

SNC et infections opportunistes : penser au-delà de l'évidence



Workshop
Infections neuro-méningées

1^{er} Congrès MENA de Microbiologie Clinique et de Pathologie Infectieuse
& 34^{ème} Congrès National de la STPI

Dr Manel BEN SELMA

Service des maladies infectieuses

CHU Farhat Hached, Sousse

Dr Nada BEN HALIMA

Laboratoire de Parasitologie-Mycologie

CHU Farhat Hached, Sousse

Cas clinique

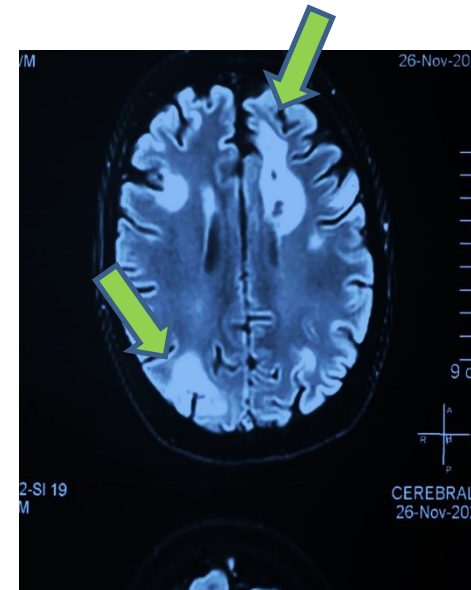
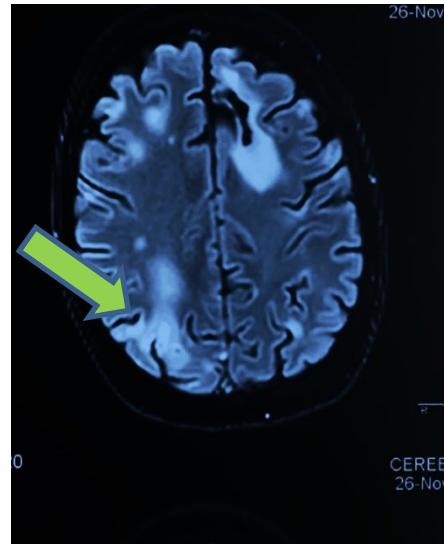
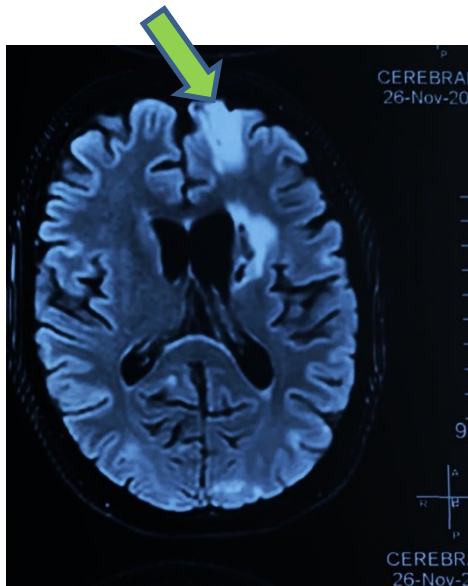
- Mme. S, 35 ans
- VIH diagnostiqué en 2012; mauvaise observance aux ARV
- 2014 : Toxoplasmose cérébrale traitée par Pyriméthamine + Atovaquone
 - ☾ Bonne évolution

Cas clinique

Novembre 2024 :

- En arrêt du ttt ARV depuis 8 mois
- Installation progressive d'une amnésie rétrograde + troubles de la marche
- 2 mois plus tard installation d'une hémiparésie G + crises convulsives généralisées

IRM cérébrale



Quel(s) diagnostic(s) évoquez-vous ?

1. Abscès cérébraux à pyogènes
2. Toxoplasmose cérébrale
3. Tuberculose cérébrale
4. Lymphome cérébral
5. Cryptococcose cérébrale



Quel(s) diagnostic(s) évoquez-vous ?

1. **Abcès cérébraux à pyogènes**
2. **Toxoplasmose cérébrale**
3. **Tuberculose cérébrale**
4. **Lymphome cérébral**
5. **Cryptococcose cérébrale**



Toxoplasmose cérébrale

Cerebral Toxoplasmosis

E. Magalhaes · B. Mourvillier · M. Neuville · J.-F. Soubirou · G. Voiriot · R. Smonig · A. Radjou · L. Bouadma · M. Wolff · J.-F. Timsit · R. Sonnevile

Tableau 1 Étiologie des abcès ou des lésions cérébrales chez le patient immunodéprimé (adapté de [31])

Type d'immunodépression	Parasites/champignons	Bactéries
Infection par le VIH	<i>Toxoplasma gondii</i> <i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Nocardia</i> <i>Listeria</i> Bacilles Gram négatif aérobies
Neutropénie	<i>Aspergillus</i> <i>Mucorales</i> <i>Candida</i> <i>Scedosporium</i>	
Transplanté d'organe	<i>Aspergillus</i> <i>Mucorales</i> <i>Scedosporium</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Toxoplasma gondii</i> <i>Candida</i>	<i>Nocardia</i> Bacilles Gram négatif aérobies <i>Mycobacterium tuberculosis</i>

Bilan biologique

- Bilan biochimique
 - NFS
- } Normaux
- CD4 = 17 cellules/mm³ ; CV = 4 250 000 copies/ml
 - Sérologie anti-toxoplasmique : IgG positives = 13461 UI/mL ; IgM négatives
 - PL :
 - Cytologie : L = 4 ; H = 7
 - Biochimie : rapport glucorachie/glycémie = 0,3 ; Protéiorrachie = 1,01 g/l
 - Bactériologie : ED Négatif, culture en cours, PCR BK en cours
 - Virologie : PCR CMV négative
 - Parasitologie : PCR toxoplasmique sur LCS en cours

Quels sont les arguments en faveur du diagnostic de toxoplasmose cérébrale chez un patient VIH ?

- 1- Une sérologie anti-toxoplasmique négative
- 2- L'absence de prophylaxie par cotrimoxazole
- 3- Un taux de CD4 < 200/mm³
- 4- Une réponse à un traitement empirique anti-toxoplasmique
- 5- L'aspect des anomalies au scanner cérébral

Quels sont les arguments en faveur du diagnostic de toxoplasmose cérébrale chez un patient VIH ?

1- Une sérologie anti-toxoplasmique négative

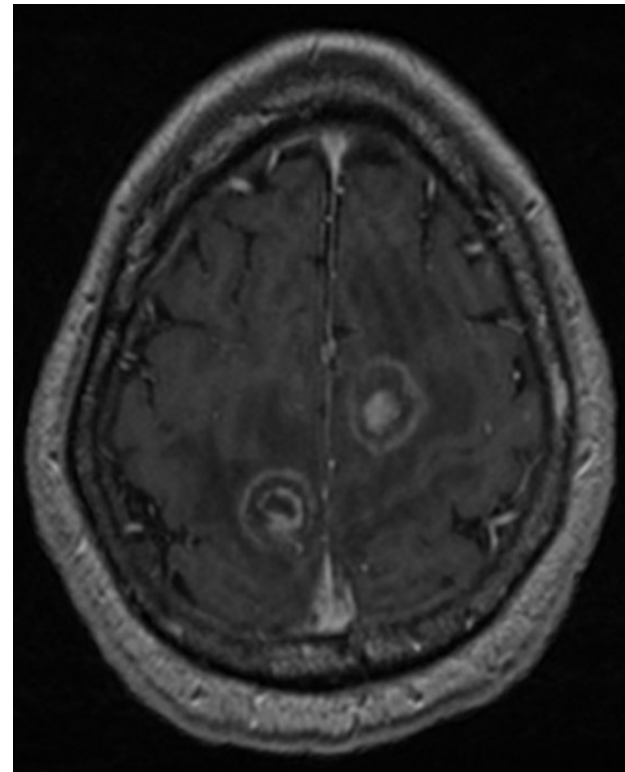
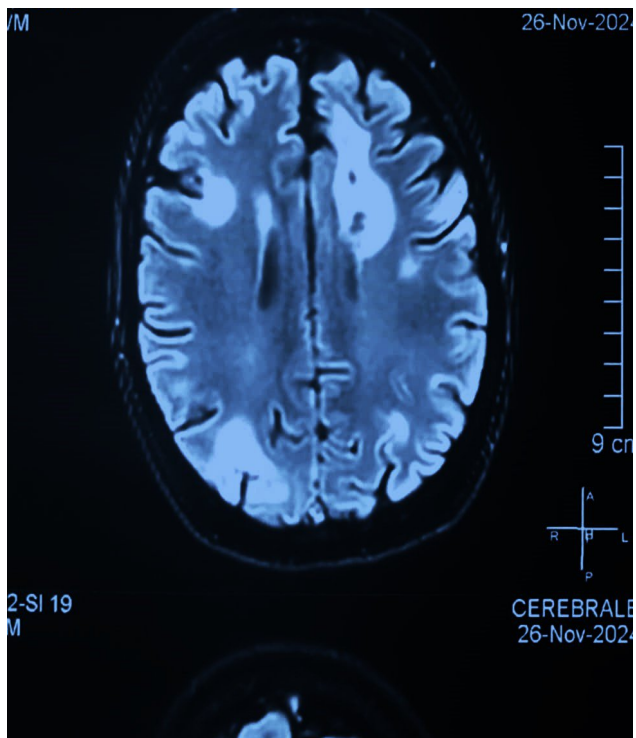
2- L'absence de prophylaxie par cotrimoxazole

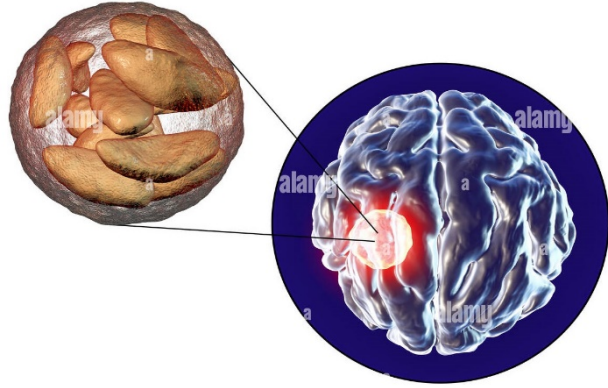
3- Un taux de CD4 < 200/mm³

4- Une réponse à un traitement empirique anti-toxoplasmique

5- L'aspect des anomalies au scanner cérébral

IRM cérébrale





Le diagnostic d'une **toxoplasmose cérébrale**
chez une PVVIH semble le plus probable !

La toxoplasmose cérébrale chez le sujet infecté par le VIH :

1. Est souvent liée à la réactivation de kystes cérébraux
2. Peut être due à une primo-infection à *Toxoplasma gondii*
3. Est toujours associée à une toxoplasmose disséminée
4. Peut survenir à la suite d'une toxoplasmose disséminée

La toxoplasmose cérébrale chez le sujet infecté par le VIH :

1. Est souvent liée à la réactivation de kystes cérébraux
2. Peut être due à une primo-infection à *Toxoplasma gondii*
3. Est toujours associée à une toxoplasmose disséminée
4. Peut survenir à la suite d'une toxoplasmose disséminée

Toxoplasmose de l'immunodéprimé

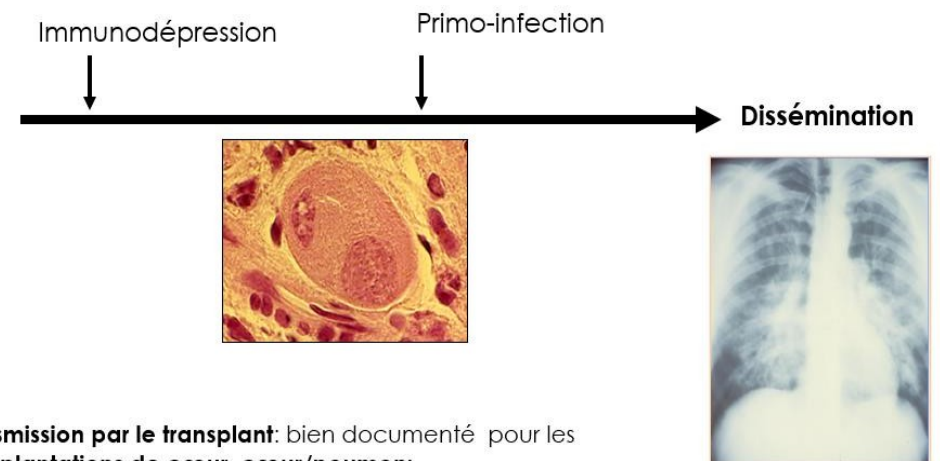
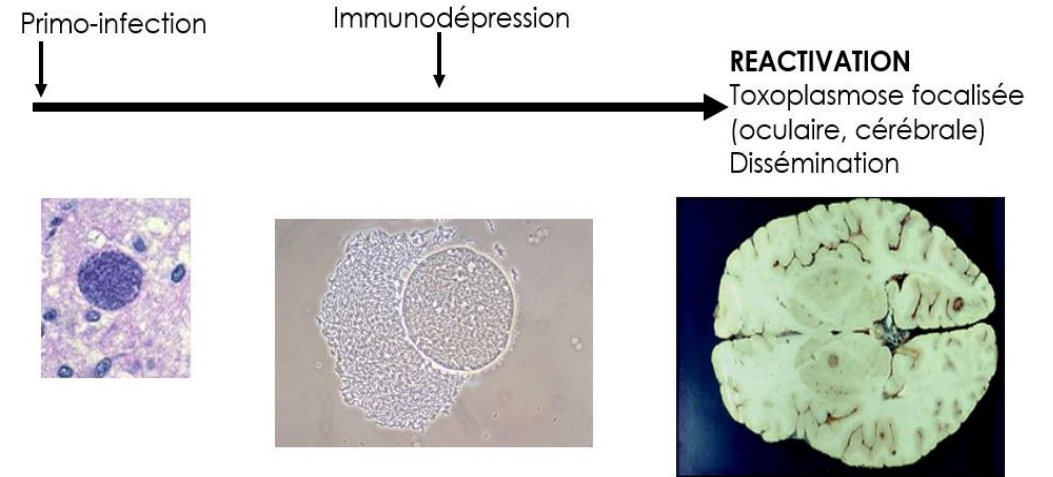
2 contextes :

➤ **RÉACTIVATION D'UNE TOXOPLASMOSE ANCIENNE :**

Patient initialement immunisé contre la toxoplasmose
Immunodépression cellulaire = réactivation de kystes

➤ **PRIMO-INFECTION CHEZ UN IMMUNODÉPRIMÉ :**

Patient initialement non immunisé contre la toxoplasmose
Voie orale ou via greffon

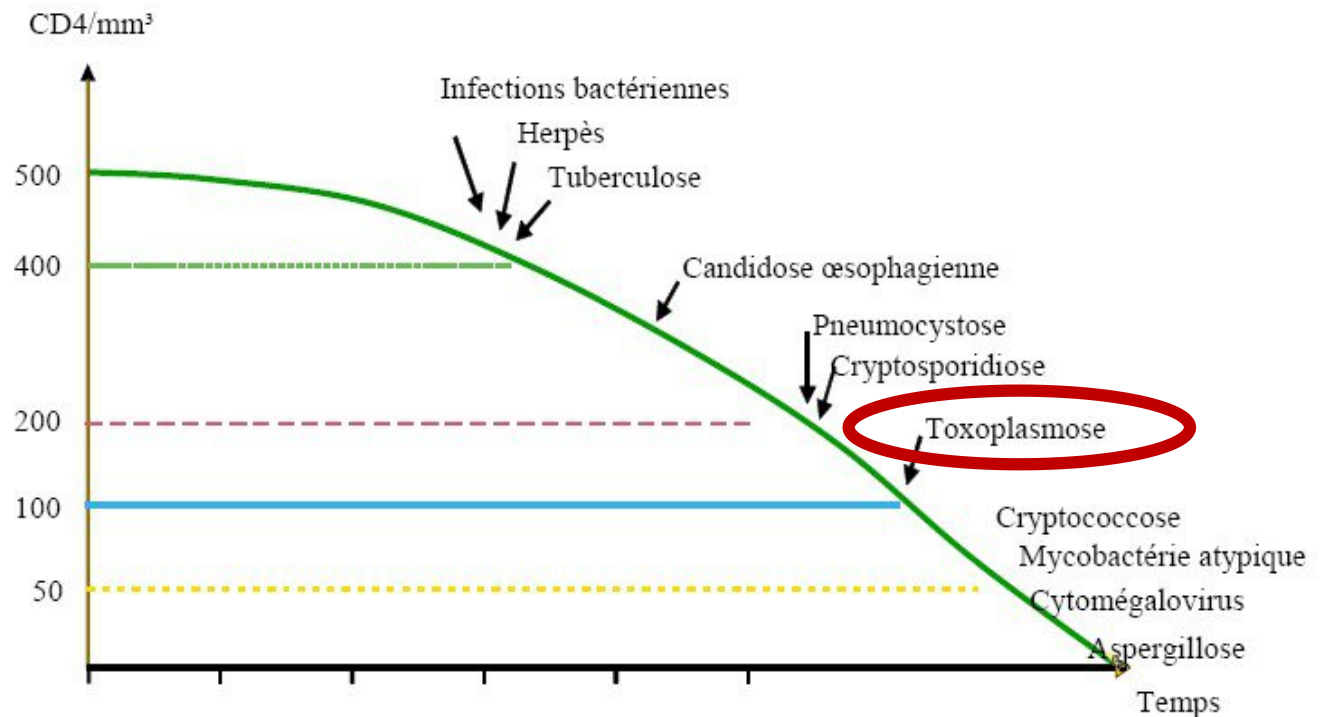


Transmission par le transplant: bien documenté pour les transplantations de cœur, cœur/poumon;
très rare dans les transplantations rénales ou d'autres organes

Toxoplasmose chez le sujet infecté par le VIH

- **Réactivation** d'une infection latente ++ : CD4 < 100 cellules/mm³ +++

- **Primo-infection**



Notre patiente

- Allergie au cotrimoxazole
- Désensibilisation non faite

Alternatives thérapeutiques ?

Traitement anti-toxoplasmique

❖ **Traitement d'attaque** : 6 semaines

• triméthoprim/sulfaméthoxazole (TMP-SMX)

• **Pyriméthamine + Sulfadiazine** ou TMP-SMX



Alternatives : Pyriméthamine + Sulfadiazine / Pyriméthamine + clindamycine /
Atovaquone + Pyriméthamine / Atovaquone + sulfadiazine/ Atovaquone seule

❖ **Désensibilisation si allergie ++++**

❖ **Acide folinique**

Notre patiente

- **Clarithromycine + Clindamycine**
- 24 heures après : Toxidermie + énanthème et œdème du visage
- Pharmacovigilance : Les deux molécules peuvent être incriminées, **réintroduction très risquée !!**

☾ **Pyriméthamine + Atovaquone**

Confirmation diagnostique ?

- ❑ **Evoquer le diagnostic :**
 - Terrain du patient
 - Signes cliniques
 - Imagerie

❑ **Documenter : examens biologiques**

- ❑ **Traitement présomptif en attente des résultats de biologie**

Comment confirmer le diagnostic biologique de la TC?

1. Examen anatomo-pathologique d'une biopsie cérébrale
2. PCR sur biopsie cérébrale
3. Sérologie toxoplasmique sur LCS
4. PCR sur LCS
5. PCR sur sang périphérique

Comment confirmer le diagnostic biologique de la TC?

- 1. Examen anatomo-pathologique d'une biopsie cérébrale**
2. PCR sur biopsie cérébrale
3. Sérologie toxoplasmique sur LCS
- 4. PCR sur LCS**
- 5. PCR sur sang périphérique**

Tableau 2 Critères diagnostiques du CDC de la toxoplasmose cérébrale chez le patient infecté par le VIH

Toxoplasmose probable

Sérologie *Toxoplasma gondii* positive en IgG

Taux de CD4 < 200/mm³

Tableau clinico-radiologique compatible

Réponse au traitement d'épreuve (14 jours)

Toxoplasmose définie

Biopsie cérébrale avec mise en évidence de *Toxoplasma gondii*

PCR positive dans le sang ou le LCR

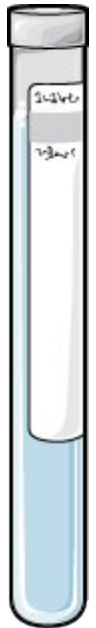
Toxoplasmose cérébrale
E. Magalhaes et al. (2015)

Seule la présence d'ADN dans le LCS et le sang peut être interprétée car la présence d'ADN dans les tissus obtenus par biopsie peut refléter simplement la présence de kystes tissulaires chez le patient dans le cadre d'une infection chronique.

Notre patiente

- Parasitologie mycologie

Prélèvement sanguin



Sérologie anti-toxoplasmique

- **IgG = 13465 UI/ML**
(ECLIA Roche positif ≥ 30 UI/mL)
- **IgM négatives**
(ECLIA Roche positif ≥ 1)

Ag cryptococcique négatif

Place de la sérologie anti-toxoplasmique

Une sérologie anti-toxoplasmique négative élimine le diagnostic de la TC?

1. Vrai
2. Faux

Place de la sérologie anti-toxoplasmique

Une sérologie anti-toxoplasmique négative élimine le diagnostic de la TC?

1. Vrai
- 2. Faux**

Place de la sérologie anti-toxoplasmique

- Peu de place dans le diagnostic
- Les patients VIH ayant une TC (ou autre localisation) sont quasiment toujours séropositifs pour les IgG anti-Toxoplasma

Place de la sérologie anti-toxoplasmique

Une sérologie positive

- N'affirme pas une toxoplasmose évolutive
- Confirme l'infection ancienne et la possibilité d'une réactivation
- Contributive au diagnostic dans deux situations :
 - **Ascension significative du titre des IgG** chez un malade bien suivi en cas de **réactivation**
 - **Séroconversion** en cas de **primo-infection**

Place de la sérologie anti-toxoplasmique

Une sérologie négative

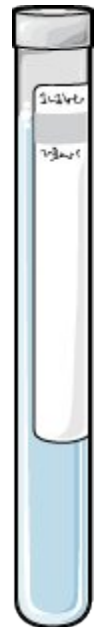
- VPN élevée > 95%
- 5% des cas de TC confirmée chez des patients VIH, la sérologie anti-toxoplasmique est négative au moment des symptômes
 - Altération de l'immunité humorale
 - La TC accompagne une toxoplasmose disséminée de **primo-invasion**, avant l'apparition des ACs
 - Technique de détection des IgG **peu sensible**

Bilan de notre patiente

- Parasitologie mycologie



Prélèvement sanguin



Sérologie anti-toxoplasmique

- IgG = 13465 UI/MI**
(ECLIA Roche positif ≥ 30 UI/mL)
- IgM négatives**
(ECLIA Roche positif ≥ 1)

**HIGH
VALUE**

Ag cryptococcique négatif

Liquide cérebrospinal

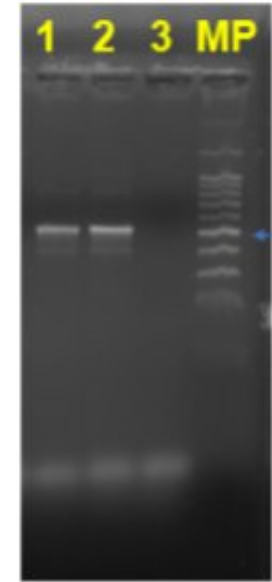


PCR *T. gondii* négative

ED à l'encre de chine négatif

Ag cryptococcique négatif

1 : Témoin positif
2 : Malade + Témoin positif
3 : Malade
MP: marqueur de poids moléculaire



529 pb

PCR conventionnelle *T. gondii*



LCS



SANG TOTAL

IRM : lésions cérébrales suspectes
Toxoplasmose cérébrale ??

PCR conventionnelle *T. gondii*



LCS

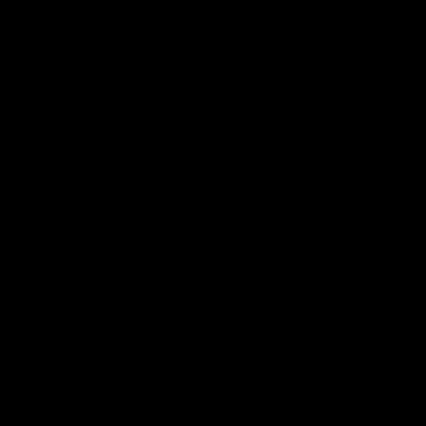


SANG TOTAL

IRM : lésions cérébrales suspectes

Toxoplasmose cérébrale ??





PCR conventionnelle *T. gondii*

PCR temps réel *T. gondii**



LCS

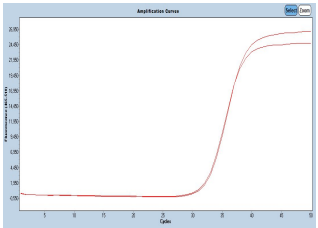


SANG TOTAL



LCS

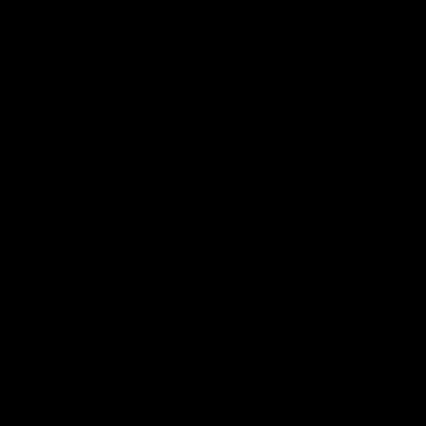
Ct = 33,56



IRM : lésions cérébrales suspectes

Toxoplasmose cérébrale ??

* PCR Clonit *quanty TOXO* (RH Region), Cible Rep 529



PCR conventionnelle *T. gondii*

PCR temps réel *T. gondii**



LCS



SANG TOTAL



LCS

Ct = 33,56



SANG TOTAL



IRM : lésions cérébrales suspectes

Toxoplasmose cérébrale ??

* PCR Clonit *quanty TOXO (RH Region)*, Cible Rep 529

Place de la biologie moléculaire

- Un apport majeur dans le diagnostic de confirmation de la TC
- VIH +++
- Prélèvements moins invasifs que la biopsie cérébrale
- Recherche de l'ADN du parasite par PCR sur : - **LCS** et/ou
- **sang périphérique**
- **Indications :**
 - suspicion de TC avant mise sous traitement empirique
 - absence de réponse clinique au traitement empirique anti-toxoplasmique dans les 7/14j

Place de la biologie moléculaire

PCR dans le LCS

- Nécessite 0,5 mL LCS (0,2mL du culot)
- Acheminement à température ambiante dans la journée
- Si acheminement différé, conserver à +4°C

- **Sensibilité** pour le dg de la TC: moyenne de **50 %** (entre 35 et 72 % selon les études)
- **Spécificité** élevée: **96-100 %**

Place de la biologie moléculaire

PCR dans le sang périphérique

- Tube contenant EDTA (1mL)
- Acheminement à température ambiante
- Si acheminement différé, conserver à +4°C

- **Sensibilité** pour le dg de la TC : moyenne de **30 %**
- **Spécificité 100%**

Place de la biologie moléculaire

✓ **PCR positive dans le LCS et/ou le sang signe un diagnostic de toxoplasmose cérébrale**

✓ **La négativité d'une PCR dans le LCS et/ou le sang ne doit pas exclure le diagnostic de toxoplasmose cérébrale**

Place de la biologie moléculaire

La sensibilité augmente :

- Amplification du gène **REP-529** >> amplification du gène B1
Sb de 68.8 % [Nogui FL et al, 2009] Sb de 35.3% [Correia C et al, 2010]

Table 1. Gene targets used in molecular diagnosis of toxoplasmosis

Target	Number of repetitions	Main use	First description for each application (reference)
P30	Single	Diagnosis	1988 [7]
B1	30–35	Diagnosis	1989 [8]
rDNA	≈110	Diagnosis, genotyping	1991 [9], 1987 [12]
TGR1E	≈100	Diagnosis, genotyping	1992 [13], 1991 [10]
REP-529	200–300	Diagnosis	2000 [11]

Place de la biologie moléculaire

La sensibilité augmente :

- Amplification du gène **REP-529** >> amplification du gène B1
- **PCR temps réel** > PCR conventionnelle si < 20 parasites/ml [Kaiser, Karine, et al.2007]

Place de la biologie moléculaire

La sensibilité augmente :

- Amplification du gène **REP-529** >> amplification du gène B1
- **PCR temps réel** > PCR conventionnelle si < 20 parasites/ml
- **Prélèvement précoce** : avant ou jusqu'aux 3 premiers jours de ttt spécifique [Pereira-Chioccola VL et al, 2009]

Place de la biologie moléculaire

La sensibilité augmente :

- Amplification du gène **REP-529** >> amplification du gène B1
- **PCR temps réel** > PCR conventionnelle si < 20 parasites/ml
- **Prélèvement précoce** : avant ou jusqu'aux 3 premiers jours de ttt spécifique [Pereira-Chioccola VL et al, 2009]
- **Forme sévère** : lésions cérébrales multiples, atteinte disséminée [Ajzenberg D, 2016]

Place de la biologie moléculaire

La sensibilité augmente :

- Amplification du gène **REP-529** >> amplification du gène B1
- **PCR temps réel** > PCR conventionnelle si < 20 parasites/ml
- **Prélèvement précoce** : avant ou jusqu'aux 3 premiers jours de ttt spécifique [Pereira-Chioccola VL et al, 2009]
- **Forme sévère** : lésions cérébrales multiples, atteinte disséminée [Ajzenberg D, 2016]
- **Virulence des souches** type I (Amérique du Sud) :

Etude brésilienne : sur 192 TC Sb 80% Sp 98% [Colombo, Fabio A., et al, 2005]

Place de la biologie moléculaire

La sensibilité augmente :

- Amplification du gène **REP-529** >> amplification du gène B1
- **PCR temps réel** > PCR conventionnelle si < 20 parasites/ml
- **Prélèvement précoce** : avant ou jusqu'aux 3 premiers jours de ttt spécifique [Pereira-Chioccola VL et al, 2009]
- **Forme sévère** : lésions cérébrales multiples, atteinte disséminée [Ajzenberg D, 2016]
- **Virulence des souches** type I (Amérique du Sud) :
Etude brésilienne : sur 192 TC Sb 80% Sp 98% [Colombo, Fabio A., et al, 2005]
- **Coupler LCS + sang**

Place de la biologie moléculaire

- **La PCR ?? ☾ les PCR**

Table 2 Type of molecular methods for toxoplasmosis diagnosis

Technique(s)	Target genes	Advantage(s)	Disadvantage(s)
Conventional PCR	B1, p30, 18S rDNA, rep529, SAG2, GRA2, ROP8, TGR1E	Suitable detection of genotype, high resolution in typing	Lower sensitivity than real-time PCR, potential for false negative results, isolated parasite needed
Nested-PCR	B1, p30, 18S rDNA, ITS-1, SAG2, GRA7	Suitable detection of genotype, and isolation of parasites may not be needed	Lower sensitivity than real-time PCR, potential for false negative results
Multiplex PCR	B1, SAG2, ITS-1	Suitable for epidemiology studies, high resolution in typing	Difficult to setup
Real-time PCR	B1, p30, 18S rDNA, rep529, SAG2, GRA2	Highly sensitive, rapid, isolation of parasites not needed	Expensive equipment is needed
LAMP	B1, p30, rep529, SAG2, GRA2, ITS-1	Highly sensitive, specific, rapid	Potential for false positive results, difficult primer designing
PCR-RFLP	p30, SAG1, 2,3, BTUB, GRA6, C22-8, C29-2, L358, PK1, APICO	Suitable detection of genotype	Lower sensitivity than real-time PCR
HRM	B1, ROP8	Rapid and highly sensitive, suitable detection of genotype	Difficult to set the temperature
Digital droplet PCR	rep529	Highly sensitive, more accurate quantification	Further research needed

Quel gène cible ?

Diagnostic ?

Avec ou sans quantification ?

Typage ?

Surveillance environnementale ?

Place de la biologie moléculaire

A Farhat Hached :

PCR conventionnelle :

- Depuis 2007
- Amplification du gène AF146527 (PM: 529pb)

PCR en temps réel :

- Depuis 2023
- Kit commercialisé, PCR *Clonit quantity TOXO (RH Region)*
- PCR en temps réel quantitative
- Gène cible : Fragment de 529pb répété 200-300 fois dans le génome de *T. gondii*, hautement spécifique

Place de la biopsie cérébrale stéréotaxique

échec du traitement : =détérioration clinique ou radiologique pendant la S1 de traitement ou absence d'amélioration clinique dans les 10-14 jours de TT

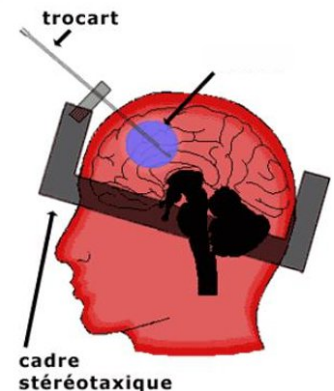
sérologie IgG anti Toxoplasma négative

patient sous prophylaxie avec taux de CD4 > 200/mm³

lésion unique sans prise de contraste annulaire

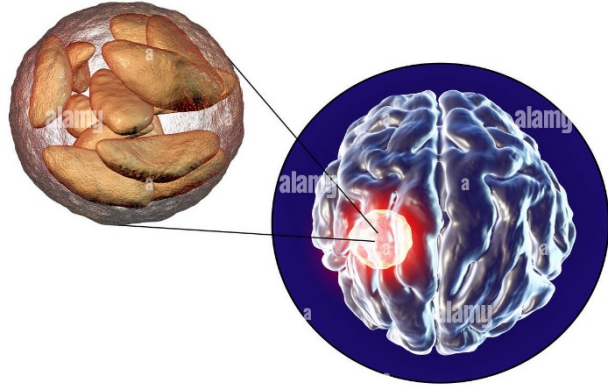
Biopsie cérébrale stéréotaxique

mise en évidence de forme tachyzoïte





PCR *M. tuberculosis* sur LCS positive



Co-infection

toxoplasmose cérébrale et tuberculose cérébrale

chez une PVVIH!



Y- a-t-il une place à la corticothérapie ?

1. Oui
2. Non

Y- a-t-il une place à la corticothérapie ?

1. Oui
2. Non

Toxoplasmose cérébrale et corticothérapie

- **Les corticoïdes** en traitement adjuvant (ex: dexaméthasone)
- Si effet de masse

Tuberculose cérébrale et corticothérapie



Recommandation 10.

In patients with tuberculous meningitis, an initial adjuvant corticosteroid therapy with dexamethasone or prednisolone tapered over 6–8 weeks should be used (strong recommendation, moderate certainty of evidence).

Recommendations/Recommandations

Guidelines on the management of infectious encephalitis in adults

Recommandations de prise en charge des encéphalites infectieuses de l'adulte

J.P. Stahl et al. / Médecine et maladies infectieuses 47 (2017) 179–194

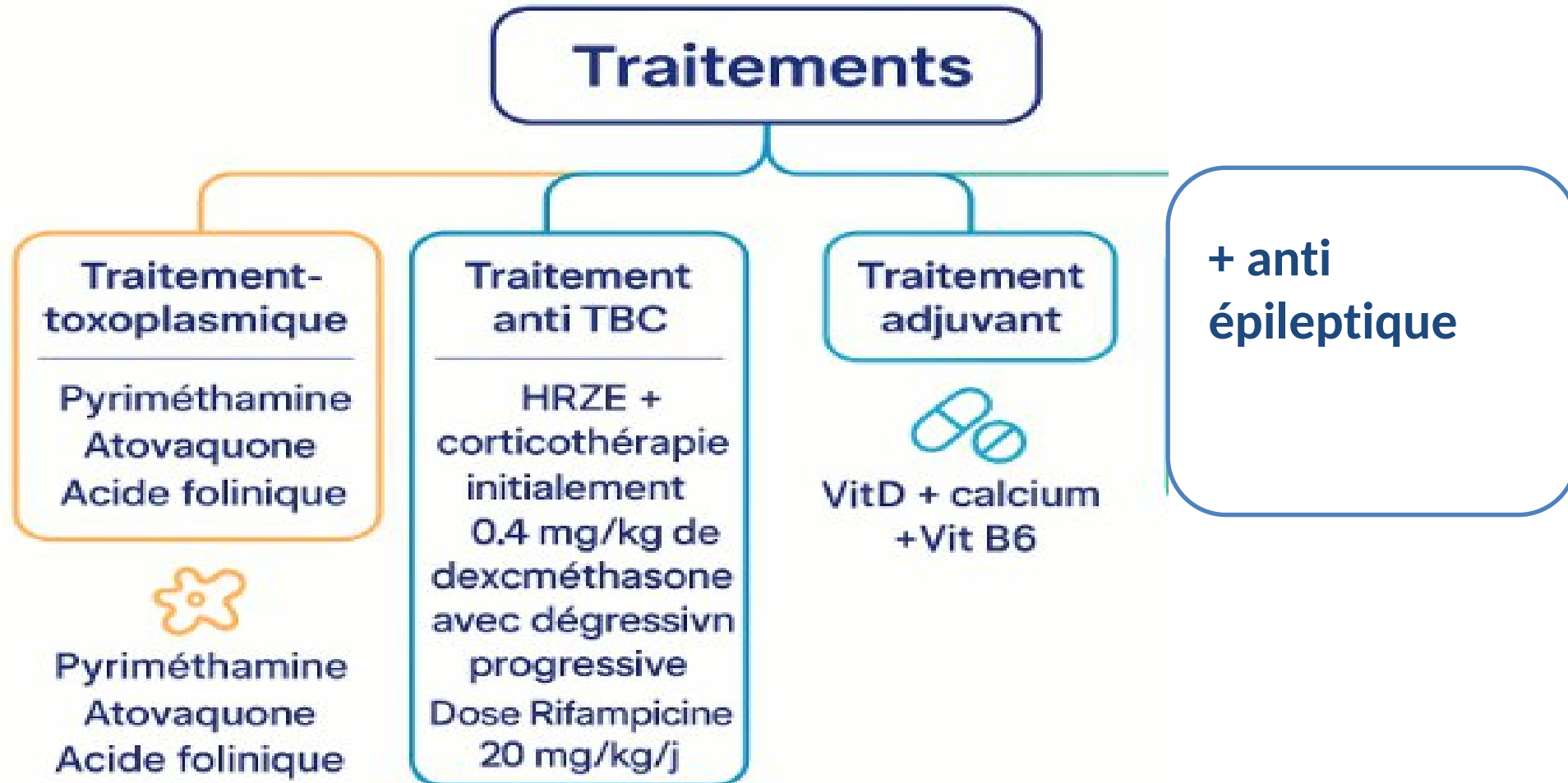
Tableau 2

Corticothérapie par dexaméthasone intraveineuse puis par voie orale au cours de la tuberculose neuroméningée.

	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8
Grade I (score de GCS 15)	0,3 mg/kg IV	0,2 mg/kg IV	0,1 mg/kg IV	3 mg PO	2 mg PO	1 mg PO	Arrêt	–
Grade II (GCS 11 à 14) et Grade III (GCS < 11)	0,4 mg/kg IV	0,3 mg/kg IV	0,2 mg/kg IV	0,1 mg/kg IV	4 mg PO	3 mg PO	2 mg PO	1 mg PO

S : semaine ; IV : intraveineux ; PO : per os.

Notre patiente



Et le traitement ARV ? Quel délai pour le débiter ?

1. Immédiatement
2. Après 2 semaines
3. Après 3 semaines
4. Après 4 semaines
5. Après 8 semaines

Et le traitement ARV ? Quel délai pour le débiter ?

1. Immédiatement
2. Après 2 semaines
3. Après 3 semaines
4. Après 4 semaines
5. Après 8 semaines

Recommandations d'utilisation des antirétroviraux pour le traitement et la prévention de l'infection par le VIH



REPUBLIQUE TUNISIENNE
MINISTRE DE LA SANTÉ



Direction des Soins
de Santé de Base

Tableau 9. Initiation du traitement antirétroviral en cas d'infections opportunistes.

Infections opportunistes	Délai d'initiation du TAR
Toxoplasmose cérébrale	Après 3 semaines.
Tuberculose	<ul style="list-style-type: none">- Durant les 2 premières semaines, si $CD4 < 50/mm^3$.- Entre 2 à 8 semaines, si $CD4 > 50/mm^3$.- Après 8 semaines, en cas de méningite tuberculeuse.

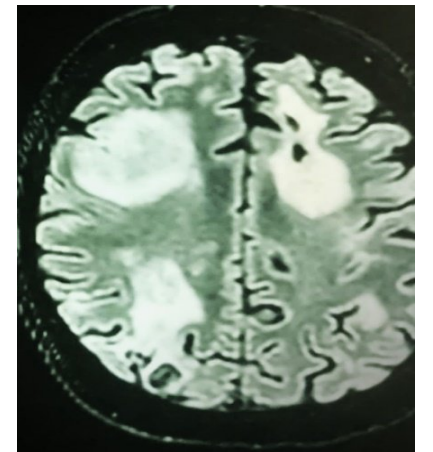
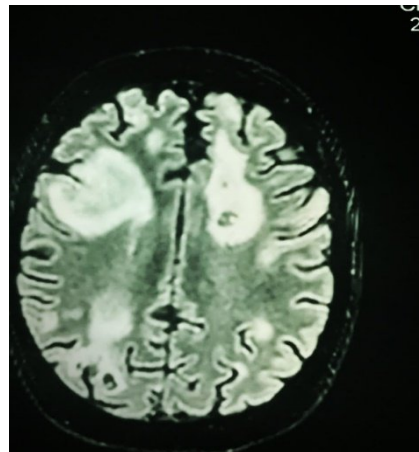
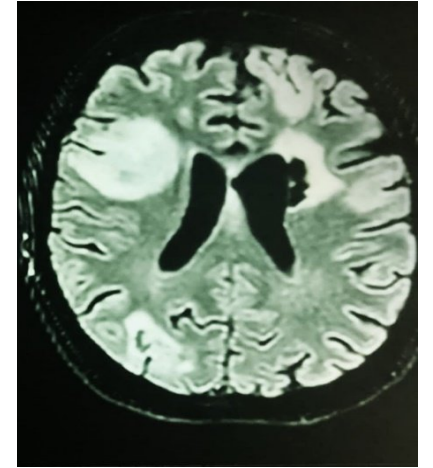
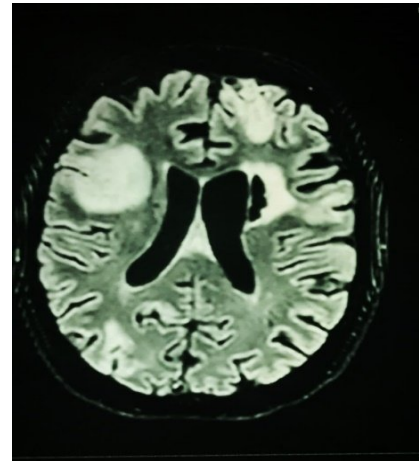
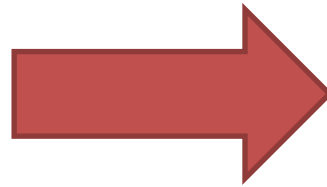
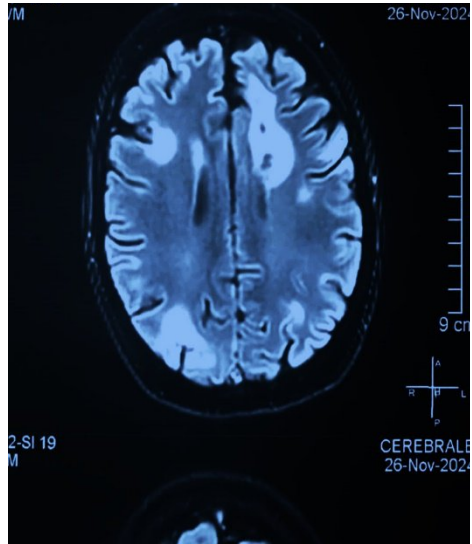
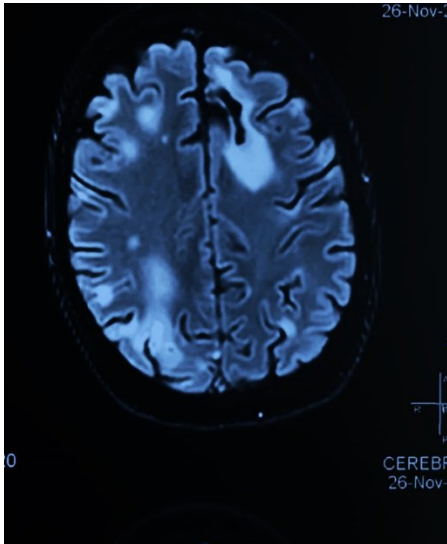
Activer Windows

Evolution

2 semaines après le début des ARV :

- Crises convulsives tonico-cloniques généralisées
- Aggravation de l'hémiplégie
- CD4 = 450 cellules/mm³ ; CV= 453 copie/ml

IRM de contrôle



Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire

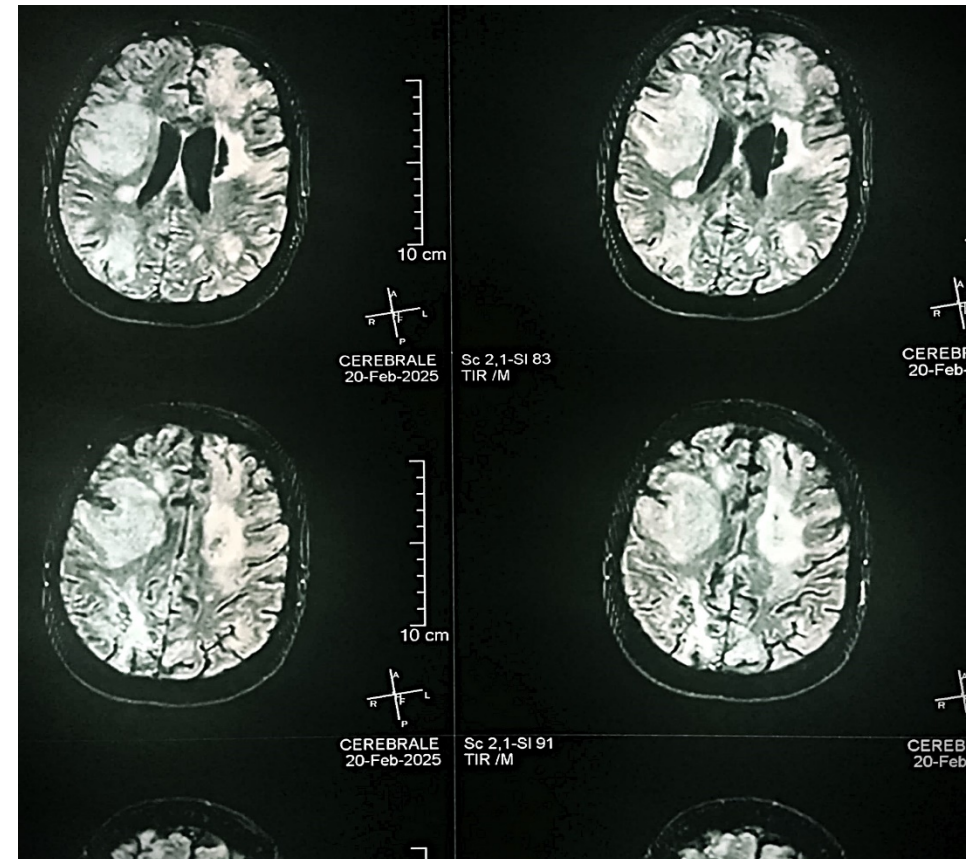
- L'IRIS lié à la toxoplasmose cérébrale est rare (~5 %)
- se manifeste par une aggravation paradoxale visible à l'IRM
- Fréquent au cours de la TBC

Evolution

3^{ème} IRM , un mois après

EEG : Souffrance cérébrale diffuse

Patiente décédée 😞



Take home messages



- TC = Infection **opportuniste grave**
- Diagnostic préemptif ++
- **PCR dans le LCS et/ou le sang** : positive confirme le dg; négative ne doit pas exclure le dg
- **PCR en temps réel >> PCR conventionnelle**
- Cotrimoxazole / Pyriméthamine associée à la sulfadiazine
- Co-infection possible, pronostic plus grave

Merci de votre attention !

