

# Infections du système nerveux central du patient immunodéprimé

## Central Nervous System Infections in Immunocompromised Patients

E. Magalhaes · M. Neuville · B. Mourvillier · C. Dupuis · J. Lebut · O. Andremont · C. Vinclair · R. Smonig · M. Lermuzeaux · L. Bouadma · M. Wolff · J.-F. Timsit · R. Sonnevile

Reçu le 9 février 2017 ; accepté le 27 mars 2017  
© SRLF et Lavoisier SAS 2017

### Points clés :

- Tout nouveau symptôme neurologique chez un patient immunodéprimé doit faire suspecter une infection opportuniste du système nerveux central.
- Le risque d'infection du système nerveux central est majeur dans l'année suivant une transplantation ou en cas de CD4 supérieurs à 200/mm<sup>3</sup> chez les patients infectés par le VIH.
- Plusieurs pathogènes opportunistes peuvent être isolés chez un même individu.
- La démarche diagnostique comprend systématiquement : une enquête extraneurologique, des analyses sanguines, une ponction lombaire (en l'absence de contre-indication), une imagerie cérébrale avec injection (IRM si possible).
- Un traitement initialement empirique et à spectre large doit être rapidement débuté et réévalué.
- Si possible, l'immunité doit être restaurée (réintroduction d'un traitement antirétroviral, allègement d'un traitement immunosuppresseur).

**Résumé** Les infections du système nerveux central (SNC) chez les patients immunodéprimés sont associées à un mauvais pronostic. Cette revue fait le point sur l'épidémiologie des infections sévères du SNC chez les patients immunodéprimés, avec une attention particulière pour les patients infectés par le VIH, transplantés d'organes solides ou d'hé-

matologie. L'objectif est de mettre à jour les connaissances du réanimateur, de proposer une approche diagnostique pratique et de discuter brièvement des étiologies les plus fréquemment rencontrées.

**Mots clés** Méningite · Encéphalite · Abscès · VIH · Transplanté d'organe · Coma

**Abstract** Central nervous system (CNS) infections in immunocompromised patients are associated with a poor prognosis. The present review discusses the epidemiology of severe CNS infections in the immunocompromised, with a major emphasis on HIV-infected patients, solid organ transplant recipients, and hematological patients. The goal is to update the general intensivist with a practical diagnostic approach, and to briefly discuss some of the most prevalent conditions.

**Keywords** Meningitis · Encephalitis · Abscess · HIV · Transplant recipient · Coma

### Introduction, épidémiologie

Les infections du système nerveux central (SNC) chez le patient immunodéprimé sont graves et responsables d'une lourde morbidité et mortalité [1,2]. Les agents pathogènes impliqués dans ces infections sont nombreux et varient en fonction du type d'immunosuppression et de son ancienneté [3]. L'objectif de cette mise au point est de proposer une stratégie diagnostique face à une suspicion d'infection du SNC chez le patient immunodéprimé et d'aborder la prise en charge initiale des infections les plus fréquemment rencontrées.

Le terrain joue un rôle déterminant dans le type de pathogène rencontré. Une étude épidémiologique réalisée au Royaume-Uni en 2011 [4] révèle que les encéphalites infectieuses chez les patients infectés par le VIH restent principalement causées par des agents pathogènes

E. Magalhaes · M. Neuville · B. Mourvillier · C. Dupuis · J. Lebut · O. Andremont · C. Vinclair · R. Smonig · M. Lermuzeaux · L. Bouadma · M. Wolff · J.-F. Timsit · R. Sonnevile (✉)  
Service de réanimation médicale et infectieuse, Inserm U1148, hôpital Bichat–Claude-Bernard, université Paris-Diderot, Assistance publique–Hôpitaux de Paris (AP–HP), 46, rue Henri-Huchard, F-75018 Paris, France  
e-mail : romain.sonneville@aphp.fr

opportunistes : virus John Cunningham (JC), *Toxoplasma gondii*, *Cryptococcus neoformans*. Dans cette population, ce sont principalement la toxoplasmose cérébrale et la tuberculose neuroméningée qui conduisent à une admission en réanimation [5]. Chez les patients transplantés d'organes solides, les infections du SNC sont principalement observées au moment où l'immunosuppression est la plus intense, soit dans les 12 premiers mois de la greffe. Les pathogènes fréquemment en cause sont *Aspergillus* (incidence : 0,2 %), d'autres champignons filamenteux dont les mucorales (0,04 %), *Cryptococcus neoformans* (0,1 %), le virus JC responsable de la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) [0,03 %] et les *Nocardia* (< 0,01 %) [6]. Les patients ayant eu une allogreffe de moelle osseuse sont également à très haut risque d'infection du SNC : incidence 4 % dans une cohorte de 655 patients, principalement des toxoplasmoses et des aspergilloses (respectivement 74 et 18 % des cas d'encéphalite infectieuse) [7]. Les molécules utilisées dans le conditionnement prégreffe peuvent favoriser certains pathogènes, notamment l'administration d'alemtuzumab, qui semble être associée à la survenue d'encéphalites herpétiques [8].

## Approche diagnostique et thérapeutique

Le diagnostic d'infection du SNC repose sur une approche syndromique et doit tenir compte de la présentation clinique, de l'évolution temporelle, des caractéristiques radiologiques et de l'analyse du liquide céphalorachidien (LCR) chaque fois que cela est possible. L'enquête doit être large et systématique, car environ 15 % des patients présentent de manière synchrone plusieurs infections du SNC [9].

### Clinique

Chez le patient immunodéprimé, la présentation est souvent moins bruyante que chez l'immunocompétent [10]. Elle peut associer un syndrome confusionnel ou des troubles de conscience, des signes neurologiques focaux et/ou des crises d'épilepsie. La fièvre inconstante, la présence de désordres métaboliques et/ou l'accumulation de médicaments neurotoxiques (bêta-lactamines, anticalcineurines...) peuvent perturber l'évaluation neurologique initiale et entraîner un retard à la prise en charge. L'enquête extraneurologique ne doit pas être négligée et permet parfois d'aboutir rapidement à un diagnostic : varicelle et atteinte cutanée, tuberculose et séquelle pulmonaire, nocardiose et atteinte pulmonaire...

### Statut immunitaire et prophylaxies

Le risque d'infection opportuniste du SNC dépend directement de la sévérité du déficit immunitaire. Chez le patient infecté par le VIH, le nombre de lymphocytes T CD4+

(< 200/mm<sup>3</sup>) est un bon reflet du statut immunitaire. Chez les patients transplantés, l'anamnèse des traitements administrés détermine la profondeur du déficit immunitaire. Ainsi, les infections opportunistes sont plus fréquemment observées dans les 12 premiers mois de la greffe ou au décours d'une intensification thérapeutique pour un rejet [11].

De nombreuses infections opportunistes font actuellement l'objet de prophylaxies systématiques et doivent être considérées dans la démarche diagnostique. Pour exemple, une dose quotidienne faible de cotrimoxazole peut théoriquement prévenir de nombreuses infections du SNC (toxoplasmose, nocardiose, listériose). Néanmoins, une étude récente suggère que cette prophylaxie n'est pas parfaitement efficace, notamment pour *Nocardia* [12].

### Imagerie

Toute suspicion d'infection du SNC impose la réalisation d'une imagerie cérébrale avec injection de produit de contraste en urgence. Un scanner peut être réalisé mais doit être rapidement complété par une IRM cérébrale, car elle permet de détecter des lésions non visibles en tomographie et parfois de préciser l'étiologie [13,14]. L'imagerie permet d'éliminer rapidement une contre-indication à la ponction lombaire et de discuter un geste chirurgical en urgence en cas d'hypertension intracrânienne menaçante (dérivation ventriculaire externe, exérèse de lésion). Son intérêt est majeur pour la démarche diagnostique puisqu'elle permet de distinguer deux syndromes clinoradiologiques aboutissant à des étiologies différentes :

- syndrome (multi-)focal, révélé le plus souvent par un tableau d'hypertension intracrânienne et caractérisé par la présence de lésion(s) abcédée(s) avec œdème périlésionnel et effet de masse ;
- méningoencéphalites, avec ou sans lésion à l'IRM.

Une imagerie thoracique et abdominale doit être réalisée afin de rechercher une localisation infectieuse extraneurologique (pneumonie bactérienne, abcès pulmonaires, lésions évocatrices d'aspergillose, foyer infectieux profond).

### Analyses biologiques

La Tableau 1 propose une série d'analyses biologiques de routine en cas de suspicion d'infection du SNC du patient immunodéprimé. L'enquête étiologique peut être élargie en fonction des habitus du patient (origine géographique, voyages, hobbies).

En l'absence de contre-indication, une ponction lombaire doit être réalisée en urgence. La pression d'ouverture du LCR doit être systématiquement mesurée (en décubitus latéral avant le prélèvement du premier tube). Dans une étude récente [23] menée chez 363 patients suspects d'infection du

Tableau 1 Analyses biologiques de première ligne en cas de suspicion d'infection du système nerveux central	
Analyses biologiques	Commentaires
<b>Sang</b>	
Hémocultures Sérologie VIH ± PCR Sérologie toxoplasmose ± PCR Antigène galactomannane Antigène cryptocoque ± β-D-glucane VDRL-TPHA ± QuantiFERON-TB®	
<b>Liquide céphalorachidien (LCR)</b>	
<i>Bactériologie</i>	
Examen direct et culture ± ARN 16S Antigène soluble pneumocoque PCR multiplex (BioFire FilmArray®)	Si culture négative  14 pathogènes testés [15]
<i>Virologie</i>	
PCR <i>Herpes simplex virus</i> 1 et 2 PCR <i>Human herpes virus</i> 6 PCR <i>Varicella zoster virus</i> ou sérologie PCR <i>Cytomégalo</i> virus, entérovirus, <i>Epstein-Barr virus</i> PCR <i>John Cunningham virus</i> (JC virus)	Sensibilité et spécificité : 95–100 % [16]  Sensibilité : 80 %, spécificité : 98 % Sensibilité : 100 % [17] Sensibilité : 92 %, spécificité : 92 % [18]
<i>Parasitologie et mycologie</i>	
Examen direct avec encre de Chine, culture Antigène cryptocoque Antigène galactomannane PCR <i>Toxoplasma gondii</i>	Positive dans 30 à 40 % des cas [19,20] Sensibilité : 96 %, spécificité : 100 % [21] Positif dans 87 % des cas si méningite [19] Sensibilité : 50 %, spécificité : 90–100 % [22]
<i>Mycobactéries</i>	
Examen direct, culture (répéter ponctions lombaires en envoyant 3 à 5 ml de LCR) PCR <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> systématique	

SNC, dont 45 % étaient immunodéprimés, l'hypercellularité du LCR était un bon paramètre pour différencier une infection du SNC d'autres diagnostics (AUC 0,94 [IC 95 % : 0,90–0,98]). L'analyse du LCR doit inclure une recherche de pathogènes bactériens, parasitaires et fongiques. Les recherches se font par culture standard, antigènes (pneumocoque, cryptocoque) et biologie moléculaire (*polymerase chain reaction* [PCR]) [24,25].

### Biopsie cérébrale

La décision de biopsie cérébrale ou de résection neurochirurgicale d'une lésion doit être réfléchi et repose sur :

- la faisabilité technique : les lésions corticales ou avec extension méningée exposent à un moindre risque de déficit lié au trajet de la biopsie ;
- le type d'agent causal envisagé : pour exemple, le diagnostic de LEMP est réalisable sans acte invasif si

l'imagerie est typique et la PCR JC-virus positive dans le LCR ;

- la présence ou non de troubles de l'hémostase : thrombopénie principalement.

Chez le patient infecté par le VIH, elle doit être discutée en cas de non-réponse à un traitement antitoxoplasmose d'épreuve ou en cas d'atypies radiologiques ou biologiques (nombre de CD4 élevé, sérologie *Toxoplasma gondii* négative, lésion unique). Chez les patients transplantés d'organes solides ou allogreffés de moelle, elle doit être rapidement considérée en cas de lésion focale si le diagnostic ne peut pas être obtenu grâce à une atteinte extraneurologique.

Lorsqu'elle est réalisée, la biopsie doit être analysée dans un laboratoire de neuropathologie expérimenté. Des fragments doivent également être acheminés vers les laboratoires de bactériologie, de mycobactéries, de mycologie et de parasitologie pour réaliser un examen direct, des cultures et si besoin une recherche d'agent pathogène par biologie moléculaire.

## Traitement empirique

Le retard thérapeutique impacte lourdement le pronostic vital des patients [26,27]. Un traitement empirique doit être administré une fois les hémocultures prélevées et la ponction lombaire réalisée. Sa composition varie en fonction des situations cliniques. Un arbre décisionnel est proposé dans la Figure 1 pour guider le choix des anti-infectieux en probabiliste. Dans un second temps, ce traitement sera adapté au pathogène identifié (Tableau 2).

## Traitement symptomatique

L'admission de ces patients « fragiles » en réanimation ou en unité de soins continus doit être précoce. La prise en charge symptomatique est non spécifique. Les paramètres systémiques à l'origine d'agressions cérébrales secondaires doivent être parfaitement contrôlés : hyponatrémie,

hypoxie, hyper/hypocapnie, hyper/hypoglycémie, hyperthermie, hypotension artérielle. La ventilation mécanique invasive est à envisager rapidement en cas de troubles de conscience ou d'hypertension intracrânienne non contrôlée. La survenue d'une crise comitiale doit conduire à l'introduction d'un traitement de fond antiépileptique, en privilégiant des molécules disponibles par voie i.v. et ayant peu de risque d'interaction pharmacologique (lévétiracétam par exemple). En cas d'hypertension intracrânienne, un avis neurochirurgical doit être pris pour discuter d'une décompression chirurgicale ou d'une dérivation du LCR. S'il existe un volumineux œdème périlésionnel et un effet de masse, une corticothérapie à visée anti-œdémateuse peut être administrée dans le cadre d'une toxoplasmose cérébrale, même si elle ne semble pas améliorer le pronostic des patients [35]. Elle pourrait cependant être potentiellement délétère à la phase aiguë des encéphalites virales graves, notamment herpétiques [36].

**Tableau 2** Pathogènes rencontrés et posologie des traitements anti-infectieux

Pathogène	Traitement
<i>Toxoplasma</i> spp.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pyriméthamine (100 mg j1 puis 50 mg/j) + sulfadiazine 1 g/6 h + acide folinique 10–50 mg/j</li> <li>• Ou pyriméthamine (idem) + clindamycine 600 mg/6 h</li> <li>• Ou triméthoprime 5 mg/kg/12 h + sulfaméthoxazole 25 mg/kg/12 h</li> <li>• <u>Corticoïdes</u> : peuvent être discutés pour une courte durée à visée anti-œdémateuse</li> </ul>
<i>Aspergillus</i> spp.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Voriconazole 6 mg/kg/12 h durant 24 h puis 4 mg/kg/12 h</li> <li>• Ou amphotéricine B liposomale 5 mg/kg/j [28,29]</li> <li>• Corticoïdes : non</li> </ul>
<i>Candida</i> spp.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amphotéricine B liposomale 5 mg/kg/j + flucytosine 25 mg/kg/6 h [30]</li> <li>• Corticoïdes : non</li> </ul>
<i>Cryptococcus</i> spp.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amphotéricine B liposomale 5 mg/kg/j + flucytosine 25 mg/kg/6 h [31]</li> <li>• Corticoïdes : non, surmortalité</li> </ul>
<i>Herpes simplex virus</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aciclovir 10 mg/kg/8 h i.v.</li> <li>• Corticoïdes : non</li> </ul>
Cytomégalovirus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ganciclovir 5 mg/kg/12 h [32]</li> <li>• Corticoïdes : non</li> </ul>
<i>Varicella zoster virus</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aciclovir 15 mg/kg/8 h</li> <li>• Ou ganciclovir 5 mg/kg/12 h</li> <li>• Corticoïdes : à discuter si vascularite à l'IRM</li> </ul>
Méningite purulente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Céfotaxime 300 mg/kg/j</li> <li>• Corticoïdes : oui, dexaméthasone 10 mg × 4/j</li> </ul>
<i>Nocardia</i> spp.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Triméthoprime 5 mg/kg/6 h + sulfaméthoxazole 25 mg/kg/6 h [33]</li> <li>• Ou méropénème 2 g/8 h</li> <li>• Corticoïdes : non</li> </ul>
<i>Listeria monocytogenes</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amoxicilline 200 mg/kg/j</li> <li>• Ou triméthoprime 5 mg/kg/6 h + sulfaméthoxazole 25 mg/kg/6 h</li> <li>• Corticoïdes : non</li> </ul>
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Isoniazide 300 mg/j + rifampicine 450–600 mg/j</li> <li>• + pyrazinamide 1,5–2 g/j + éthambutol 15 mg/kg/j</li> <li>• Corticoïdes : oui, dexaméthasone 0,4 mg/kg/j [34]</li> </ul>

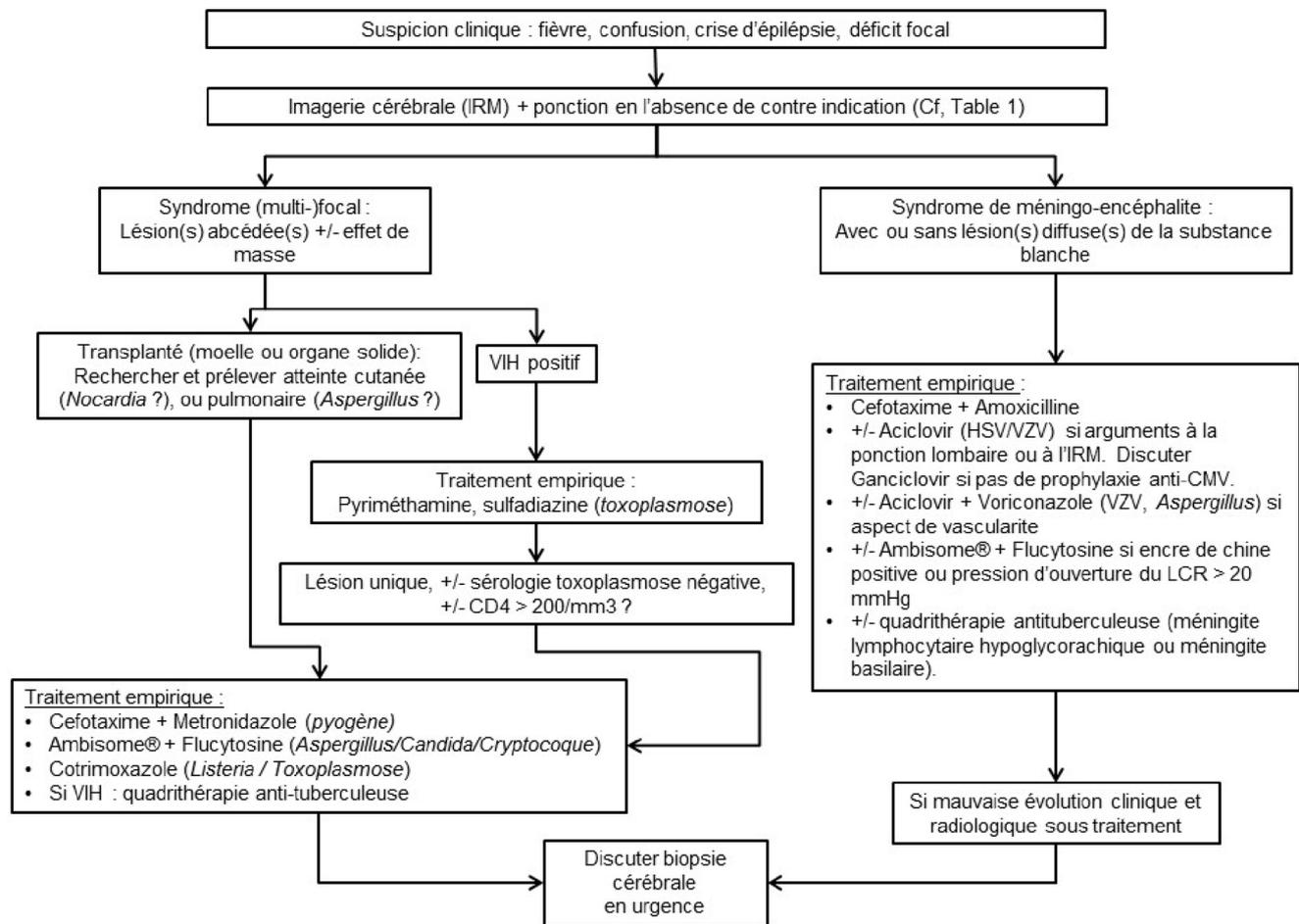


Fig. 1 Choix des anti-infectieux en probabiliste face à une suspicion d'infection du système nerveux central

## Focus sur les principaux pathogènes rencontrés

### Syndrome (multi-)focal

#### *Toxoplasme cérébrale*

Elle est causée par la réactivation d'un protozoaire (*Toxoplasma gondii*) habituellement présent sous une forme latente dans le tissu cérébral. La présentation clinique associe des céphalées, un trouble de la conscience (67 %), un état de mal épileptique (22 %) et/ou un déficit focal (59 %) [35]. La fièvre est inconstante [35]. Les atteintes extraneurologiques (choriorétinite, pneumonie, atteinte disséminée avec défaillance multiviscérale) sont rares chez les patients infectés par le VIH, mais sont fréquemment observées chez les patients d'hématologie ou transplantés d'organes solides [37]. L'imagerie cérébrale retrouve généralement un syndrome multifocal composé de lésions se situant dans la substance grise (cortex, ganglions de la base) se rehaussant en périphérie après injection de gadolinium. Il existe souvent un

effet de masse lié à l'œdème périlésionnel. Chez le patient VIH, le diagnostic est établi par une bonne réponse clinique et radiologique au traitement empirique [38]. Le traitement standard associe trois molécules : pyriméthamine, sulfadiazine et acide folinique. Le triméthoprime-sulfaméthoxazole en monothérapie semble être une alternative aussi efficace [39]. Chez les patients VIH, il est important d'augmenter le nombre de CD4 par l'intermédiaire d'un traitement antirétroviral efficace.

#### *Aspergillose*

L'aspergillose du SNC est une infection opportuniste rare chez le patient VIH, mais courante chez les patients transplantés d'organes solides ou d'hématologie [6]. La présentation la plus fréquente est celle d'un abcès cérébral. L'atteinte est dite angio-invasive ; les filaments aspergillaires infiltrent et détruisent la paroi des gros troncs artériels, obstruant ainsi les petites perforantes et causant des zones d'infarctus évoluant vers une nécrose septique. L'IRM objective des lésions annulaires, parfois des infarctus cérébraux ou une infiltration

des parois vasculaires. La PCR *Aspergillus* et la recherche d'antigène galactomannane dans le LCR peuvent être utiles au diagnostic [40] : en cas de méningite, la recherche d'antigène galactomannane est positive dans 90 % des cas contre seulement 30 % de cultures positives [19]. Le voriconazole est la substance de choix. Les alternatives sont des doses élevées d'amphotéricine B liposomale. Les données sur l'efficacité des échinocandines en association sont rares [41]. En cas d'effet de masse, les corticostéroïdes peuvent être délétères et doivent être évités autant que possible. L'exérèse chirurgicale des lésions infarctiques, où la pénétration des antifongiques est médiocre, facilite le diagnostic et pourrait améliorer le pronostic [42].

### Autres étiologies

De nombreux autres micro-organismes peuvent provoquer des abcès cérébraux chez les patients immunodéprimés dont : *Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria monocytogenes*, Mucorales, *Scedosporium* et *Nocardia*. La nocardiose est une infection opportuniste rare, affectant principalement les patients greffés d'organe solide. Une étude multicentrique récente a identifié cinq facteurs indépendamment associés à la nocardiose dans cette population, à savoir : les niveaux élevés d'anticalcineurines au cours du mois précédant le diagnostic, l'utilisation de tacrolimus, la dose de corticostéroïde, l'âge du patient et la durée du séjour en soins intensifs après la transplantation [43]. *Nocardia farcinica* est l'espèce la plus fréquemment associée aux infections cérébrales. Comme le profil de sensibilité aux anti-infectieux varie d'une espèce à l'autre, le traitement empirique doit reposer initialement sur une association d'antibiotiques (méropénème et cotrimoxazole par exemple).

### Syndrome de méningoencéphalite

#### *Cryptococcose*

La plupart des infections sont causées par *Cryptococcus neoformans*, parfois *Cryptococcus gattii*. Les patients infectés par le VIH dont le nombre de lymphocytes CD4 est inférieur à 100/mm<sup>3</sup> sont les plus exposés [44]. Elle se présente comme une méningite subaiguë parfois associée à une encéphalopathie secondaire à une hypertension intracrânienne. La pression d'ouverture du LCR est élevée ( $\geq 18$  cm d'H<sub>2</sub>O) chez plus de 60 % des patients [45]. L'atteinte est parfois disséminée. L'analyse du LCR retrouve souvent une hyperprotéinorachie, une glycorachie normale ou discrètement abaissée et une réaction lymphocytaire modérée. Chez les patients infectés par le VIH, la coloration par encre de Chine et les cultures objectivent une levure encapsulée dans 60 à 90 % des cas. La recherche d'antigène cryptocoque dans le LCR est plus sensible et habituellement positive chez

ces patients. Le traitement repose sur une association d'amphotéricine B et de flucytosine poursuivie jusqu'à négativation du LCR. Un essai clinique randomisé récent a montré que l'adjonction de dexaméthasone était associée à plus d'événements indésirables et à un moins bon pronostic fonctionnel [46]. L'élévation précoce de la pression intracrânienne ( $> 25$  cm H<sub>2</sub>O) au diagnostic est associée à la mortalité [47] et nécessite une prise en charge spécifique. Les ponctions lombaires doivent être répétées et conduire à une évacuation du LCR en cas de pression d'ouverture élevée. Des données récentes suggèrent que cette attitude pourrait améliorer la survie de 69 %, et ce même en l'absence d'hypertension intracrânienne au moment du diagnostic [48]. En cas d'hypertension intracrânienne non contrôlée, une dérivation ventriculopéritonéale doit être discutée [49].

#### *Méningite tuberculeuse*

La présentation clinique associe généralement un syndrome méningé, un trouble de la conscience et des signes neurologiques focaux (paralysie des nerfs crâniens notamment). L'analyse du LCR retrouve de manière inconstante une pléiocytose à prédominance lymphocytaire, une hyperprotéinorachie et une hypoglycorachie. L'examen direct ne retrouve habituellement pas de bacille acidoalcoolorésistant. Les nouveaux tests de diagnostic moléculaire, tels que le Xpert<sup>®</sup> MTB/RIF, jouent un rôle important dans le diagnostic de la méningite tuberculeuse, mais manquent de sensibilité et ne permettent pas d'exclure la maladie [50,51]. L'IRM cérébrale peut objectiver une prise de contraste méningée de la base du crâne, une hydrocéphalie (65 % des cas [52]), des infarctus, voire des tuberculomes [53]. Le traitement médicamenteux est généralement débuté sur un faisceau d'arguments cliniques et radiologiques. Il repose sur l'association d'isoniazide, d'éthambutol, de rifampicine et de pyrazinamide pour une phase d'induction de deux mois. De nouveaux schémas combinant des fluoroquinolones à des doses élevées de rifampicine ont récemment été testés, mais n'ont pas permis d'améliorer la survie [54]. Après la phase d'induction, l'isoniazide et la rifampicine doivent être poursuivis pendant dix mois. Une étude Cochrane récente suggère que l'utilisation de corticostéroïdes (dexaméthasone intraveineuse, 0,4 mg/kg par jour) pourrait réduire le risque de décès au moins à court terme [55].

### Conclusion

Bien que rares, les infections opportunistes du SNC chez les patients immunodéprimés sont associées à une morbidité et à une mortalité élevées. La démarche diagnostique doit être rapide et systématique. Le traitement probabiliste initial dépend de la présentation clinoradiologique. La prise en

charge agressive des complications telles que l'hypertension intracrânienne pourrait augmenter la survie. Chez les patients infectés par le VIH, l'introduction d'un traitement antirétroviral permet d'augmenter le nombre de CD4 et de restaurer une immunité. Chez les patients transplantés, les avantages de la réduction de l'immunosuppression doivent être confrontés au risque de perte du greffon.

**Liens d'intérêts :** les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

## Références

- Schmidt-Hieber M, Schwender J, Heinz WJ, Zabelina T, Kühl JS, Mousset S, Schüttrumpf S, Junghans C, Silling G, Basara N, Neuburger S, Thiel E, Blau IW, (2011) Viral encephalitis after allogeneic stem cell transplantation: a rare complication with distinct characteristics of different causative agents. *Haematologica* 96: 142–149
- van de Beek D, Kremers W, Daly RC, Edwards BS, Clavell AL, McGregor CG, Wijdsicks EFM, (2008) Effect of neurologic complications on outcome after heart transplant. *Arch Neurol* 65: 226–231
- Denier C, Bourhis JH, Lacroix C, Koscielny S, Bosq J, Sigal R, Said G, Adams D, (2006) Spectrum and prognosis of neurologic complications after hematopoietic transplantation. *Neurology* 67: 1990–1997
- UK Collaborative HIV Cohort (CHIC) Study Steering Committee; Garvey L, Winston A, Walsh J, Post F, Porter K, Gazzard B, Fisher M, Leen C, Pillay D, Hill T, Johnson M, Gilson R, Anderson J, Easterbrook P, Bansi L, Orkin C, Ainsworth J, Phillips AN, Sabin CA, (2011) HIV-associated central nervous system diseases in the recent combination antiretroviral therapy era. *Eur J Neurol* 18: 527–534
- Sonneville R, Ferrand H, Tubach F, Roy C, Bouadma L, Klein IF, Foucrier A, Regnier B, Mourvillier B, Wolff M, (2011) Neurological complications of HIV infection in critically ill patients: clinical features and outcomes. *J Infect* 62: 301–308
- Wright AJ, Fishman JA, (2014) Central nervous system syndromes in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 59: 1001–1011
- Maschke M, Dietrich U, Prumbaum M, Kastrup O, Turowski B, Schaefer UW, Diener HC, (1999) Opportunistic CNS infection after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 23: 1167–1176
- Vu T, Carrum G, Hutton G, Heslop HE, Brenner MK, Kamble R, (2007) Human herpesvirus-6 encephalitis following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 39: 705–709
- Schmidt-Hieber M, Schwender J, Heinz WJ, Zabelina T, Kühl JS, Mousset S, Schüttrumpf S, Junghans C, Silling G, Basara N, Neuburger S, Thiel E, Blau IW, (2011) Viral encephalitis after allogeneic stem cell transplantation: a rare complication with distinct characteristics of different causative agents. *Haematologica* 96: 142–149
- Safdieh JE, Mead PA, Sepkowitz KA, Kiehn TE, Abrey LE, (2008) Bacterial and fungal meningitis in patients with cancer. *Neurology* 70: 943–947
- Wright AJ, Fishman JA, (2014) Central nervous system syndromes in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 59: 1001–1011
- Coussement J, Lebeaux D, van Delden C, Guillot H, Freund R, Marbus S, Melica G, Van Wijngaerden E, Douvry B, Van Laecke S, Vuotto F, Tricot L, Fernández-Ruiz M, Dantal J, Hirzel C, Jais JP, Rodriguez-Nava V, Lortholary O, Jacobs F; European Study Group for Nocardia in Solid Organ Transplantation, (2016) Nocardia infection in solid organ transplant recipients: a Multi-center European Case-control Study. *Clin Infect Dis* 63: 338–345
- Weenink JJ, Weenink AG, Geerlings SE, van Gool T, Bemelman FJ, (2009) Severe cerebral toxoplasma infection cannot be excluded by a normal CT scan. *Neth J Med* 67: 150–152
- Dibble EH, Boxerman JL, Baird GL, Donahue JE, Rogg JM, (2017) Toxoplasmosis versus lymphoma: cerebral lesion characterization using DSC-MRI revisited. *Clin Neurol Neurosurg* 152: 84–89
- Leber AL, Everhart K, Balada-Llasat JM, Cullison J, Daly J, Holt S, Lephart P, Salimnia H, Schreckenberger PC, DesJarlais S, Reed SL, Chapin KC, LeBlanc L, Johnson JK, Soliven NL, Carroll KC, Miller JA, Dien Bard J, Mestas J, Bankowski M, Enomoto T, Hemmert AC, Bourzac KM, (2016) Multicenter evaluation of biofire filmarray meningitis/encephalitis panel for detection of bacteria, viruses, and yeast in cerebrospinal fluid specimens. *J Clin Microbiol* 54: 2251–2261
- Lakeman FD, Whitley RJ, (1995) Diagnosis of herpes simplex encephalitis: application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *J Infect Dis* 171: 857–863
- Zhang F, Tetali S, Wang XP, Kaplan MH, Cromme FV, Ginocchio CC, (2000) Detection of human cytomegalovirus pp67 late gene transcripts in cerebrospinal fluid of human immunodeficiency virus type 1-infected patients by nucleic acid sequence-based amplification. *J Clin Microbiol* 38: 1920–1925
- McGuire D, Barhite S, Hollander H, Miles M, (1995) JC virus DNA in cerebrospinal fluid of human immunodeficiency virus-infected patients: predictive value for progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 37: 395–399
- Antinori S, Corbellino M, Meroni L, Resta F, Sollima S, Tonolini M, Tortorano AM, Milazzo L, Bello L, Furfaro E, Galli M, Viscicoli C, (2013) *Aspergillus meningitis*: a rare clinical manifestation of central nervous system aspergillosis. Case report and review of 92 cases. *J Infect* 66: 218–238
- Voice RA, Bradley SF, Sangeorzan JA, Kauffman CA, (1994) Chronic candidal meningitis: an uncommon manifestation of candidiasis. *Clin Infect Dis* 19: 60–66
- Qishui O, Ling J, Ni L, Bin Y, Wen L, (2012) Comparison of real-time fluorescence quantitative PCR measurements of VAD1 mRNA with three conventional methods in diagnosis and follow-up treatment of *Cryptococcus neoformans* infection. *Mycoses* 55: 326–332
- Mikita K, Maeda T, Ono T, Miyahira Y, Asai T, Kawana A, (2013) The utility of cerebrospinal fluid for the molecular diagnosis of toxoplasmic encephalitis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 75: 155–159
- Khatib U, van de Beek D, Lees JA, Brouwer MC, (2017) Adults with suspected central nervous system infection: a prospective study of diagnostic accuracy. *J Infect* 74: 1–9
- Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Lauring AS, Sejvar J, Bitnun A, Stahl JP, Mailles A, Drobot M, Rupprecht CE, Yoder J, Cope JR, Wilson MR, Whitley RJ, Sullivan J, Granerod J, Jones C, Eastwood K, Ward KN, Durrheim DN, Solbrig MV, Guo-Dong L, Glaser CA; International Encephalitis Consortium, (2013) Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis* 57: 1114–1128
- Rhein J, Bahr NC, Hemmert AC, Cloud JL, Bellamkonda S, Oswald C, Lo E, Nabeta H, Kiggundu R, Akampurira A, Musubire A, Williams DA, Meya DB, Boulware DR; ASTRO-CM Team, (2016) Diagnostic performance of a multiplex PCR assay for meningitis in an HIV-infected population in Uganda. *Diagn Microbiol Infect Dis* 84: 268–273
- Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP, (2008) Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases

- mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin Infect Dis* 47: 503–509
27. Miner JR, Heegaard W, Mapes A, Biros M, (2001) Presentation, time to antibiotics, and mortality of patients with bacterial meningitis at an urban county medical center. *J Emerg Med* 21: 387–392
  28. Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, Corey L, Driscoll T, Cornely OA, Schuler U, Lutsar I, Troke P, Thiel E, (2005) Improved outcome in central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment. *Blood* 106: 2641–2645
  29. Carlini A, Angelini D, Burrows L, De Quirico G, Antonelli A, (1998) Cerebral aspergillosis: long term efficacy and safety of liposomal amphotericin B in kidney transplant. *Nephrol Dial Transplant* 13: 2659–2661
  30. Ito JI, Hooshmand-Rad R, (2005) Treatment of *Candida* infections with amphotericin B lipid complex. *Clin Infect Dis* 40: S384–S391
  31. Brouwer AE, Rajanuwong A, Chierakul W, Griffin GE, Larsen RA, White NJ, Harrison TS, (2004) Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial. *Lancet Lond Engl* 363: 1764–1767
  32. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, Hartman BJ, Kaplan SL, Scheld WM, Whitley RJ; Infectious Diseases Society of America, (2008) The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 47: 303–327
  33. Peleg AY, Husain S, Qureshi ZA, Silveira FP, Sarumi M, Shutt KA, Kwak EJ, Paterson DL, (2007) Risk factors, clinical characteristics, and outcome of *Nocardia* infection in organ transplant recipients: a matched case-control study. *Clin Infect Dis* 44: 1307–1314
  34. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, Scott G, Solomon T, Innes J, British Infection Society, (2009) British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J Infect* 59: 167–187
  35. Sonnevile R, Schmidt M, Messika J, Ait Hssain A, da Silva D, Klein IF, Bouadma L, Wolff M, Mourvillier B, (2012) Neurologic outcomes and adjunctive steroids in HIV patients with severe cerebral toxoplasmosis. *Neurology* 79: 1762–1766
  36. Ramos-Estebanez C, Lizarraga KJ, Merenda A, (2014) A systematic review on the role of adjunctive corticosteroids in herpes simplex virus encephalitis: is timing critical for safety and efficacy? *Antivir Ther* 19: 133–139
  37. Schmidt M, Sonnevile R, Schnell D, Bigé N, Hamidfar R, Mongardon N, Castelain V, Razazi K, Marty A, Vincent F, Dres M, Gaudry S, Luyt CE, Das V, Micol JB, Demoule A, Mayaux J, (2013) Clinical features and outcomes in patients with disseminated toxoplasmosis admitted to intensive care: a multicenter study. *Clin Infect Dis* 57: 1535–1541
  38. Luft BJ, Hafner R, Korzun AH, Lepore C, Antoniskis D, Bosler EM, Bourland DD, Uttamchandani R, Fuhrer J, Jacobson J, (1993) Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Members of the ACTG 077p/ANRS 009 Study Team. *N Engl J Med* 329: 995–1000
  39. Dedicat M, Livesley N, (2006) Management of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected adults (with an emphasis on resource-poor settings). *Cochrane Database Syst Rev* CD005420
  40. Schmidt-Hieber M, Silling G, Schalk E, Heinz W, Panse J, Penack O, Christopheit M, Buchheidt D, Meyding-Lamadé U, Hähnel S, Wolf HH, Ruhnke M, Schwartz S, Maschmeyer G, (2016) CNS infections in patients with hematological disorders (including allogeneic stem-cell transplantation)-Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Oncol* 27: 1207–1225
  41. Réminiac F, Sonnevile R, Massias L, Chochillon C, Wolff M, (2014) Very-high-dose caspofungin combined with voriconazole to treat central nervous system aspergillosis: substantial penetration of caspofungin into cerebrospinal fluid. *Antimicrob Agents Chemother* 58: 3568–3569
  42. Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, Corey L, Driscoll T, Cornely OA, Schuler U, Lutsar I, Troke P, Thiel E, (2005) Improved outcome in central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment. *Blood* 106: 2641–2645
  43. Coussement J, Lebeaux D, van Delden C, Guillot H, Freund R, Marbus S, Melica G, Van Wijngaerden E, Douvry B, Van Laecke S, Vuotto F, Tricot L, Fernández-Ruiz M, Dantal J, Hirzel C, Jais JP, Rodriguez-Nava V, Lortholary O, Jacobs F; European Study Group for Nocardia in Solid Organ Transplantation, (2016) Nocardia infection in solid organ transplant recipients: a multicenter European case-control study. *Clin Infect Dis* 63: 338–345
  44. Bowen LN, Smith B, Reich D, Quezado M, Nath A, (2016) HIV-associated opportunistic CNS infections: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol* 12: 662–674
  45. Day JN, Chau TTH, Wolbers M, Mai PP, Dung NT, Mai NH, Phu NH, Nghia HD, Phong ND, Thai CQ, Thai LH, Chuong LV, Sinh DX, Duong VA, Hoang TN, Diep PT, Campbell JL, Sieu TPM, Baker SG, Chau NVV, Hien TT, Laloo DG, Farrar JJ, (2013) Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 368: 1291–1302
  46. Beardsley J, Wolbers M, Kibengo FM, Ggayi ABM, Kamali A, Cuc NTK, Binh TQ, Chau NVV, Farrar J, Merson L, Phuong L, Thwaites G, Van Kinh N, Thuy PT, Chierakul W, Siriboon S, Thiansukhon E, Onsanit S, Supphamongkholchaikul W, Chan AK, Heyderman R, Mwinjiwa E, van Oosterhout JJ, Imran D, Basri H, Mayxay M, Dance D, Phimmasone P, Rattanavong S, Laloo DG, Day JN; CryptoDex Investigators, (2016) Adjunctive dexamethasone in HIV-associated cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 374: 542–554
  47. de Vedia L, Arechavala A, Calderón MI, Maiolo E, Rodríguez A, Lista N, Di Virgilio E, Cisneros JC, Prieto R, (2013) Relevance of intracranial hypertension control in the management of *Cryptococcus neoformans* meningitis related to AIDS. *Infection* 41: 1073–1077
  48. Rolfes MA, Hullsiek KH, Rhein J, Nabeta HW, Taseera K, Schutz C, Musubire A, Rajasingham R, Williams DA, Thienemann F, Muzoora C, Meintjes G, Meya DB, Boulware DR, (2014) The effect of therapeutic lumbar punctures on acute mortality from cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 59: 1607–1614
  49. Cherian J, Atmar RL, Gopinath SP, (2016) Shunting in cryptococcal meningitis. *J Neurosurg* 125: 177–186
  50. Nhu NTQ, Heemskerck D, Thu DDA, Chau TTH, Mai NTH, Nghia HDT, Loc PP, Ha DTM, Merson L, Thinh TTV, Day J, Chau N van V, Wolbers M, Farrar J, Caws M, (2014) Evaluation of GeneXpert MTB/RIF for diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol* 52: 226–233
  51. Mai NTH, Thwaites GE, (2017) Recent advances in the diagnosis and management of tuberculous meningitis. *Curr Opin Infect Dis* 30: 123–128
  52. Raut T, Garg RK, Jain A, Verma R, Singh MK, Malhotra HS, Kohli N, Parihar A, (2013) Hydrocephalus in tuberculous meningitis: incidence, its predictive factors and impact on the prognosis. *J Infect* 66: 330–337
  53. Thwaites GE, Tran TH, (2005) Tuberculous meningitis: many questions, too few answers. *Lancet Neurol* 4: 160–170
  54. Heemskerck AD, Bang ND, Mai NTH, Chau TTH, Phu NH, Loc PP, Chau NVV, Hien TT, Dung NH, Lan NTN, Lan NH, Lan NN, Phong LT, Vien NN, Hien NQ, Yen NTB, Ha DTM, Day JN, Caws M, Merson L, Thinh TTV, Wolbers M, Thwaites GE, Farrar JJ, (2016) Intensified antituberculosis therapy in adults with tuberculous meningitis. *N Engl J Med* 374: 124–134
  55. Prasad K, Singh MB, Ryan H, (2016) Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 4: CD002244