

Infections neuroméningées d'origine fongique

Fungal infections of the central nervous system

A. Serris^{1,2}, F. Danion^{1,2}, F. Lanternier^{1,2,3}

Les infections fongiques invasives (IFI) cérébrales sont responsables d'une importante morbi-mortalité. La cryptococcose reste la première cause de méningite chez les adultes en Afrique subsaharienne et 15 % des décès liés au VIH lui sont attribués. La mortalité de la mucormycose et de l'aspergillose est supérieure à 50 % en cas d'atteinte cérébrale.

Le développement de nouveaux traitements immunosuppresseurs (anti-TNF α , inhibiteurs de tyrosine kinase, etc.) et la modification de l'épidémiologie de certaines espèces (comme l'apparition d'épidémies à *Cryptococcus gattii* chez des patients considérés comme immunocompétents dans des zones non endémiques) ont élargi le spectre des patients à risque d'IFI cérébrales, ce qui rend essentielle la connaissance de ces nouveaux facteurs de risque. Des études immunogénétiques récentes ont, de plus, permis de mettre en évidence de nouveaux déficits immunitaires primitifs pouvant être révélés à l'âge adulte par des IFI cérébrales (déficit en *caspase recruitment domain-containing protein 9* [CARD9], auto-anticorps anti-IFN γ ou anti-GM-CSF).

L'atteinte cérébrale peut concerner les méninges, le parenchyme, les vaisseaux cérébraux ou plus rarement la moelle épinière. La sémiologie clinique et radiologique de ces infections est peu spécifique, ce qui rend le diagnostic difficile. L'examen direct, l'examen anatomopathologique et la mise en culture du liquide cébrospinal (LCS) et/ou de biopsies des lésions sont primordiales pour le diagnostic d'IFI, l'identification de l'espèce et la détermination de sa sensibilité aux antifongiques; mais leur réalisation peut être contre-indiquée ou s'avérer insuffisamment sensible et rapide. De nombreux outils diagnostiques indirects (détection d'antigènes ou d'ADN fongiques) ont ainsi été développés pour permettre un diagnostic rapide et précoce.

Infections à levures

Cryptococcose

◆ Épidémiologie

Cryptococcus neoformans et *Cryptococcus gattii* sont des levures basidiomycètes capsulées présentes dans l'environnement (déjections de pigeons, débris de végétaux). *C. gattii* est endémique dans les zones tropicales et subtropicales (Australie, Amérique du Sud et centrale, Asie du Sud-Est et Afrique centrale), mais a récemment émergé sur un mode épidémique dans le Nord-Ouest des États-Unis, dans l'île de Vancouver ainsi qu'en Europe (dont quelques cas en France). Le principal facteur de risque de cryptococcose neuroméningée à l'échelle mondiale est l'infection par le VIH : en 2014, on recensait 225 000 nouveaux cas par an de cryptococcose neuroméningée associée au VIH (dont 73 % en Afrique subsaharienne). Dans les pays riches où les antirétroviraux sont facilement accessibles, presque 50 % des cas de cryptococcose surviennent chez des patients non infectés par le VIH (corticoïdes, chimiothérapies à base d'analogues de purine, transplantations d'organe solide [TOS], hémopathies lymphoïdes malignes, sarcoïdose, insuffisances hépatique, rénale ou pulmonaire chroniques, certains déficits immunitaires primitifs [syndrome hyper IgE, mutation gain de fonction de STAT 1, déficit en *GATA2*, etc.], auto-anticorps anti-GM-CSF). Il semble que certains sous-types moléculaires de *C. gattii*, tels que VGI et VGII, retrouvés surtout en Amérique du Nord et en Europe, infectent principalement des patients considérés comme immunocompétents ([tableau I, p. 109](#)).

◆ Diagnostique

Le diagnostic repose sur l'examen direct, la culture et/ou la détection d'antigènes polysaccharidiques dans le LCS ou le sérum. L'examen direct après coloration à l'encre de Chine a une sensibilité de 80 %



F. Lanternier

¹ Service des maladies infectieuses et tropicales, hôpital Necker-Enfants malades, Paris.

² Université Paris-Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris.

³ Unité de mycologie moléculaire, CNRS UMR 2000, Centre national de référence des mycoses invasives et antifongiques, Institut Pasteur, Paris.

Mots-clés

Mycoses cérébrales
Système nerveux central
Méningite
Abscès cérébral
Cryptococcose
Aspergillose
Mucormycose
Mycoses endémiques

Points forts⁺⁺

- » Cinquante pour cent des cryptococcoses neuroméningées surviennent chez des patients non infectés par le VIH dans les pays riches. Le traitement initial repose sur l'association amphotéricine B liposomale + flucytosine, suivi d'un traitement prolongé par fluconazole. Les corticoïdes ne sont pas recommandés et le contrôle de l'hypertension intracrânienne (HTIC) par la réalisation de ponctions lombaires évacuatrices répétées est un élément essentiel de la prise en charge.
- » Le voriconazole est la molécule de choix du traitement de l'aspergillose cérébrale. Il nécessite un contrôle strict des concentrations résiduelles et une adaptation des posologies des traitements immunosuppresseurs associés.
- » La réaction en chaîne par polymérase (PCR) mucorale dans le sérum permet un diagnostic rapide et précoce en cas de suspicion de mucormycose. Le traitement repose sur l'amphotéricine B liposomale à 10 mg/kg/j associée à une chirurgie d'exérèse étendue des lésions nécrotiques et à la diminution de l'immunosuppression.
- » L'histoplasmose est l'infection fongique la plus fréquente sous anti-TNF α .

Highlights

» 50% Of CNS cryptococcosis are documented in non-HIV patients in high-income countries. Initial treatment is a combination of liposomal amphotericin B and flucytosine followed by a prolonged therapy with fluconazole. Control of elevated intracranial pressure by iterative lumbar punctures is critical for treatment efficacy. Corticosteroids therapy is not recommended in the absence of IRIS.

» Voriconazole is the recommended primary treatment for CNS aspergillosis. Plasma concentrations of voriconazole should be monitored and dosage of concomitant immunosuppressive treatment should be adapted.

» Serum PCR allows rapid and early diagnosis of mucormycosis in immunocompromised patients. Patients should be treated with high-dose liposomal amphotericin B combined with extensive surgery and reduction of immunosuppressive therapy.

» Histoplasmosis is the most common fungal infection associated with anti-TNF α therapy.

Keywords

Cerebral mycosis
Central nervous system
Meningitis
Brain abscess
Cryptococcosis
Aspergillosis
Mucormycosis
Endemic mycoses

chez les patients infectés par le VIH, mais seulement de 30 à 50 % chez les non-VIH en raison d'une charge fongique moins élevée. La culture du LCS est le gold standard pour le diagnostic, mais sa sensibilité est variable selon le volume de LCS prélevé, et elle se positive généralement en 48-72 heures. Les tests de diagnostic rapide sont devenus des outils indispensables au diagnostic précoce de la cryptococcose neuroméningée. La détection de l'antigène polysaccharidique dans le LCS par immunochromatographie sur membrane permet un diagnostic en moins de 15 minutes avec une sensibilité et une spécificité de 99 % chez les patients infectés par le VIH. Un taux d'antigène sérique élevé est associé à la présence d'une atteinte neuroméningée même chez les patients peu ou pas symptomatiques (1). L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale identifie des lésions dans 90 % des cas : dilatation des espaces de Virchow-Robin, pseudo-kystes, cryptococcomes, prise de contraste méningée et hydrocéphalie.

◆ **Prise en charge thérapeutique**

Le traitement doit être débuté en urgence. Il comprend 3 phases : induction, consolidation, entretien. En l'absence de préexposition aux azolés, il n'existe pas de corrélation entre concentration minimale inhibitrice au fluconazole ou au 5-FC (flucytosine) et efficacité clinique. La détermination de la sensibilité aux antifongiques de la souche isolée ne fait donc pas partie de l'arbre décisionnel thérapeutique (**tableau II**).

➤ **Induction** : amphotéricine B (AmB) liposomale (3 mg/kg/j) associée à la flucytosine (100 mg/kg/j en 4 prises) pendant 2 à 6 semaines, selon le terrain, l'espèce responsable et la réponse clinicobiologique au traitement, en particulier la négativation de la culture du LCS (2). L'essai ACTA (*Advancing Cryptococcal Meningitis Treatment for Africa*), mené dans 4 pays d'Afrique, a montré la non-infériorité de l'association d'AmB-flucytosine pendant 1 semaine, suivie de 1 semaine de forte dose de fluconazole (1200 mg/j) par rapport au traitement de référence (3).

➤ **Consolidation** : fluconazole (400-800 mg/j) pendant 8 à 10 semaines.

➤ **Entretien** : fluconazole 200 mg/j. Sa durée est variable selon l'immunosuppression sous-jacente

(entre 6 et 12 mois). Elle doit être maintenue chez les patients infectés par le VIH jusqu'à reconstitution immunitaire (CD4 > 100/mm³, charge virale indétectable depuis au moins 3 mois, antigène cryptocoque sérique inférieur à 1/512) après 12 mois minimum de thérapie antifongique.

En dehors d'un syndrome de restauration immunitaire, l'utilisation de corticoïdes en traitement adjuvant n'est pas recommandée chez les patients infectés par le VIH : elle ne permet pas de réduire la mortalité et est associée à une augmentation de la morbidité et des effets indésirables. L'hypertension intracrânienne (HTIC), définie par une pression du LCS supérieure ou égale à 25 cm d'H₂O est un facteur de mauvais pronostic majeur. Il faut la rechercher systématiquement au diagnostic et au cours du traitement. Les ponctions lombaires évacuatrices doivent être répétées toutes les 24-48 heures en cas d'HTIC jusqu'à normalisation de la pression. En cas de persistance des symptômes, une dérivation neurochirurgicale du LCS doit être réalisée.

Infection du système nerveux central à *Candida* (hors néonatalogie)

◆ **Épidémiologie**

Les méningites et les abcès cérébraux à *Candida* sont rares. Ils peuvent survenir au cours des candidoses disséminées (parfois compliquant une endocardite) et dans des contextes particuliers souvent iatrogènes : corticothérapie au long cours, immunosuppresseurs notamment lorsqu'ils sont responsables de neutropénie, antibiothérapie prolongée, neurochirurgie, accès veineux centraux, endoscopies digestives, diabète, dénutrition (**tableau I**). Le déficit autosomique récessif en CARD9 est associé à des méningites ou des abcès cérébraux à *Candida*.

◆ **Diagnostic**

La mise en évidence d'une levure à l'examen direct du LCS est rare (17 %) et la culture peu sensible (44 à 84 %). Les marqueurs indirects sériques et dans le LCS (β -D-glucane, antigène mannane et anticorps antimannanes) peuvent orienter le diagnostic.

Tableau I. Principales infections fongiques du système nerveux central en fonction du terrain.

Principaux champignons	Terrain
<i>Cryptococcus</i> spp.	<ul style="list-style-type: none"> VIH/SIDA (surtout <i>C. neoformans</i>) TOS Immunosuppresseurs T et anti-TNFα Auto-anticorps anti-GM-CSF Patients immunocompétents (<i>C. gattii</i>) Voyage : Nord-Ouest des États-Unis, île de Vancouver (<i>C. gattii</i>)
<i>Candida</i> spp.	<ul style="list-style-type: none"> LA/neutropénie TOS Corticothérapie Neurochirurgie
<i>Aspergillus</i> spp.	<ul style="list-style-type: none"> LA/neutropénie Allogreffe TOS Diabète Neurochirurgie VIH/SIDA (rare)
Mucorales	<ul style="list-style-type: none"> LA/neutropénie Allogreffe TOS Diabète Corticothérapie
<i>Scedosporium</i> spp	<ul style="list-style-type: none"> Allogreffe TOS Patients immunocompétents survivants de catastrophes naturelles/noyades
<i>Histoplasma capsulatum</i>	<ul style="list-style-type: none"> Voyages : Ohio et bassin du Mississippi, Antilles, Guyane, Amérique centrale et du Sud, Afrique tropicale, Asie du Sud-Est VIH/SIDA TOS Hémopathie lymphoïde maligne Corticothérapie Anti-TNFα
Coccidioïdomycose	<ul style="list-style-type: none"> Voyages : Régions semi-arides des États-Unis, d'Amérique centrale et du Sud VIH/SIDA Chimiothérapie Corticothérapie Grossesse/post-partum

TOS : transplanté d'organe solide ; LA : leucémie aiguë.

L'IRM cérébrale est utile pour détecter des abcès de petite taille, mais ne permet pas de les différencier des abcès bactériens.

◆ *Prise en charge thérapeutique*

Il existe peu de données chez l'adulte. Malgré une diffusion intracérébrale modérée, le traitement de première intention repose sur l'AmB liposomale associée à la flucytosine ou au fluconazole, selon les recommandations de l'European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), grade BIII (*tableau II*) [4]. Bien que les

Tableau II. Présentation clinique et prise en charge des principales infections fongiques du système nerveux central.

Principaux champignons	Présentation clinique	Prise en charge
<i>Cryptococcus</i> spp	<ul style="list-style-type: none"> Méningite Cryptococques 	<ul style="list-style-type: none"> AmBI 3 mg/kg/j + flucytosine 100 mg/kg/j puis relais par fluconazole (400-800 mg/j) PL évacuatrices répétées en cas d'HTIC
<i>Candida</i> spp	<ul style="list-style-type: none"> Méningite avec microabcès Abcès 	<ul style="list-style-type: none"> AmBI 3 mg/kg/j + flucytosine ou fluconazole si souche sensible
<i>Aspergillus</i> spp	<ul style="list-style-type: none"> Abcès Lésions hémorragiques Anévrismes mycotiques Méningite (rare) 	<ul style="list-style-type: none"> Voriconazole 2 x 6 mg/kg J1 puis 2 x 4 mg/kg/j Résiduelles entre 2-3 mg/l Isavuconazole 200 mg x 3/j 48 h puis 200 mg/j Chirurgie à discuter
Mucorales	<ul style="list-style-type: none"> Abcès 	<ul style="list-style-type: none"> AmBI 10 mg/kg/j Exérèse étendue des tissus infectés
<i>Scedosporium/Lomentospora</i>	<ul style="list-style-type: none"> Abcès 	<ul style="list-style-type: none"> Voriconazole 2 x 6 mg/kg J1 puis 2 x 4 mg/kg/j (associé à la terbinafine pour <i>Lomentospora</i>) Résiduelle > 3 mg/l Chirurgie à discuter
<i>Histoplasma capsulatum</i>	<ul style="list-style-type: none"> Méningite Abcès 	<ul style="list-style-type: none"> AmBI 5 mg/kg/j 4-6 semaines, relais par itraconazole 400 mg/j 12 mois minimum
<i>Coccidioïdes</i>	<ul style="list-style-type: none"> Méningite Vascularite ischémique 	<ul style="list-style-type: none"> Fluconazole 400-1 200 mg/j à vie

AmBI : amphotéricine B liposomale ; HTIC : hypertension intracrânienne.

Tableau III. Diffusion des antifongiques dans le parenchyme cérébral et le liquide cébrospinal (d'après [8, 16]).

	Diffusion dans le LCS	Diffusion cérébrale parenchymateuse
Azolsés		
• fluconazole	+	+
• voriconazole	±	+
• itraconazole	-	+
• posaconazole	±	+
• isavuconazole	+	+ (données animales)
Amphotéricine B liposomale	-	-
Échinocandines	±	-
Flucytosine	±	-

+: entre 0,5 et 5 x la concentration plasmatique ; -: inférieur à 0,5 x la concentration plasmatique ; ± : taux variable selon les études.

échinocandines aient une excellente activité contre plusieurs espèces de *Candida*, leur faible diffusion dans le LCS et dans le parenchyme cérébral ne permet pas de recommander leur utilisation dans les infections du système nerveux central (SNC) [*tableau III*]. En cas d'infection en présence de matériel intracérébral, celui-ci doit être retiré en raison de la formation rapide de biofilms difficiles à éradiquer. Dans la plupart des séries, la mortalité reste élevée (entre 30 et 50 %), probablement liée au terrain sous-jacent mais aussi au retard dans la mise en route du traitement.

Infections à champignons filamenteux

Aspergillose cérébrale

◆ Épidémiologie

L'atteinte cérébrale de l'aspergillose concerne 10 à 40 % des aspergilloses invasives et peut être liée soit à une dissémination hémotogène soit une atteinte de contiguïté à partir des sinus de la face. Les principaux facteurs de risque d'aspergillose cérébrale (AC) sont la neutropénie profonde (inférieure à 500/mm³) et prolongée (moins de 10 jours), l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, la TOS, la prise prolongée de corticoïdes, les traitements immunosuppresseurs T, le diabète (notamment pour les atteintes par contiguïté) et certains déficits immunitaires primitifs tels que la granulomatose septique chronique ([tableau I, p. 109](#)). Une fréquence particulièrement élevée d'aspergillose invasive (dont 40 % avec une localisation cérébrale) a récemment été décrite chez des patients traités par ibrutinib, un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton, pour une leucémie lymphoïde chronique réfractaire (5).

◆ Diagnostique

Le diagnostic de certitude peut être obtenu par la biopsie d'un abcès après repérage stéréotaxique. Cependant, ce geste n'est pas toujours réalisable en raison du terrain des patients ou de la localisation des abcès. La culture du LCS est rarement positive, probablement en raison de la faible fréquence de l'atteinte méningée. Dans ce contexte, le diagnostic repose souvent sur un faisceau d'arguments et s'appuie sur des méthodes indirectes de détection de l'*Aspergillus* dans le LCS : antigène galactomannane (GM), PCR (mais limitée par le manque de standardisation des techniques), β -D-glucane (sensible mais non spécifique). En imagerie, les auteurs soulignent la fréquence de l'atteinte des noyaux gris centraux, du thalamus, du corps calleux et des complications hémorragiques (6).

◆ Prise en charge thérapeutique

Le voriconazole, du fait de sa bonne diffusion dans le tissu cérébral, est l'antifongique de première intention dans le traitement de l'aspergillose cérébrale (AC) selon les recommandations de l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) de 2016 ([tableaux II et III, p. 109](#)) [7, 8]. Son utilisation nécessite un suivi thérapeutique pharmacologique individualisé (avec pour objectif l'obtention de concentrations résiduelles sériques entre 1 et 5 mg/l, voire supérieures à 2 mg/l). Il a récemment été montré qu'un traitement

par isavuconazole était non-inférieur au voriconazole dans l'aspergillose invasive, mais sa place dans le traitement de l'AC n'est pas encore précisée (9, 10). La place d'un traitement chirurgical adjuvant n'est pas définie : certaines études rétrospectives et non randomisées suggèrent une meilleure évolution en cas d'exérèse chirurgicale des lésions, mais ces résultats pourraient être biaisés par la sélection des patients éligibles à une chirurgie. La prise en charge chirurgicale doit donc être discutée au cas par cas, en présence de complications ou après échec du traitement médical. La diminution de l'immunosuppression, lorsqu'elle est envisageable, semble être également un élément pronostique important. La mortalité de l'AC reste très élevée : entre 60 et 100 % selon le degré d'immunosuppression sous-jacente, même dans les séries les plus récentes.

Mucormycose

◆ Épidémiologie

Les mucormycoses surviennent principalement chez des patients immunodéprimés (hémopathie maligne, TOS, diabète) [[tableau I, p. 109](#)]. L'atteinte cérébrale peut survenir dans un contexte de mucormycose rhino-orbito-cérébrale, notamment chez les patients diabétiques ou transplantés, ou dans un contexte d'atteinte disséminée chez les patients avec une hémopathie maligne.

◆ Diagnostique

Le diagnostic repose sur l'examen direct, la mise en culture et l'analyse histologique de prélèvements biopsiques précoces. La détection d'ADN dans le sérum par une qPCR spécifique des espèces *Mucor*, *Lichtheimia*, et *Rhizomucor* permet un diagnostic plus précoce que la culture ainsi qu'un monitoring de la réponse au traitement. Le scanner est l'examen de choix pour apprécier l'invasion de l'os et des tissus mous. L'IRM cérébrale permet une meilleure évaluation de l'atteinte des gros vaisseaux, des sinus vasculaires et du parenchyme cérébral.

◆ Traitement

Le pronostic est largement conditionné par la rapidité de la prise en charge qui repose sur des antifongiques associés à une chirurgie radicale d'exérèse étendue des lésions nécrotiques ainsi que la levée de l'immunosuppression ou l'équilibration du diabète. L'antifongique de première intention est l'AmB liposomale à forte dose (10 mg/kg/j) dans les atteintes cérébrales selon les recommandations de l'EFISG-ECMM ([tableau II, p. 109](#)) [11].

Scedosporium/Lomentospora

◆ Épidémiologie

Les scedosporioses sont des infections causées par des espèces du complexe *Scedosporium apiospermum* et *Lomentospora prolificans* (anciennement *Scedosporium prolificans*). Ce sont des saprophytes telluriques et cosmopolites. L'atteinte cérébrale est secondaire à une inhalation de spores entraînant une colonisation pulmonaire pouvant secondairement évoluer vers une dissémination en présence d'une immunosuppression ou chez des patients immunocompétents à la suite d'une inhalation massive d'eau contaminée à l'occasion de catastrophes naturelles telles que le tsunami de décembre 2004 (*tableau I, p. 109*).

◆ Diagnostic

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de l'agent fongique sur les prélèvements cliniques (hémocultures, lavage bronchoalvéolaire [LBA], biopsie d'un abcès), essentielle pour l'identification de l'espèce qui conditionne la prise en charge thérapeutique. En effet, *Lomentospora sp.* a une sensibilité réduite à l'ensemble des antifongiques.

◆ Prise en charge thérapeutique

En cas d'infection à *Scedosporium sp.* le traitement repose sur le voriconazole avec des objectifs de taux résiduels élevés (> 3 mg/l). Pour les infections à *Lomentospora sp.*, les meilleurs résultats ont été obtenus par l'association de voriconazole et de terbinafine (*tableau II, p. 109*). Dans tous les cas, une prise en charge chirurgicale et une diminution de l'immunosuppression, lorsqu'elles sont réalisables, permettent une amélioration du pronostic. La mortalité dépasse les 70 %.

Phaeohyphomycoses ou champignons noirs ou dématiés

Ce groupe hétérogène regroupe de nombreuses espèces fongiques caractérisées par la production de mélanine. Ces champignons ont un tropisme cutané préférentiel, mais certains peuvent être responsables d'infections disséminées touchant le SNC. Des infections cérébrales à *Cladophiala bantiana* et *Exophiala dermatitidis* ont notamment été décrites chez des patients apparemment immunocompétents (12). Un déficit immunitaire primitif a été identifié chez certains d'entre eux. En 2012, *Exserohilum rostratum* a été impliqué

dans une épidémie de méningites nosocomiales aux États-Unis après injection périurale de corticoïdes contaminés (13).

Infections à champignons dimorphiques ou mycoses endémiques

Ce sont des infections endémiques restreintes à certaines zones géographiques : histoplasmose à *Histoplasma capsulatum* aux États-Unis autour de l'Ohio et dans le bassin du Mississippi, aux Antilles, en Amérique centrale et du Sud, en Afrique inter-tropicale et Asie du Sud-Est; coccidioïdomycose dans les régions semi-arides ou désertiques chaudes des États-Unis, d'Amérique centrale et du Sud. Le laboratoire doit être prévenu de l'envoi de tout prélèvement biologique de patient suspect d'infection à champignon dimorphique en raison du risque de transmission lors des manipulations des échantillons.

Histoplasmose

◆ Épidémiologie

L'histoplasmose est la première mycose systémique d'importation en métropole. La primo-infection se fait par inhalation de poussières riches en spores présentes notamment en grande quantité dans les déjections de chauve-souris et d'oiseaux. Elle est le plus souvent latente. Une dissémination par voie hématogène ou lymphatique peut survenir plusieurs semaines, voire plusieurs mois, après la primo-infection en cas d'immunosuppression (notamment en cas d'infection par le VIH, TOS, hémopathie lymphoïde maligne, corticothérapie, déficit en IFN-R, syndrome hyper-IgM, lymphopénie CD4 idiopathique, traitement anti-TNFα) [*tableau I, p. 109*]. Cinq à 10 % des formes disséminées se compliquent de méningite ou d'abcès cérébraux ou médullaires.

◆ Diagnostic

La méningite est à prédominance basilaire et peut se compliquer d'hydrocéphalie. Le diagnostic de l'infection repose sur les hémocultures et l'examen direct, la culture et l'analyse histologique de prélèvements profonds (moelle osseuse, biopsie cérébrale, LCS) dont la manipulation se fait en laboratoire P3. L'antigène GM sérique est fréquemment positif. Une PCR *Histoplasma* dans le sérum est en cours de développement et semble être un outil de diagnostic

non invasif prometteur pour le diagnostic de l'histoplasmosse disséminée du sujet immunodéprimé.

◆ **Prise en charge thérapeutique**

Le traitement repose sur l'AmB liposomale à la dose de 5 mg/kg/j pendant 4 à 6 semaines suivie d'un relais oral par itraconazole 400 mg/j pendant au moins 12 mois (ou plus en cas de persistance de l'immunosuppression) [tableau II, p. 109] (14). Il existe un risque de syndrome de reconstitution immunitaire à la levée de l'immunosuppression, notamment à l'arrêt des anti-TNF α .

Coccidioïdomycose

◆ **Épidémiologie**

Coccidioides immitis est un champignon tellurique. Une coccidioïdomycose disséminée peut survenir après exposition à des poussières contenant les arthrospores dispersées par le vent à la fin de la saison sèche dans les zones d'endémie, en particulier en présence de facteurs favorisants : âges extrêmes, sexe masculin, certaines origines ethniques (Africains, Américains), grossesse et post-partum, immunodépression (néoplasie, chimiothérapie, corticothérapie, infection par le VIH) [tableau I, p. 109]. L'atteinte méningée concerne plus d'un tiers des cas et est responsable de la grande majorité des décès dus à cette maladie.

◆ **Diagnostic**

L'atteinte cérébrale se présente le plus souvent comme une méningite chronique basilaire. L'évolution se complique dans 40 % des cas par l'ap-

parition d'une hydrocéphalie ou d'une vascularite ischémique parfois plus d'un mois après le début des symptômes. Le diagnostic de l'infection repose sur la mise en évidence du champignon dimorphique à l'examen direct, en culture ou par technique de biologie moléculaire dans le LCS, le sang, le LBA ou une biopsie. L'IRM révèle principalement une prise de contraste des citernes basilaires.

◆ **Prise en charge thérapeutique**

Le traitement de la méningite à *Coccidioides* repose sur le fluconazole (400-1200 mg/j) [tableau II, p. 109]. Le traitement doit être maintenu à vie en raison de la possibilité de rechute (15). La mortalité est de 40 %.

Conclusion

Les infections fongiques du SNC gardent un pronostic sévère malgré le développement de nouveaux antifongiques. L'identification de nouveaux facteurs de risque (biothérapie, déficit immunitaire primitif, diabète) nécessite pour les cliniciens de bien connaître l'épidémiologie de ces infections. L'historique des voyages des patients est un élément important de l'interrogatoire en cas de suspicion d'IFI. L'amélioration du pronostic repose sur une prise en charge précoce combinant des antifongiques ayant une bonne pénétration intracérébrale, la levée de l'immunosuppression lorsqu'elle est possible, et dans certains cas une exérèse chirurgicale des tissus infectés (mucormycose). De futures études sont nécessaires pour clarifier la prise en charge chirurgicale des infections fongiques du SNC. ■

A. Serris déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

F. Danion déclare avoir des liens d'intérêts avec Gilead.

F. Lanternier déclare avoir des liens d'intérêts avec MSD, Gilead et Basilea.

Références bibliographiques

1. Wake RM, Britz E, Sriruttan C et al. High cryptococcal antigen titers in blood are predictive of subclinical cryptococcal meningitis among human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 2018;66(5):686-92.
2. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50(3):291-322.
3. Molloy SF, Kanyama C, Heyderman RS et al. Antifungal combinations for treatment of cryptococcal meningitis in Africa. *N Engl J Med* 2018;378(11):1004-17.
4. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012;18 Suppl 7:19-37.
5. Ghez D, Calleja A, Protin C et al. Early-onset invasive Aspergillosis and other fungal infections in patients treated with ibrutinib. *Blood* 2018; 131(17):1955-59.
6. Marzolf G, Sabou M, Lannes B et al. Magnetic resonance imaging of cerebral aspergillosis: imaging and pathological correlations. *PLoS One* 2016;11(4):e0152475.
7. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of Aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;63(4):e1-60.
8. Felton T, Troke PF, Hope WW. Tissue penetration of antifungal agents. *Clin Microbiol Rev* 2014;27(1):68-88.
9. Maertens JA, Raad II, Marr KA 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* 2016;387(10020):760-9.
10. Tissot F, Agrawal S, Pagano L et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica* 2017; 102(3):433-44.
11. Cornely OA, Cuenca-Estrella M, Meis JF, Ullmann AJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Fungal Infection Study Group (EFISG) and European Confederation of Medical Mycology (ECMM) 2013 joint guidelines on diagnosis and management of rare and emerging fungal diseases. *Clin Microbiol Infect* 2014;20 Suppl 3:1-4.
12. Douglas AP, Chen SC, Slavin MA. Emerging infections caused by non-Aspergillus filamentous fungi. *Clin Microbiol Infect* 2016;22(8):670-80.
13. Kauffman CA, Malani AN. Fungal infections associated with contaminated steroid injections. *Microbiol Spectr* 2016;4(2).
14. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2007;45(7):807-25.
15. Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE et al. 2016 Infectious Diseases Society of America (IDSA) clinical practice guideline for the treatment of Coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 2016;63(6):e112-46.
16. Schmitt-Hoffmann A-H, Kato K, Townsend R et al. Tissue distribution and elimination of Isavuconazole following single and repeat oral-dose administration of Isavuconazonium sulfate to rats. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61(12).