



**PATHOGENIC INSIGHTS INTO CEREBRAL ASPERGILLOSIS:  
LESSONS FROM THE NATIONWIDE CEREAL STUDY  
(2006-2018)**

**A. Serris, J. Benzakoun, F. Danion, R. Porcher, R. Sonneville, M. Wolff, S Kremer, V Letscher-Bru, A Fekkar, G. Hekimian, V. Pourcher, M-E. Bougnoux, S. Poirée, F. Ader, F. Persat, F. Cotton, P. Tattevin, J-P. Gangneux, L. Lelièvre, S. Cassaing, Fabrice Bonneville, S. Houze, S. Bretagne, R. Herbrecht, O. Lortholary, O. Naggara, F. Lanternier, and the CEREAL study group**

# INTRODUCTION

## Physiopathologie

- ❖ localisation rare de l'aspergillose invasive
- ❖ atteinte cérébrale par dissémination hématogène/extension d'une infection contigüe/inoculation directe

## Terrain

- ❖ patients avec une forte immunosuppression (neutropénie post-allogreffe, etc..) mais aussi patients ayant une immunosuppression modérée (diabétiques) voire sans facteur de risque

(Candoni et al, Mycosis, 2019; Kourkoumpetis et al. Medicine, 2012, Baddley et al. 2002, Antinori et al., 2013)

## Prise en charge

- ❖ stratégies diagnostiques et thérapeutiques sous optimales, non corrélées au tableau clinique

## OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

- ❖ Décrire et analyser les caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques
- ❖ ainsi que le pronostic de l'aspergillose cérébrale
- ❖ selon la physiopathologie de l'infection, c'est-à-dire le mode de dissémination et le terrain sous-jacent

# MÉTHODES

❖ Etude multicentrique rétrospective conduite en France entre jan 2006 et déc 2018

❖ Critères d'inclusion :

❖ Aspergillose cérébrale (AC) prouvée ou probable selon les critères EORTC/MGS modifiés par l'ajout du diabète dans les critères d'hôte

❖ chez les adultes et les enfants

❖ Appel à observation auprès des infectiologues, réanimateurs, hématologues et mycologues de chaque hôpital

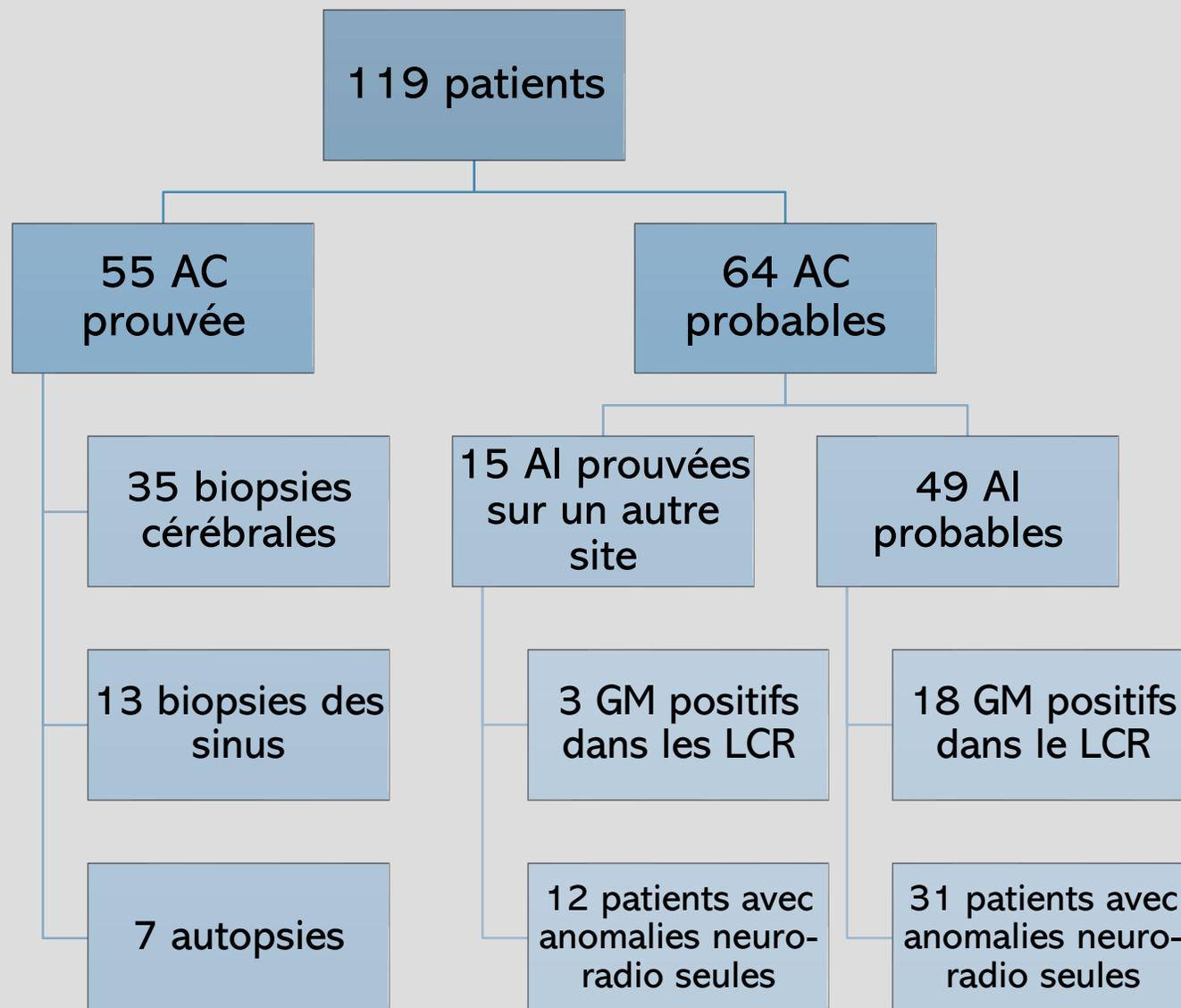
❖ Etude approuvée par le comité d'éthique de l'hôpital Necker

## Flow chart des critères diagnostiques des aspergilloses cérébrales incluses dans l'étude

❖ 20 centres français

❖ 66% d'hommes

❖ Age médian : 58 ans [47.5-66.5]



## MODE DE DISSEMINATION

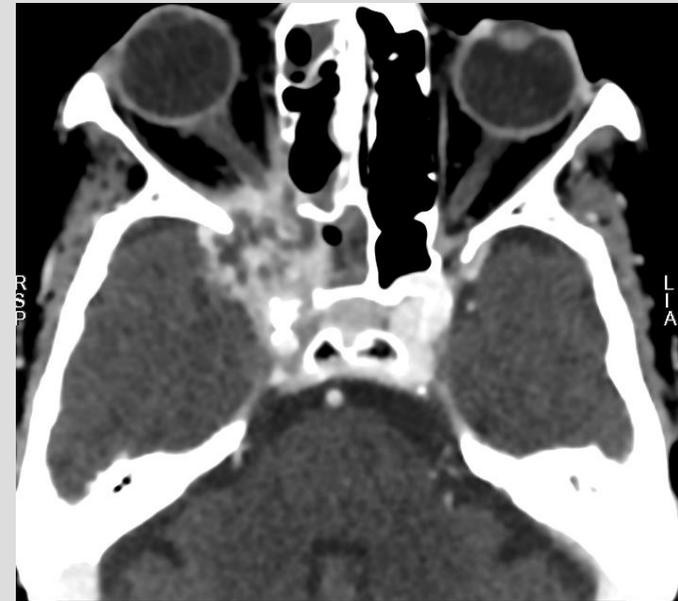
❖ Dissémination hémato­gène

88 patients (73,9%)



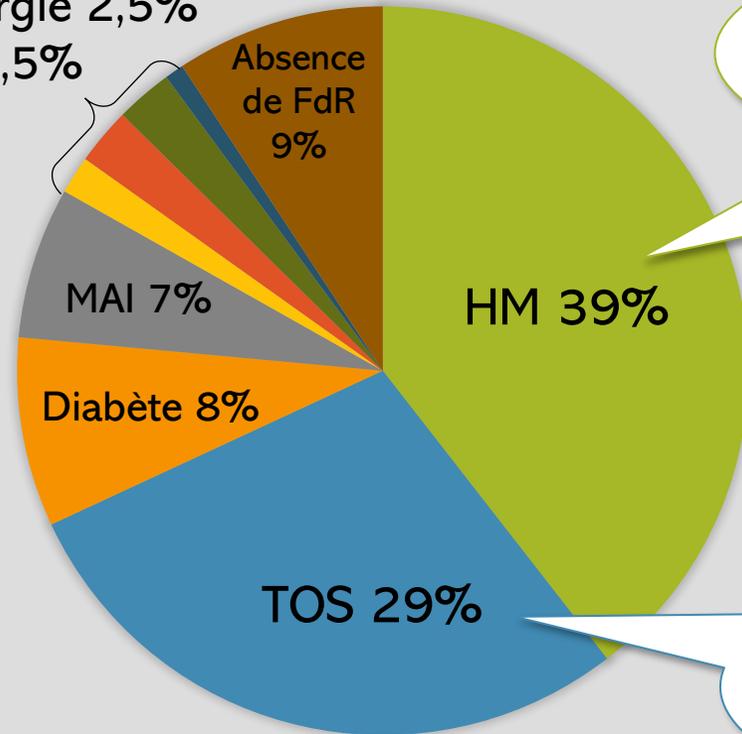
❖ Extension par contiguïté à partir d'un foyer ORL

31 patients (26,1%)



## PATHOLOGIES SOUS-JACENTES

- CGD 0,8%
- Post-chirurgie 2,5%
- Cirrhose 2,5%
- VIH 1,7%

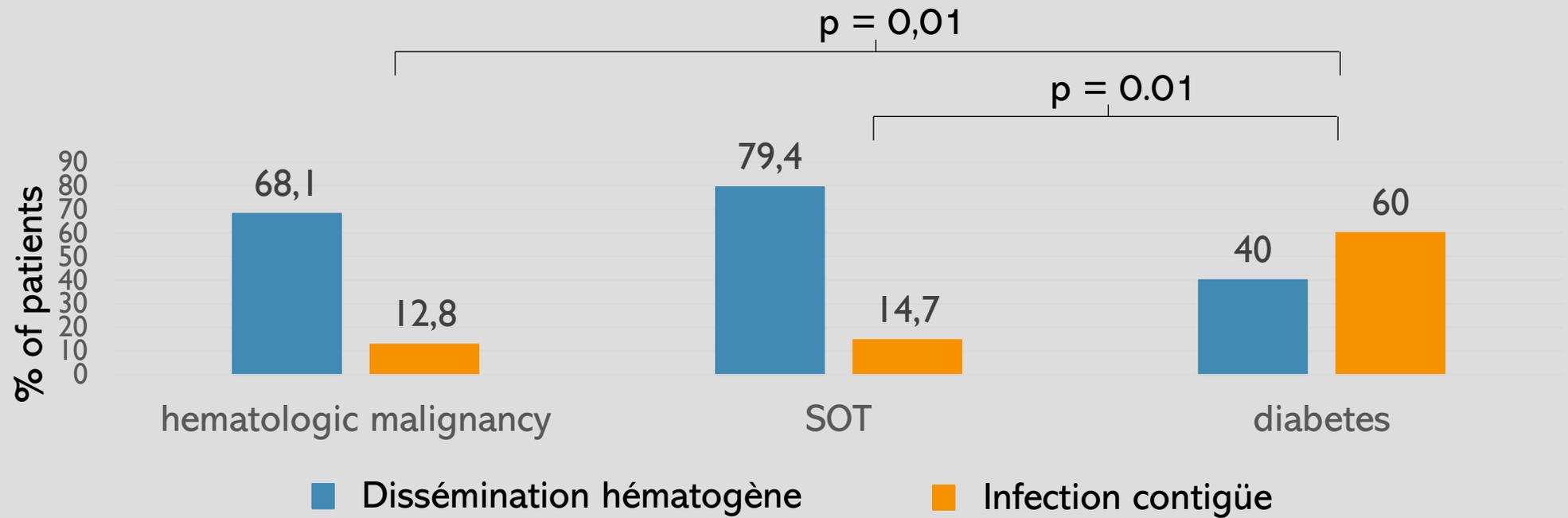


Dont 15 allogreffés (12%)  
Délai median entre greffe et AC:  
3 mois [1-7.15]

Coeur (38%)/rein (32%)  
Délai median entre TOS et  
AC 4.3 mois [2-7.5]

18 patients neutropéniques au diagnostic (15%)

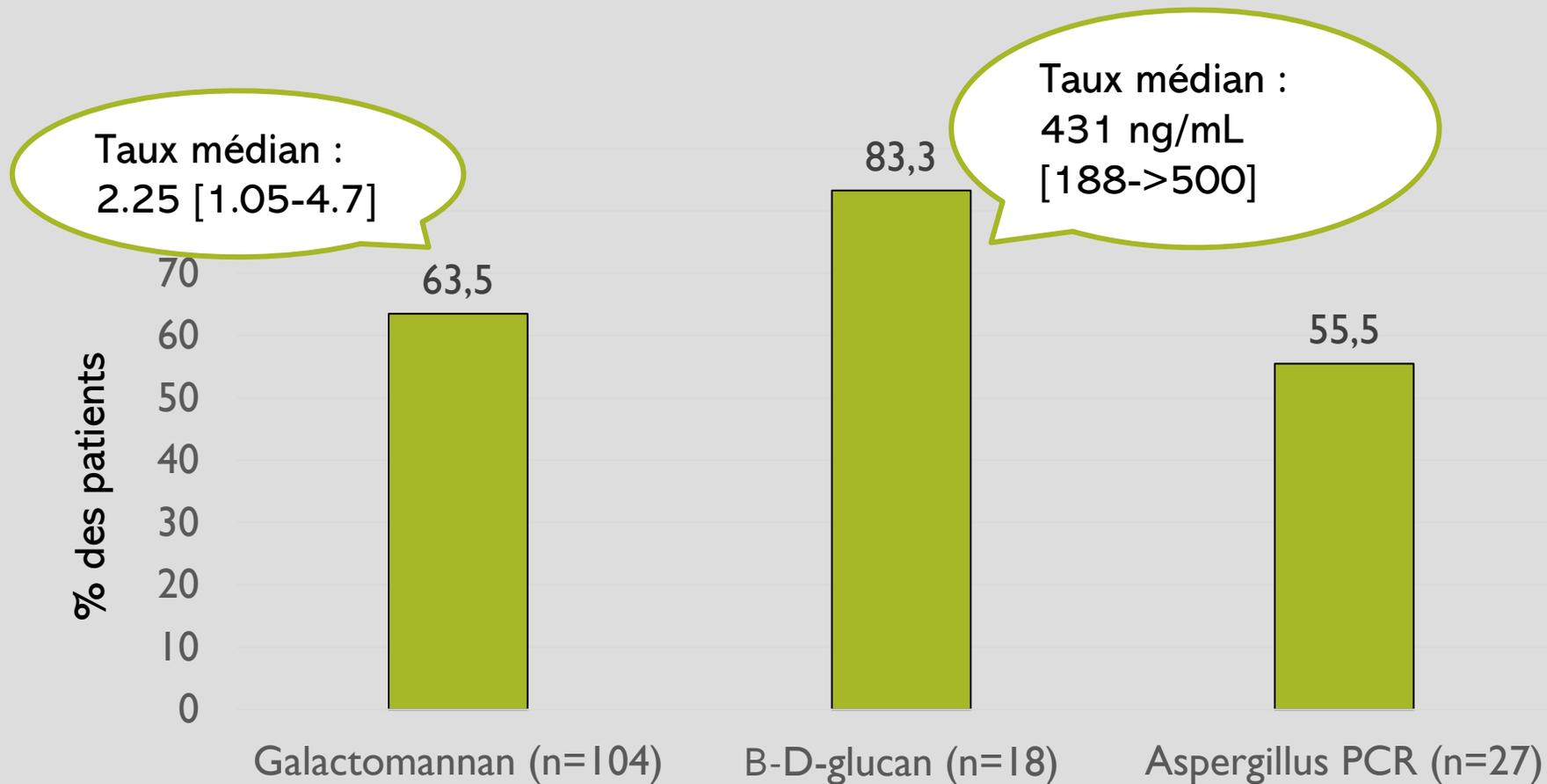
# PATHOLOGIES SOUS-JACENTES



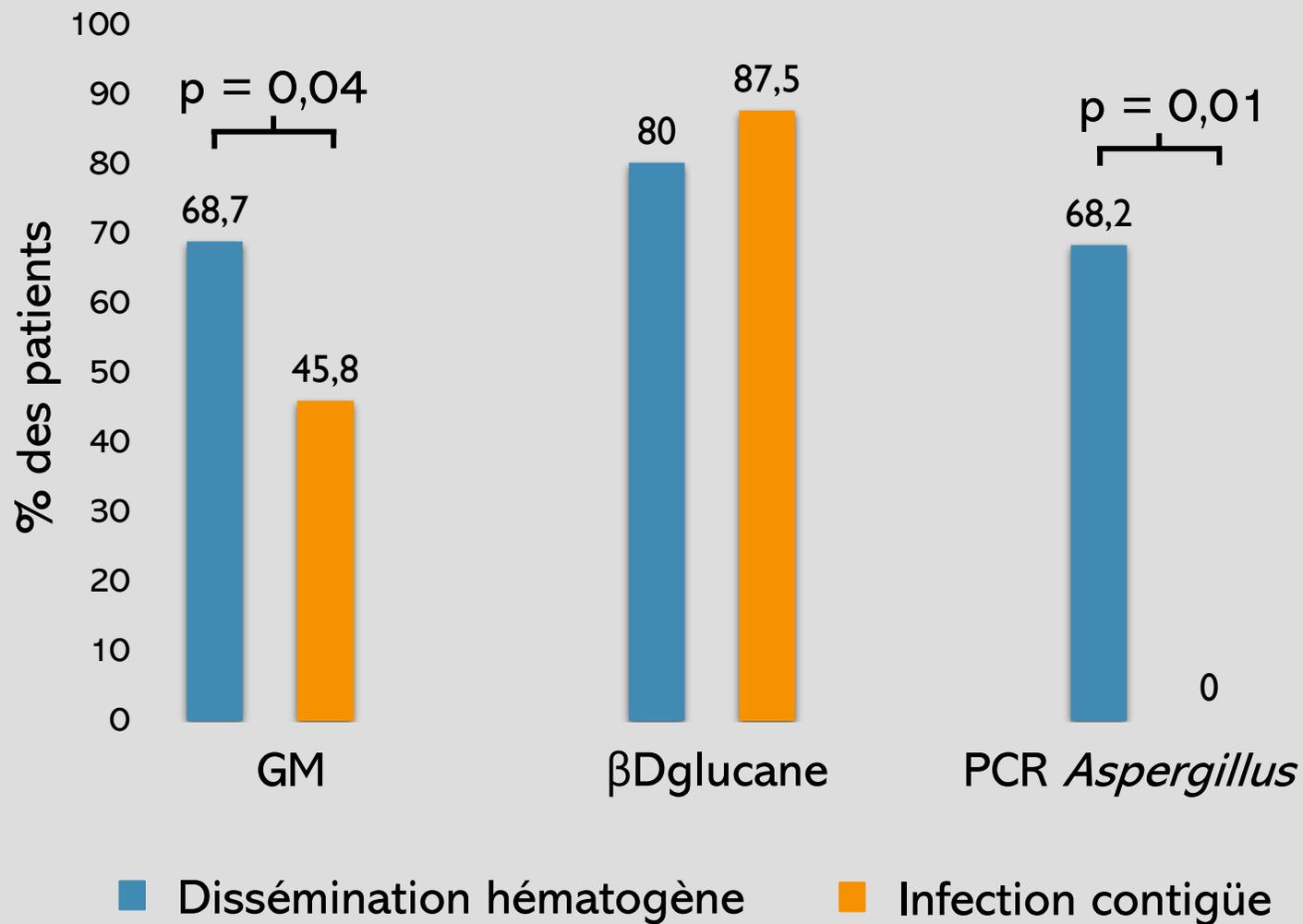
## TABLEAU CLINIQUE

	Total (%) (n=119)	Dissémination hémotogène (%) (n=88)	Infection contigüe (%) (n=31)	p-values
Fièvre	48/119 (40.3%)	32/88 (36.4%)	16/31 (51.6%)	0.14
céphalées	41/119 (34.4%)	21/88 (23.8%)	<b>20/31 (64.5%)</b>	<0.001
Trouble de la vigilance	67/119 (56.3%)	<b>56/88 (63.6%)</b>	11/31 (35.5%)	0.01
Epilepsie	25/119 (21.0%)	22/88 (25%)	3/31 (9.7%)	0.08
Signe focal	41/119 (34.4%)	33/88 (37.5%)	8/31 (25.8%)	0.2
Atteinte des paires crâniennes	37/119 (31.0%)	17/88 (19.3%)	<b>20/31 (64.5%)</b>	<0.001
Examen neurologique normal	<b>14/119 (11.8%)</b>	10/88 (11.4%)	4/31 (12.9%)	0.7
Délai entre le début des symptômes et le diagnostic (n=109):				
- ≤ 7 jours	65/109 (59.6%)	<b>59/81 (72.8%)</b>	6/28 (21.4%)	<0.001
- > 7 jours	44/109 (40.4%)	22/81 (27.2%)	<b>22/28 (78.6%)</b>	

## MARQUEURS FONGIQUES SANGUINS



# MARQUEURS FONGIQUES SANGUINS

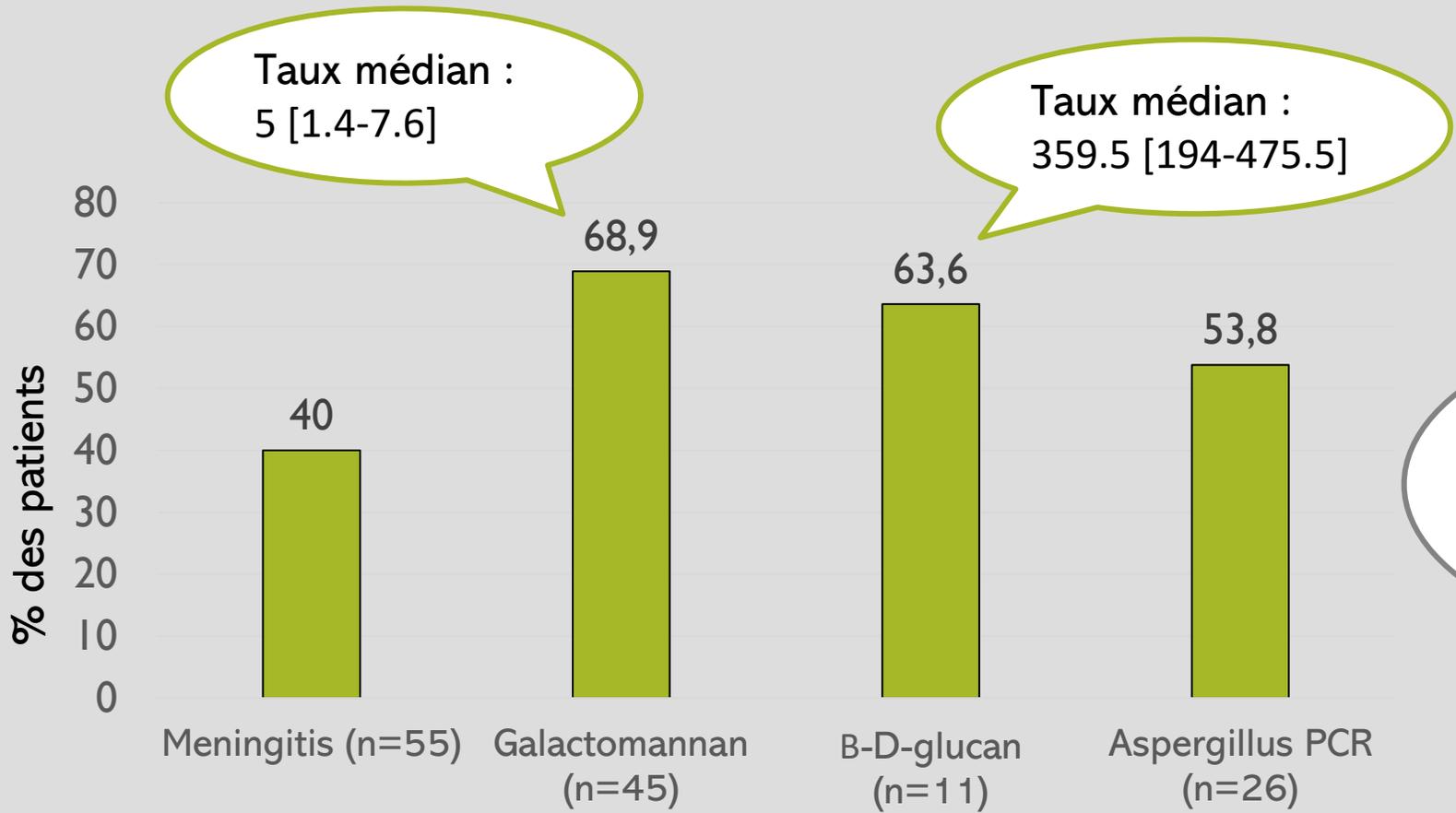


## ANALYSE DU LCR

- ❖ 58/119 patients ont eu une PL
  - ❖ 43% présentaient une méningite ( $>5$  éléments/mm<sup>3</sup>)
  - ❖ Nombre de GB median : 258/mm<sup>3</sup> [70-885]
  - ❖ Prédominance de PNN dans 82% des cas
- ❖ Aucune culture du LCS n'était positive

Pas de différence selon le mode de dissémination

# ANALYSE DU LCR



**40 patients (75.5%)  
avaient au moins un  
marqueur indirect  
positif dans les LCS**

**Pas de différence selon le mode de dissémination**

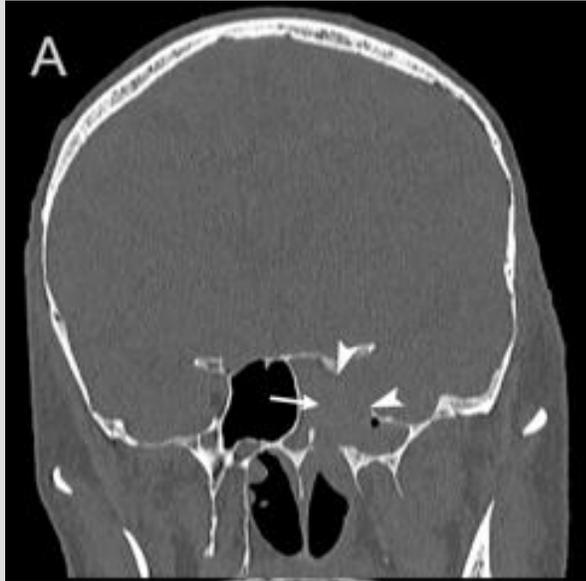
## IMAGERIE

	Total (n=86)	Dissémination hématogène (n=59)	Infection contigüe (n=23)	p-value
<b>Abcès</b>	62/82 (75.6%)	56/59 (94.9%)	6/23 (26.1%)	<0.001
<b>Nombre</b>				
* 1	19/62 (30.6%)	15 (26.8%)	4 (66.7%)	
* 2-3	14/62 (22.6%)	11 (19.6%)	2 (33.3%)	
* 4-9	15/62 (24.2%)	15 (26.8%)	0	
* ≥10	15/62 (24.2%)	15 (26.8%)	0	
<b>localisation</b>				
- Supratentorielle	40/62 (64.5%)	34/56 (60.1%)	6/6 (100%)	0.08
- Infratentorielle	4/62 (6.4%)	4/56 (7.1%)	0	
- Les deux	18/62 (29.0%)	18/56 (32.1%)	0	
<b>Méningite</b>	31/82 (37.8%)	12/59 (20.3%)	19/23 (82.6%)	<0.001
<b>Ventriculite</b>	6/82 (7.3%)	3/59 (5.1%)	3/23 (13.1%)	0.34

## IMAGERIE

	Total (n=86)	Dissémination hématogène (n=59)	Infection contigüe (n=23)	p-value
Lésions macro-vasculaire (sténose/occlusion artérielle, infarctus, anévrisme)	19/53 (35.8%)	8/35 (22.8%)	11/18 (61.1%)	0.01
Lésions de micro- angiopathie (hématomes, micro-saignements ≥5, lacunes)	31/74 (41.9%)	29/56 (51.8%)	2/18 (11.1%)	0.002
Thrombophlébite	3/81 (3.7%)	0/58 (0%)	3/23 (13.0%)	0.02
Infiltration du sinus caverneux	7/81 (8.6%)	1/58 (1.7%)	6/23 (26.1%)	0.001

## IMAGERIE



ostéolyse de l'os  
sphénoïde



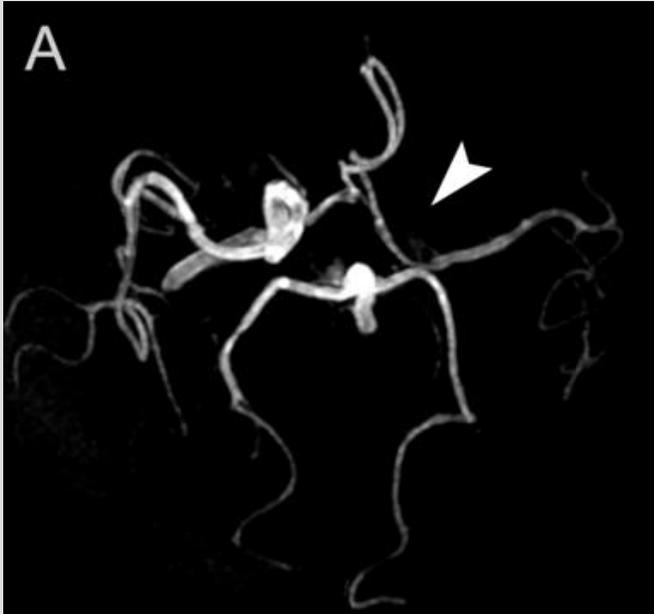
Extension d'une masse du  
sphénoïde avec abcès cérébral  
et envahissement du sinus  
caverneux



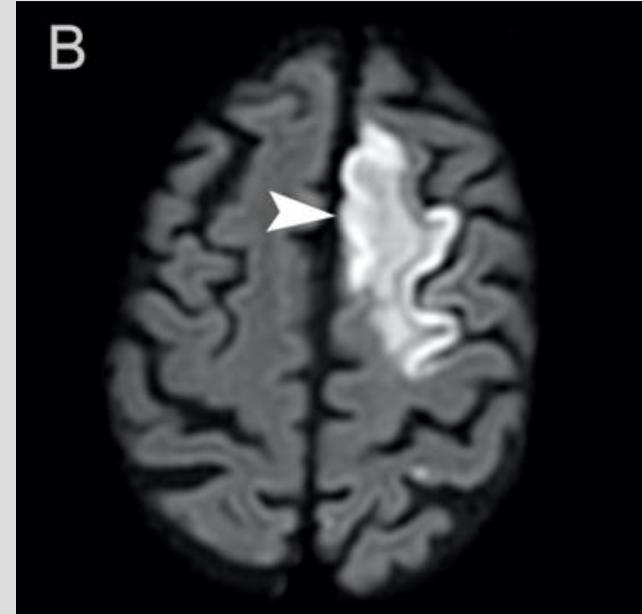
Pachyméningite  
(épaississement de la tente  
cérébelleuse)

Aspergillose cérébrale d'origine contigüe

## IMAGERIE



Occlusion de l'artère  
carotide gauche



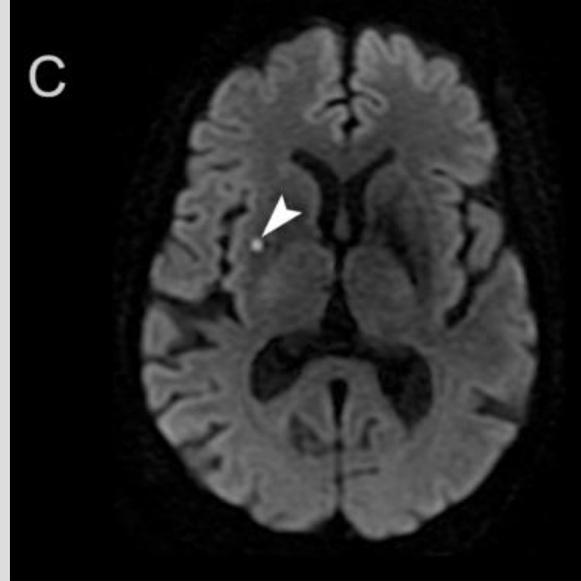
Infarctus systématisé dans le territoire  
de l'artère cérébrale antérieure gauche

Aspergillose cérébrale d'origine contigüe

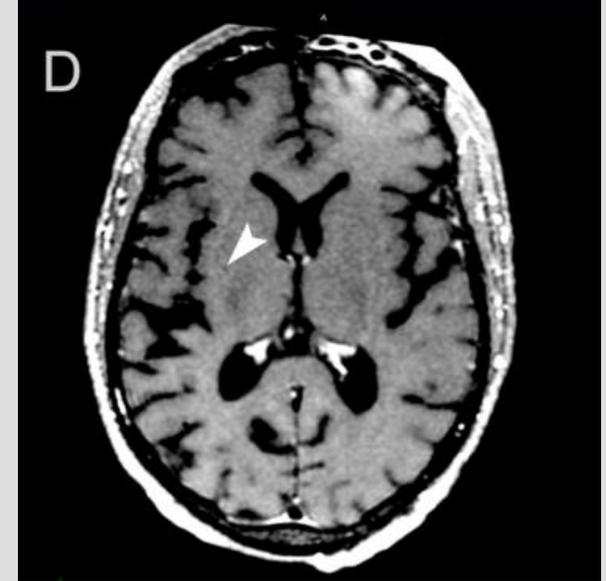
## IMAGERIE



Abcès multiples avec prise de contraste annulaire



Lacune lenticulaire



Aspergillose cérébrale par dissémination hémato-gène

## CO-INFECTIIONS

(dans les 14 jours entourant le diagnostic d'AC)

<b>Réactivation CMV</b>	10 (8.4%)
<b>Infection bactérienne</b>	15 (12.6%)
<b>Infection fongique invasive</b>	13 (10.9%)
- Candidose	6
- Mucormycose	4
- Pneumocystose	2
- Autre IFI (trichosporon et scedosporium)	1
<b>Total</b>	<b>33 (27.7%)</b>

14.8% des patients ayant une HM ou une TOS

## PRISE EN CHARGE

113 patients ont été traité par antifongique

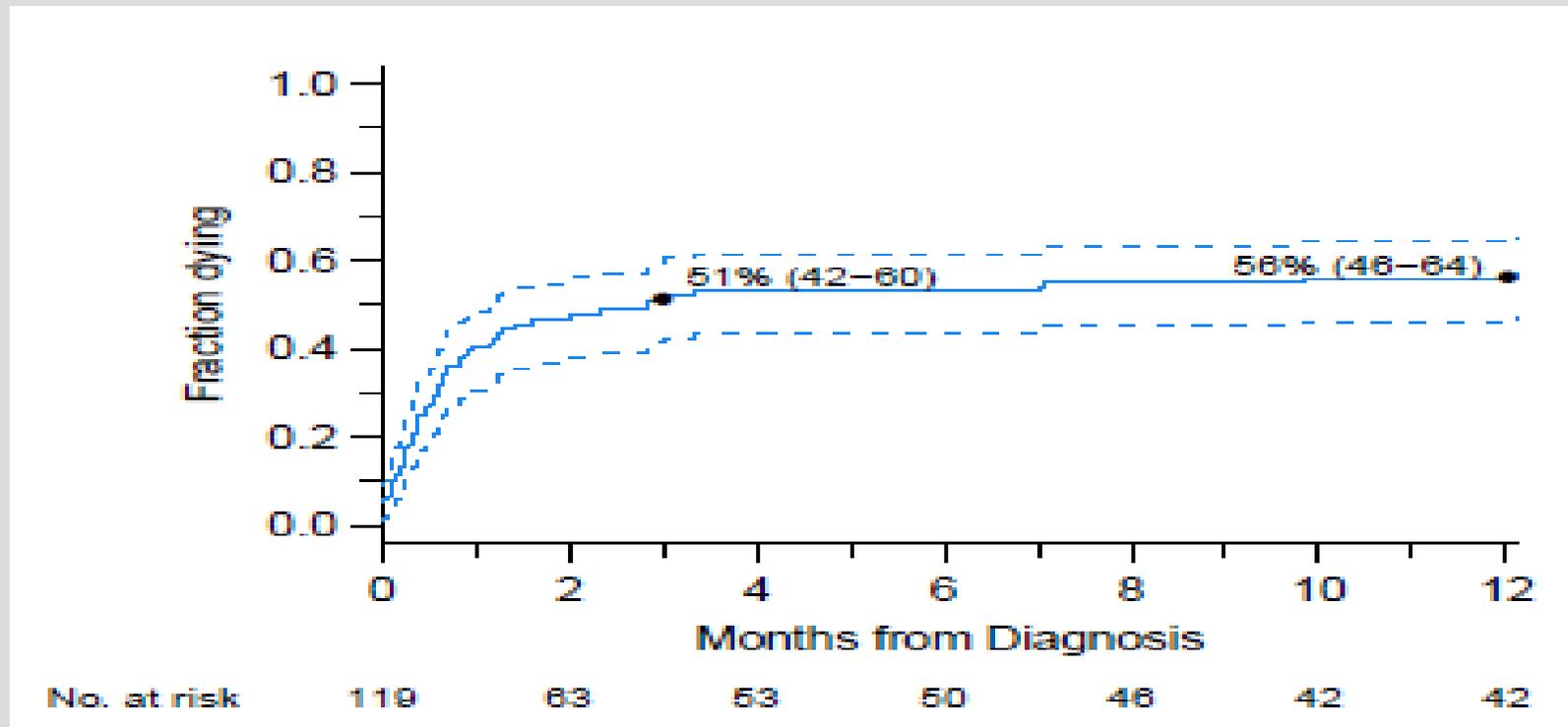
- ❖ Délai médian entre les 1<sup>ers</sup> symptômes et le traitement : 5 jours [0-38]
- ❖ 1<sup>ère</sup> ligne : - voriconazole seul (44.5%) ou en bithérapie (27.7%)  
- L-AmB (18.5%)
- ❖ 19 patients (16%) étaient déjà en cours de traitement pour une AI > 7 jours (AC diagnostiquée après un délai de 7 semaines [3.1-16.1] en médiane)

Prise en charge neurochirurgicale : 21 patients

**10 complications chez 9 patients (43% des patients opérés)**

- ❖ Méningite nosocomiale : 4
- ❖ HTIC/oedème : 3
- ❖ Hématome intracrânien : 2
- ❖ Méningocèle suite à une brèche méningée : 1

# SURVIE



Mortalité à M3 : 51.7%

Mortalité à M12 : 62,9%

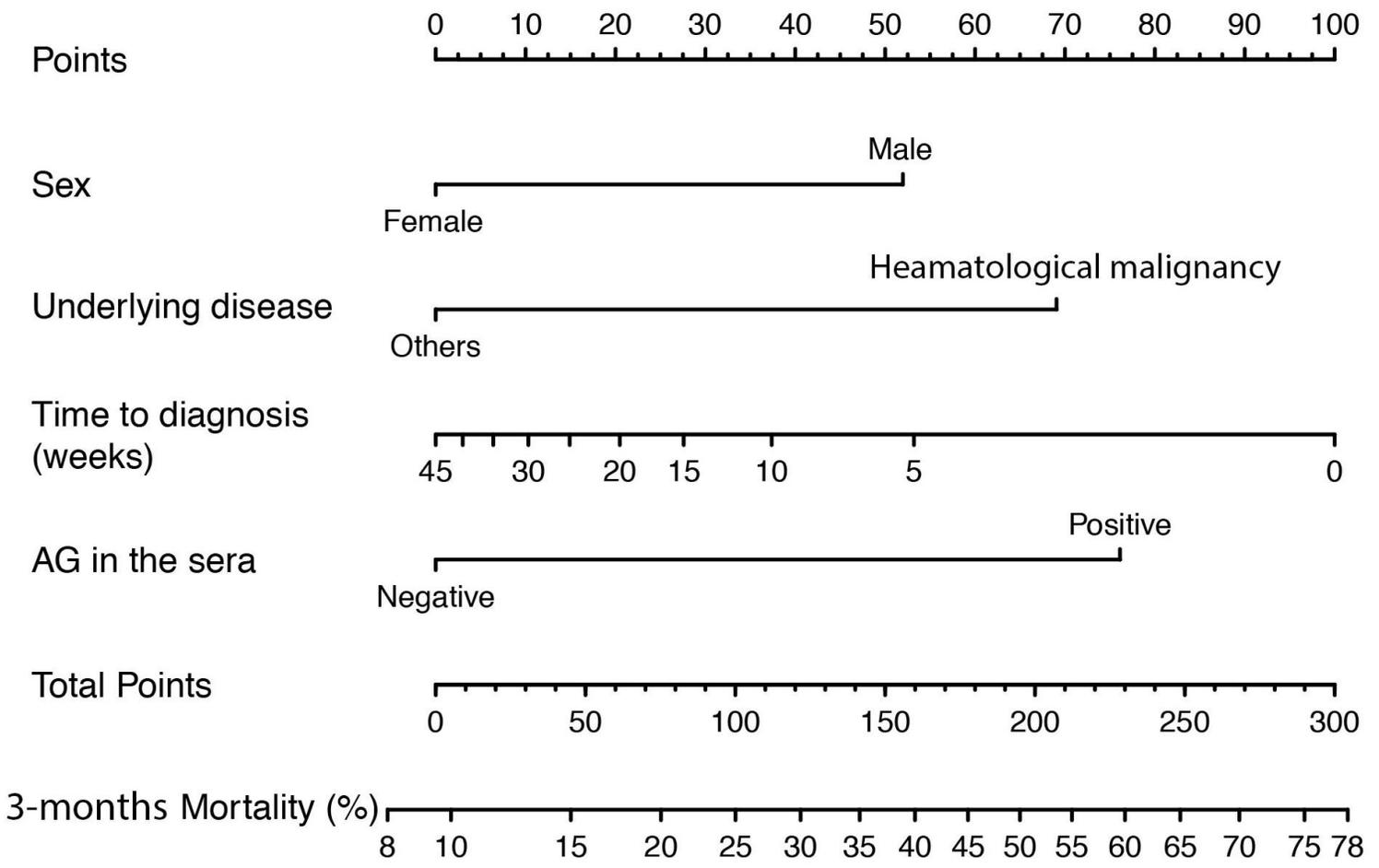
## FACTEURS PRONOSTIQUES

VARIABLE	ANALYSE UNIVARIÉE	ANALYSE MULTIVARIÉE	MODEL PRÉDICTIF
<b>Age au diagnostic (ans)</b>	0.99 (0.97 to 1.02)	1.01 (0.98 to 1.03)	-
<b>Sexe (masculin)</b>	1.81 (0.82 to 3.97)	2.36 (0.94 to 5.90)	1.69 (0.91 to 3.15)
<b>Dissémination hématogène</b>	3.45 (1.39 to 8.55)	2.00 (0.54 to 7.42)	1.78 (0.87 to 3.65)
<b>Hémopathie maligne</b>	2.50 (0.93 to 6.74)	1.77 (0.54 to 5.76)	2.23 (1.18 to 4.20)
<b>Transplantation d'organe solide</b>	1.18 (0.42 to 3.34)	0.70 (0.22 to 2.25)	-
<b>Neutropénie au diagnostic</b>	3.53 (1.06 to 11.8)	2.03 (0.47 to 8.76)	-
<b>Délai diagnostic (log[x+1], semaines)</b>	0.55 (0.36 to 0.85)	0.77 (0.44 to 1.35)	-
<b>GM positif dans le sérum</b>	3.83 (1.66 to 8.86)	2.86 (1.10 to 7.44)	2.64 (1.38 to 5.03)

## FACTEURS PRONOSTIQUES

VARIABLE	ANALYSE UNIVARIÉE	ANALYSE MULTIVARIÉE	MODEL PRÉDICTIF
Age au diagnostic (ans)	0.99 (0.97 to 1.02)	1.01 (0.98 to 1.03)	-
Sexe (masculin)	1.81 (0.82 to 3.97)	2.36 (0.94 to 5.90)	1.69 (0.91 to 3.15)
Dissémination hémato-gène	3.45 (1.39 to 8.55)	2.00 (0.54 to 7.42)	1.78 (0.87 to 3.65)
Hémopathie maligne	2.50 (0.93 to 6.74)	1.77 (0.54 to 5.76)	2.23 (1.18 to 4.20)
Transplantation d'organe solide	1.18 (0.42 to 3.34)	0.70 (0.22 to 2.25)	-
Neutropénie au diagnostic	3.53 (1.06 to 11.8)	2.03 (0.47 to 8.76)	-
Délai diagnostic (log[x+1], semaines)	0.55 (0.36 to 0.85)	0.77 (0.44 to 1.35)	-
GM positif dans le sérum	3.83 (1.66 to 8.86)	2.86 (1.10 to 7.44)	2.64 (1.38 to 5.03)

# NOMOGRAMME



## DISCUSSION

- ❖ Les hémopathies malignes / neutropénie : seulement 40%/15% des patients
  - ❖ Transplantation d'organe solide (transplantation cardiaque++) et diabète
  - ❖ Y penser même en l'absence de facteur de risque connus (7,6% dans notre étude)
- 
- ❖ Survenue dans 16% des cas au cours du suivi d'une AI d'un autre site : importance d'un suivi régulier avec dosages des antifongiques
  - ❖ AC asymptomatique dans 12% des cas : intérêt d'un dépistage systématique par IRM cérébrale au diagnostic d'une AI?

## DEUX PATTERNS

### Dissémination hématoogène

### Atteinte par contiguïté

#### Population

Patients plus jeunes (âge médian: 56 ans [44-62])

HM ou SOT

Patients plus vieux (age median : 68 ans [55.5-77])

Diabète ou absence de FdR

#### Mycologie

GM (68.7%) et PCR (68.2%) positifs dans le serum

GM (54%) et PCR (100%) négatifs dans le serum

#### Radio

Abcès (95%), souvent multiples (69%), avec microangiopathie (52%)

Méningite (82.6%) et lésions macrovasculaires (61.1%)

#### Evolution

Progression rapide ? (diagnostic dans les 7 1<sup>er</sup> jours des symptômes pour 73% des patients)

Mortality élevée (59% à M3)

Progression plus lente ? (diagnostic >7 jours après le début des symptômes chez 77% des patients)

Mortalité plus faible (30% à M3)

## IMPLICATIONS DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES

- ❖ Intérêt de la PL pour le diagnostic avec dosage des marqueurs indirects
  - ❖ Méningite à PNN dans 40% des cas
  - ❖ Pas de corrélation entre la présence d'une méningite et la positivité des biomarqueurs
  - ❖ Sensibilité du GM et de la PCR similaire dans les groupes dissémination hémotogène et atteinte par contiguïté
  - ❖ Discordance GM/PCR : faire les 2 marqueurs
  
- ❖ Fréquence des lésions ischémiques
  - ❖ En particulier chez les patients ayant une atteinte cérébrale par contiguïté (60%)
  - ❖ Intérêt d'un traitement anti-aggrégant?
  - ❖ Lésions hémorragiques rares

**JE VOUS REMERCIE POUR VOTRE ATTENTION !**

**Merci à tous les cliniciens et mycologues ayant répondu à notre appel à observations**

Florence Ader	Guillaume Desoubeaux	Guillaume Hékimian	Florence Persat
Philippe Blanche	Mathieu Dupont	Raoul Herbrecht	Christine Robin
Julie Bonhomme	Odile Eloy	Sandrine Houze	Boualem Sendid
Francoise Botetrel	Adela Engoulvant	Jean-Philippe Lanoix	Jean-Philippe Talarmin
Marie-Elisabeth Bougnoux	Loïc Favennec	Agnès Lefort	Yacine Tandjaoui
Thorsten Braun	Arnaud Fekkar	Lucie Lelièvre	Pierre Tattevin
Valérie Bru	Jamilé Frayer	Liem Luong	Benjamin Terrier
Sohie Brun	Jean-Pierre Gangneux	Aude Marie-Cardine	Dominique Toubas
Sophie Cassaing	David Guez	Valérie Martinez	Renaud Vernon
Clémentine Charles	Gaëlle Guillerm	Armand Mekontso Dessap	Fanny Vuotto
Taieb Chouaki	Elie Haddad	André Paugam	Martine Wallon
Eric Dannaoui	Lilia Hasseine	Julie Pavie	Benjamin Wyplosz