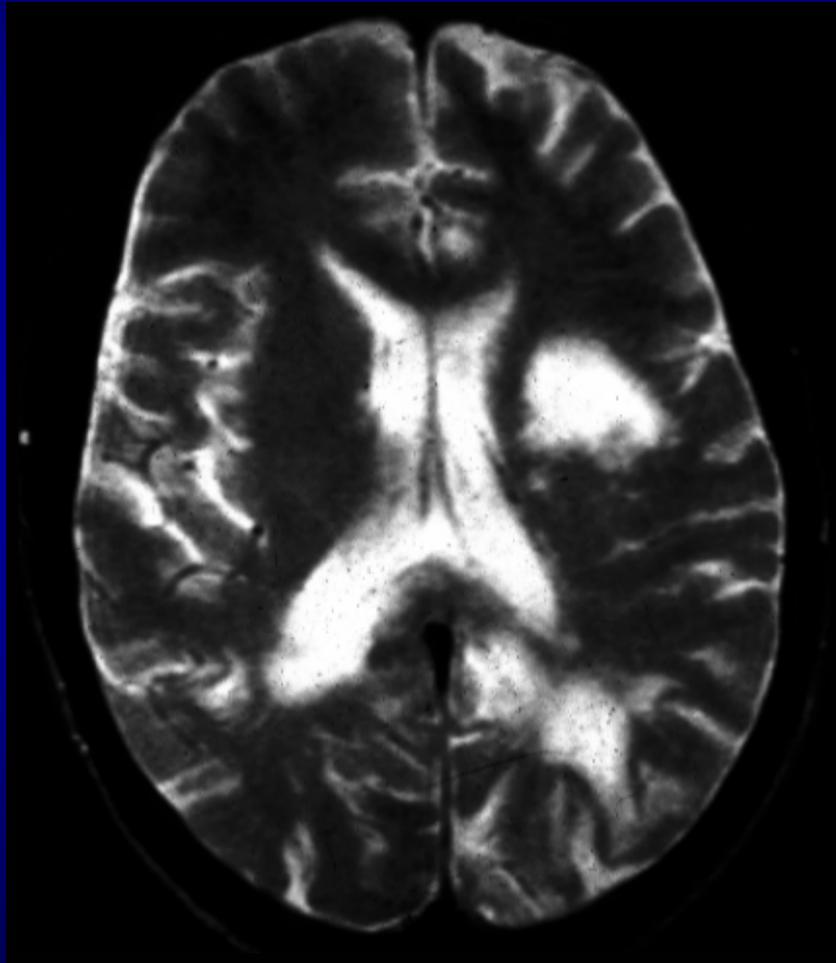
L'encéphalite VIH



La LEMP

- ❖ Maladie démyélinisante liée au virus JC (papovavirus)
- ❖ Concerne les malades VIH très immunodéprimés et rarement les TO (complication tardive)
- ❖ Troubles de l'intellect, de la personnalité, déficits, convulsions, troubles visuels
- ❖ LCR: <20 éléments/mm³, PCR JC virus: 70-90%.
- ❖ IRM: lésions de la substance blanche, multifocales, asymétriques, sans œdème ni prise de contraste
- ❖ Traitement :
 - Réduction de l'immunodépression chez les TO, trithérapie chez les VIH
 - Cidofovir

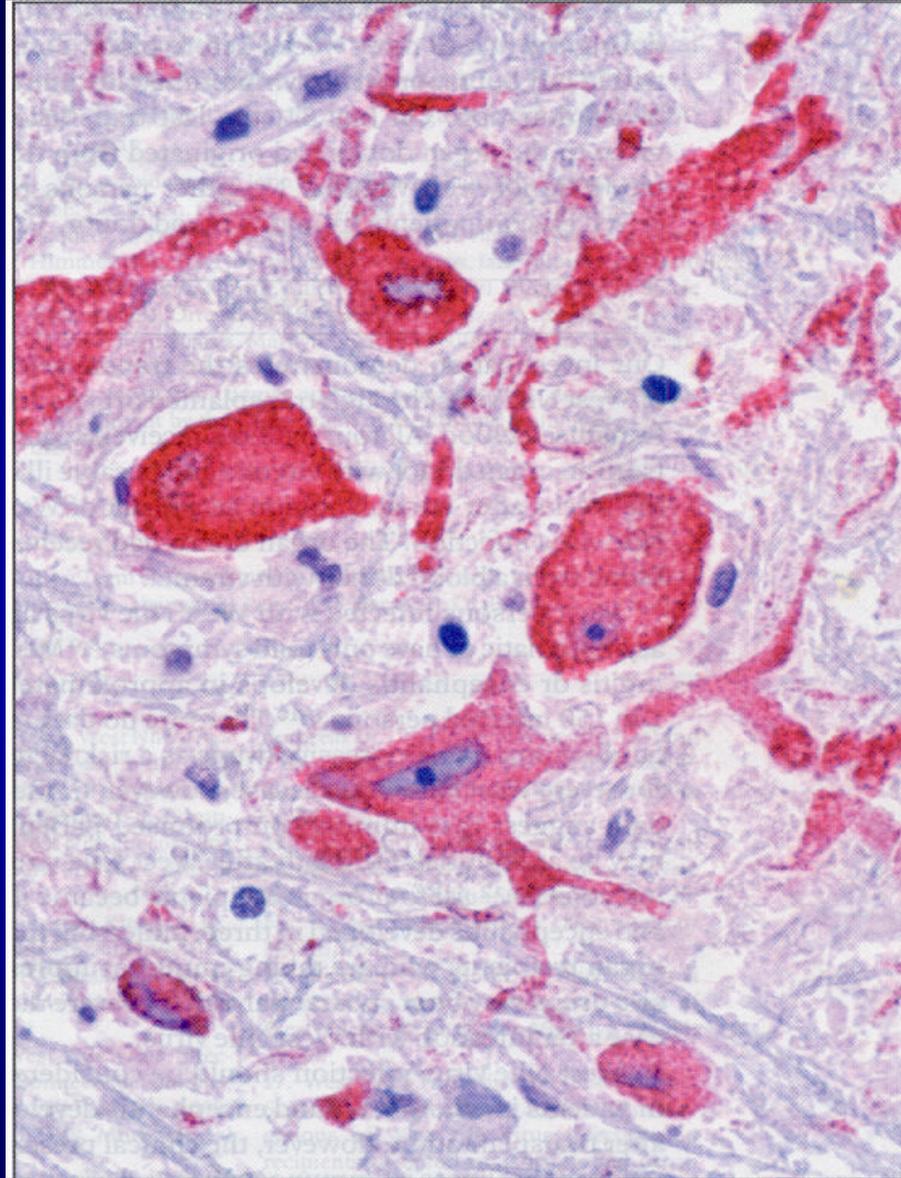
La LEMP





Transmission of West Nile virus from an organ donor to four transplant recipients

Iwamoto M *et al.* NEJM 2003; 348:2196



Immunostaining of Flaviviral antigens in neurons and neuronal processes in CNS tissue

La biopsie cérébrale

1. **Objectif** : certitude diagnostique en l'absence de mise en évidence de l'agent infectieux sur un site extraneurologique
2. **Beaucoup de préalables**:
 - Lésion abordable
 - Pas de troubles de l'hémostase
 - Absence de coma profond
 - Etat général acceptable
 - Chance « raisonnable » de modifier le traitement

La biopsie cérébrale

3. Inconvénients

- Morbidité non négligeable: hémorragies: 6-12%
- Risque de non diagnostique ou de diagnostique ne permettant pas une alternative thérapeutique satisfaisante

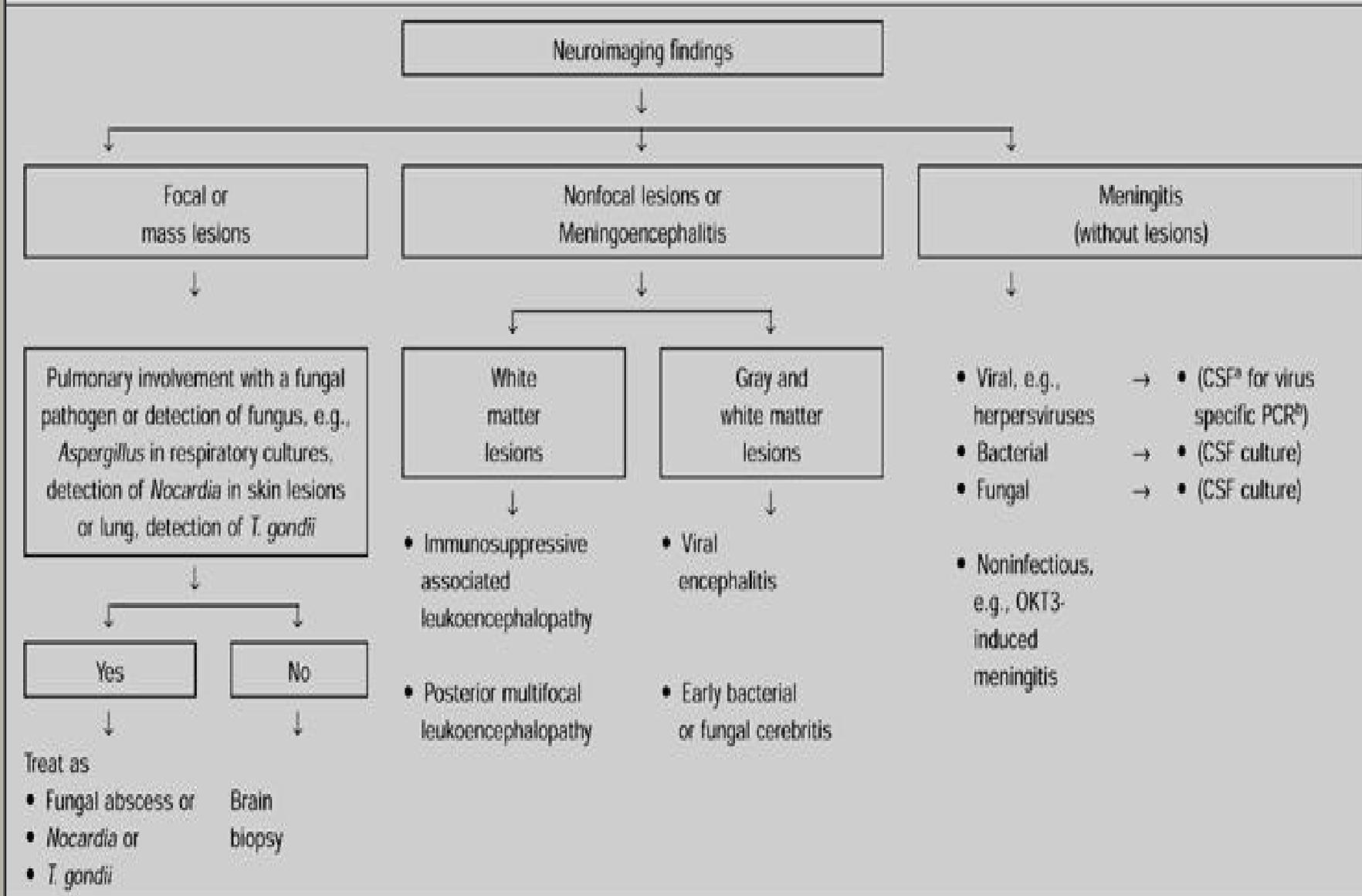
4. Méthode de choix

Biopsie stéréotaxique

5. Quand ?

- D'emblée sur lésion « atypique »
- Après échec d'un tt probabiliste

Table 2. Approach towards management of central nervous system lesions in transplant recipients



*CSF = Cerebrospinal fluid.

*PCR = Polymerase chain reaction.

