

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉ DE SANTÉ

ANNÉE 2023

2023 TOU3 1560

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Aurélie JOURDES

le 26 juin 2023

**Les vascularites cérébrales compliquant les infections fongiques
invasives à *Aspergillus* et *Mucorales***

Directrice de thèse : Dr Lucie LELIEVRE
Co-directrice de thèse : Pr Fanny LANTERNIER

JURY

Monsieur le Professeur Guillaume MARTIN-BLONDEL

Président

Monsieur le Professeur Fabrice BONNEVILLE

Assesseur

Madame la Docteure Sophie CASSAING

Assesseur

Madame la Docteure Karen DELAVIGNE

Assesseur

Madame la Docteure Lucie LELIEVRE

Suppléant

Madame la Docteure Alexandra SERRIS

Membre invité



Département Médecine, Maïeutique et Paramédical
 Tableau du personnel hospitalo-universitaire de médecine
 2022-2023

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAROCHE Michel
Professeur Honoraire	M. ATTAL Michel	Professeur Honoraire	M. LAUQUE Dominique
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BLANCHER Antoine	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MALECAZE François
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONNEVILLE Paul	Professeur Honoraire	M. MARCHOU Bruno
Professeur Honoraire	M. BOSSAVY Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. MASSIF Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURS Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire Associé	M. BROS Bernard	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONTASTRUC Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BUJAN Louis	Professeur Honoraire	M. MORGOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CALVAS Patrick	Professeur Honoraire associé	M. NICCOEME Robert
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. PARINAUD Jean
Professeur Honoraire	M. CARON Philippe	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PERRET Bertrand
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CHIRON Philippe	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SCHMITT Laurent
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SERRE Guy
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques

Professeurs Emérites

Professeur BUJAN Louis	Professeur MAGNAVAL Jean-François	Professeur VINEL Jean-Pierre
Professeur CHAP Hugues	Professeur MARCHOU Bruno	
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur MONTASTRUC Jean-Louis	
Professeur LANG Thierry	Professeur PERRET Bertrand	
Professeur LAROCHE Michel	Professeur ROQUES LATRILLE Christian	
Professeur LAUQUE Dominique	Professeur SERRE Guy	

FACULTE DE SANTÉ

Département Médecine, Maïeutique et Paramédical

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. ACCADBLED Franck (C.E)	Chirurgie Infantile	M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique	M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie, Santé publique	M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. ARNAL Jean-François (C.E)	Physiologie	M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire	M. MALAVAUD Bernard (C.E)	Urologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E)	Hématologie, transfusion	M. MANSAT Pierre (C.E)	Chirurgie Orthopédique
M. BERRY Antoine	Parasitologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie maxillo-faciale
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique	M. MAURY Jean-Philippe (C.E)	Cardiologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MAZIERES Julien (C.E)	Pneumologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
Mme BURARMIERE Alessandra (C.E)	Médecine Vasculaire	M. MOLINIER Laurent (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. BUREAU Christophe	Hépat-Gastro-Entérologie	Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépat-Gastro-Entérologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire
Mme CHANTALAT Eudie	Anatomie	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
Mme CHARPENTIER Sandrine (C.E)	Médecine d'urgence	M. PAUL Cane (C.E)	Dermatologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. PAYOUX Pierre (C.E)	Biophysique
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. PERON Jean-Marie (C.E)	Hépat-Gastro-Entérologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	Mme PERROT Aurore	Physiologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. COURBON Frédéric (C.E)	Biophysique	Mme RAUZY Odile	Médecine Interne
Mme COURTADE SAIDI Monique (C.E)	Histologie Embryologie	M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. DAMBRIN Camille	Chir. Thoracique et Cardiovasculaire	M. RECHER Christian(C.E)	Hématologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies infectieuses	M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne
M. DUCCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie	Mme SELVES Janick (C.E)	Anatomie et cytologie pathologiques
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique	M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. FOURCADE Olivier (C.E)	Anesthésiologie	M. SERRANO Elic (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie	M. SIZUN Jacques (C.E)	Pédiatrie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. GAME Xavier (C.E)	Urologie	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie, Santé publique	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugenia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. SOULAT Jean-Marc (C.E)	Médecine du Travail
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel (C.E)	Anatomie Pathologique	M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. GOURDY Pierre (C.E)	Endocrinologie	M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
M. HUYGHE Eric	Urologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. VAYSSIERE Christophe (C.E)	Gynécologie Obstétrique
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie	M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition		
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie		

P.U. Médecine générale
Mme DUPOUY Julie
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

FACULTE DE SANTE
Département Médecine, Maïeutique et Paramédical

P.U. - P.H.
2ème classe

Professeurs Associés

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
Mme BONGARD Varina	Epidémiologie, Santé publique
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CAVAGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. CHARUT Benoit	Chirurgie plastique
M. COGNARD Christophe	Radiologie
Mme CORRE Jil	Hématologie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
Mme DUPRET-BORIES Agnès	Oto-rhino-laryngologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et Imagerie médicale
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
Mme GASCOIN Géraldine	Pédiatrie
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
Mme MARTINEZ Alejandra	Gynécologie
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
Mme MOKRANE Fatima	Radiologie et Imagerie médicale
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. FIAU Antoine	Médecine Interne
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. PUGNET Grégory	Médecine Interne
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SAVALL Frédéric	Médecine légale
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. TACK Ivan	Physiologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

Professeur Associé de Médecine Générale

M. ABITTEBOUL Yves
M. BIREBENT Jordan
M. BOYER Pierre
Mme FREYENS Anne
Mme IRI-DELAHAYE Motoko
M. POUTRAIN Jean-Christophe
M. STILLMUNKES André

FACULTE DE SANTE
Département Médecine, Maïeutique et Paramédical

MCU - PH

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ARNALD Catherine	Epidémiologie	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme AUSSEL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie	M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme BELLIERES-FABRE Julie	Néphrologie	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	M. HAMDI Safouane	Biochimie
M. BIETH Eric	Génétique	Mme HITZEL Anne	Biophysique
Mme BOUNES Fanny	Anesthésie-Réanimation	M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme BREHIN Camille	Pneumologie	Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. BUSCAIL Etienne	Chirurgie viscérale et digestive	M. LAPEBIE François-Xavier	Chirurgie vasculaire
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire	Mme LAPEYRE-MESTRE Marjose	Pharmacologie biophysique et immunologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie	M. LEPAGE Benoit	Cardiologie
Mme CAPPAGNA Luana	Pédiatrie	M. LHERMUSIER Thibault	Bactériologie-virologie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	M. LHOMME Sébastien	Biochimie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophtalmologie	Mme MASSIP Clémence	Nutrition
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Pharmacologie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique	Mme MONTASTIER Emilie	Biologie du dev. Et de la reproduction
M. CHASSAING Nicolas	Génétique	M. MONTASTRUC François	Physiologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire	Mme MOREAU Jessika	Médecine Interne
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques	Mme MOREAU Marion	Biologie Cellulaire
M. COMONT Thibault	Médecine Interne	M. MOULIS Guillaume	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CONGY Nicolas	Immunologie	Mme NOGUEIRA Maria Léonor	Physiologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme PERICART Sarah	Médecine Interne
M. CUROT Jonathan	Neurologie	M. PILLARD Fabien	Biologie Cellulaire
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	Mme PLAISANCIE Julie	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme DE GLIBEZINSKY Isabelle	Physiologie	Mme PUISSANT Bénédicte	Génétique
M. DEDOUT Fabrice	Médecine Légale	Mme QUELVEN Isabelle	Immunologie
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie	Mme RAYMOND Stéphanie	Biophysique et médecine nucléaire
M. DELMAS Clément	Cardiologie	M. REVET Alexis	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale	Mme RIBES-MAUREL Agnès	Pédo-psychiatrie
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie	Mme SABOURDY Frédérique	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme SALLES Juliette	Biochimie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail	Mme SAUNE Karine	Psychiatrie adultes/Addictologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	Mme SIEGFRIED Aurore	Bactériologie Virologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie	M. TREINER Emmanuel	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme GALINIER Anne	Nutrition	Mme VALLET Marion	Immunologie
M. GANTET Pierre	Biophysique	M. VERGEZ François	Physiologie
M. GASQ David	Physiologie	Mme VJA Lavinia	Hématologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction		Biophysique et médecine nucléaire

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
M. CHICOLAA Bruno
M. ESCOURROU Emile

Maîtres de Conférence Associés

M.C.A. Médecine Générale

Mme BOURGEOIS Odile
Mme BOUSSIER Nathalie
Mme DURRIEU Florence
M. GACHES Hervé
Mme LATROUS Léila
M. PIPONNIER David
Mme PUECH Marièle

Remerciements

A Monsieur le professeur Guillaume MARTIN-BLONDEL, *Président de jury*

Je te remercie de me faire l'honneur de présider ce jury et surtout pour ton encadrement depuis mon tout premier semestre, pour toutes les connaissances transmises, pour ta bienveillance, pour les (très) nombreuses références bibliographiques, les innombrables acronymes en tout genre (dont je ne maîtrise toujours pas la moitié) mais surtout pour ton engagement illimité auprès des patients, ton exigence, ta curiosité médicale en particulier quand il s'agit de neurologie et d'infectiologie de l'immunodéprimé, thématiques d'intérêt que l'on partage. Merci pour tous les projets et travaux proposés, toujours pour notre bien, pour nous stimuler, nous former et nous ouvrir le plus de portes possibles. Tu as la faculté de mettre chacun en avant et de faire participer tous les intervenants aux réflexions pour la prise en charge des patients, ce qui rend le travail avec toi particulièrement agréable, enrichissant et valorisant.

A Madame la Docteur Lucie LELIEVRE et Madame la Professeure Fanny LANTERNIER,

Directrices de thèse

Je tiens à vous remercier pour votre encadrement tout au long de ce travail de thèse, parfois laborieux et sinueux mais que vous avez su rendre agréable et fluide. Vous avez été des directrices de thèse idéales en étant extrêmement disponibles, à l'écoute et pragmatiques tout en me laissant beaucoup de liberté pour la rédaction. J'espère que ce travail correspond à vos attentes et que nous serons amenées à travailler à nouveau ensemble sur des thématiques fongiques.

Lucie, je te remercie également pour m'avoir prise sous ton aile depuis mon premier semestre. A la fin de mon externat on m'avait dit « tu verras à Toulouse il y a une infectiologue super et trop sympa, elle aussi passionnée de champignons ». Je ne pensais pas qu'on s'entendrait effectivement si bien et que je deviendrais ta « pouliche ». Je suis impressionnée par ta jovialité (qui frise parfois la folie) constante, ta capacité de raisonnement, d'organisation et de pertinence clinique mais aussi ta capacité à brillamment concilier vie privée et professionnelle. Enfin, merci pour tous les à-côtés, ta présence attentive et tes conseils personnels.

Fanny, merci de m'avoir proposé ce sujet de thèse passionnant qui réunissait tous mes centres d'intérêt, d'y avoir apporté ton œil expert et d'avoir permis de l'améliorer. Tu as su mobiliser les différents intervenants sans quoi ce projet n'aurait pu voir le jour et aboutir. De manière plus générale, merci pour les enseignements nationaux et pour ton encadrement pendant l'externat. Ma vocation pour l'infectiologie, et plus particulièrement pour la mycologie, est née à Necker et ce travail de thèse a permis de la conforter. J'aurais sincèrement apprécié ta présence lors de la soutenance et m'en excuse à nouveau.

A Monsieur le Professeur Fabrice BONNEVILLE

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce travail qui n'aurait jamais pu aboutir sans vos relectures d'IRM. Merci pour votre disponibilité pour toutes ces sessions, que vous avez toujours menées avec attention et précision. J'ai pu y apprendre quelques notions de neuroradiologie et profiter d'une expérience très enrichissante de confrontation des données cliniques et radiologiques. Enfin, merci d'évaluer l'aboutissement de ce travail en apportant votre expertise neuroradiologique. J'espère que nous serons amenés à travailler à nouveau ensemble, pour la prise en charge de patients ou pour d'autres projets.

A Madame la docteure Sophie CASSAING

Je te remercie d'accepter d'évaluer ce travail et d'y apporter ton expertise mycologique. Merci aussi pour ta gentillesse lors de mon semestre en mycologie. J'y ai beaucoup appris sur le versant microbiologique de la mycologie et ai particulièrement apprécié les lectures de lames de filaments à tes côtés. Je suis certaine que ces connaissances me seront très utiles à l'avenir et j'espère que nous serons amenées à travailler ensemble.

A Madame la docteure Karen DELAVIGNE

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury et d'évaluer ce travail de thèse, il me tenait particulièrement à cœur que tu y apportes ton expérience et ton expertise d'infectiologue du patient immunodéprimé. Mon semestre en médecine interne a de loin été le plus marquant, le plus enrichissant et aussi le plus difficile de mon internat. J'y ai progressé à tes côtés non seulement en infectiologie du patient d'hématologie mais surtout humainement au contact des patients et de leur situation médicale et personnelle difficile.

A Madame la docteure Alexandra SERRIS

Je te remercie d'avoir accepté d'assister à ma thèse et de m'avoir aidé dans la collecte des données des aspergilloses cérébrales, d'avoir toujours été disponible et sympathique malgré mon harcèlement.

Je remercie également tout particulièrement le **Pr Olivier NAGGARA** pour avoir participé à ce travail et aux relectures d'imageries cérébrales en y apportant son expertise neuroradiologique, le **Dr Corentin PROVOST** pour avoir accepté de participer aux relectures en cours de route en prenant très à cœur le projet, pour sa disponibilité et sa gentillesse.

Au Dr **Clémentine DE LA PORTE DES VAUX** pour son aide avec les données des patients de la cohorte mucormycose cérébrale.

Au **Pr Raoul HERBRECHT**, merci infiniment pour son extrême disponibilité et gentillesse, pour avoir complété le recueil des patients strasbourgeois avec une attention toute particulière et pour ces suggestions d'amélioration.

Je tiens également à remercier les **Drs Fanny VUOTTO, Emmanuel FAURE, Anne CONRAD et Hélène LABUSSIÈRE-WALLET** pour leur précieuse aide pour récupérer les dossiers médicaux des patients.

A **Benjamin**, pour ton amour, tes attentions et ta gentillesse durant toutes ces années. Merci de me supporter malgré mes crises de FFF, mes travers, mes nombreuses plaintes et commérages. La vie aurait été très différente et fade sans ta présence à mes côtés, tu m'as ouvert l'esprit sur beaucoup de choses, fait découvrir le praliné, qu'on pouvait avoir des goûts de vieux à 20 ans, la technique de la demie-jambe, les musiques de lover, et tellement d'autres choses. Tu as rendu l'externat, les sessions de révision et l'internat faciles à vivre, marrants, très caloriques et agréables à partager avec toi. Merci d'être cette oreille attentive, d'être prévenant et aux petites carottes avec moi, et d'être un père formidable pour notre frangipouille.

A mon **Loulou**, pour tes sourires capables de tout faire oublier, tes premiers petits bisous, tes pas de danse, tes petits « chutttt » (un peu moins pour tes différentes péripéties pneumologiques). Ton arrivée m'a fait relativiser de nombreuses choses, j'ai hâte de te voir grandir et évoluer.

A mon **grand frère**, petit écureuil de la forêt, il m'est impossible d'écrire tout ce que je te dois. Il est certain que je n'en serai pas là sans toi, tu as été le seul à croire que c'était possible. Merci de m'avoir protégée depuis toute petite, encouragée, merci pour les colis de chocolat, les multiples cadeaux, d'avoir supporté les appels en pleurs à 6h du mat' en P1 après avoir raté les concours blancs de physique, moins pour m'avoir accusée à tort quand tu as pétié le magnétoscope avec Piège de Cristal. Et plus récemment, merci pour tes conseils bricolage avisés et dépannages en urgence.

A **Ambréééé-Biquette**, de très loin la meilleure rencontre en Médecine-Sciences (bon il n'y avait pas grosse compétition), merci pour Nuf-Nuf, pour les photos et vidéos de chèvres/belettes/loutres, pour les CEA, pour toutes tes chutes bien divertissantes, pour tes séjours toulousains et merci de partager toutes tes boulettes et situations sociales embarrassantes.

A **Alexis**, alors que je n'aurais pas misé un kopeck sur notre amitié au début de notre rencontre assez mouvementée, merci pour les tours de périphérique à bord de ta voiture en écoutant des musiques douteuses, tes déguisements improbables, pour la découverte des urgences mains au Nouvel An, pour les nombreuses soirées passées et j'espère à venir.

A **Marie**, probablement la plus belle rencontre de mon internat, merci de m'avoir chapeauté durant mon premier semestre (y compris pour mon premier myélogramme), et de m'avoir permis de survivre à ce master, pour toutes les conversations et rigolades, pour la découverte de la pâte à tartiner Criollo, pour ta gentillesse et ta bienveillance sans bornes (jusqu'à sacrifier un dimanche soir aux urgences pédiatriques), pour ton perfectionnisme et ton engagement qui font de toi un excellent médecin.

A **Rebecca**, merci pour ta douceur et ta gentillesse constantes, pour ton soutien alors qu'on était toutes les deux assignées à résidence, pour les différentes activités créatives, les bons repas et verres partagés, pour ta franchise et ta sincérité dans toutes nos discussions.

A **Clément et Agathe**, pépites découvertes en médecine interne, d'abord fantastiques externes et devenus bien plus. Merci à Clément pour ton humour, ton amour du commérage, et notre haine partagée des blattes. Merci à Agathouille pour ta gentillesse et ton soutien dans les périodes difficiles, pour ta force et ton courage dont je suis admirative dans tout ce que tu as traversé.

A **Victoria-Pupuce**, je n'imaginais pas rencontrer une seule personne sympa en débarquant à Paris, d'autant plus en P1. Et boum, premier ED de chimie, j'ai senti le potentiel sympathie et je ne me suis pas trompée. Tu auras égayé et rendu vivable ma P1. Merci pour ces heures de cours passées à galérer ensemble (puis à bien décompresser en P2), pour les ragots sur La-Durée, pour ton soutien et les séances de révision.

A **Julien, Claire, Philo et Quitterie** (et bien sûr Panpan et Lulu), merci de partager vos galères de parents, déçue que vous ne soyez pas devenus Toulousains mais j'espère qu'on pourra se voir plus souvent à l'avenir. Merci Julien et **Ilias** d'avoir rendu ce trimestre commun d'externat si agréable et marrant.

A **Camille**, j'étais ravie de partager ce semestre de médecine interne avec toi, d'avoir pu échanger sur les situations difficiles qu'on rencontrait. Merci d'avoir toujours été solidaire et attentive et d'avoir accepté mes injonctions aux pauses goûter. Merci aussi à **Antoine**, je suis impressionnée par ta force et ton courage dans les épreuves que tu as traversées, ça a été très sympa de partager ce demi-semestre avec toi !

Merci à **Noémie, Pierre et Fleur** de m'avoir si bien accueillie en neurologie.

Merci à **François** pour ta bonne humeur et surtout d'avoir été présent et à l'écoute quand ça n'allait pas.

A **Pauline et Suzanne**, merci pour ce semestre en myco, pour tous les papotages, vous avez rendu ce semestre aussi léger et agréable.

Merci à tous les co-internes d'infectio, notamment mon co-interne de promo **Baptiste**, dommage qu'on n'ait pas eu de semestre en commun mais hâte de partager le DJ avec toi.

Une pensée particulière pour **Viviane** qui aurait aimé assister à ma thèse et que je n'ai pas assez remercié pour son soutien, sa gentillesse, son franc-parler et son humour.

Aux différents médecins, co-internes et équipes paramédicales qui ont marqué mon internat. A toute l'équipe du SMIT, je vous remercie tous pour les connaissances transmises et les expériences partagées, et plus particulièrement merci à **Pierre** d'être si disponible, bienveillant et accessible, tous les internes de France doivent nous envier d'avoir un tel coordinateur ; **Alexa** merci d'être aussi attentive au bien-être des autres, pour ton implication et ton dynamisme ; **Camille** pour ton humour et les bavardages

pendant les trans du lundi matin ; **Jonathan-Benjamin** d'avoir été aussi disponible, bienveillant et rigolo ; **Muriel** pour ta sympathie, ton côté maternel qui veille sur tous ; **Lydie** pour tous les enseignements à l'EMI et pour m'avoir appris à prendre de la hauteur ; **Colleen** pour ta douceur et ton phlegme ; **Xavier** pour tes blagues et d'être aussi solidaire ; **Stella** merci d'avoir été présente dans les moments difficiles.

Un merci tout particulier à **Gaspard GASPARPANAÏ**, un passionné qui rend tout passionnant, on se sera « régalez » comme tu dis, merci pour ta bonne humeur, tes rires si ... discrets et ton protectorat.

Merci à **Guigui**, pour m'avoir enseigné quelques-uns de tes innombrables talents de clinicien et connaissances théoriques et pour ta gentillesse.

Serment d'Hippocrate

«Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.»

Table des matières

I. Introduction	1
II. Manuscrit pour soumission	5
1. Abstract	5
2.Introduction	5
3.Methods	6
4.Results	10
5.Discussion	31
III.Discussion	36
IV.Annexes	44
V. Conclusion	48
VI.Références	49

Liste des abréviations

ACT : anticoagulant therapy
AD : autoimmune disease
ALL : acute lymphocytic leukaemia
Allo-HCST : allogeneic hematopoietic stem cell transplantation
AML : acute myeloid leukaemia
APT : antiplatelet therapy
ARM/MRA : angiographie par résonance magnétique
ATLL : adult T-cell leukaemia/lymphoma
AVC : accident vasculaire cerebral
BAL : bronchoalveolar lavage
CA : cerebral aspergillosis
CM : cerebral mucormycosis
CNS : central nervous system
CR : complete response
CS : corticosteroids
CSF : cerebro-spinal fluid
CT : computed tomography
CVD : cardiovascular disease
CVT : cerebral venous thrombosis
GM : galactomannan antigen
GVHd : graft versus host disease
ICU : intensive care unit
IFI : infection fongique invasive ; invasive fungal infection
IQR : interquartile range
IRM : imagerie par résonance magnétique
ISD : immunosuppressive drugs
NA : not applicable
ND : no data
PCR : polymerase chain reaction
PR : partial response
SOT : solid organ transplantation
T2D : type 2 diabetes
W6 : at 6-week
WBC : white blood cell

Les vascularites cérébrales compliquant les infections fongiques invasives à *Aspergillus* et *Mucorales*

I. Introduction

Les infections fongiques invasives (IFI) à champignons filamenteux sont dues à des champignons ubiquitaires présents dans l'environnement. Elles surviennent essentiellement en cas d'immunodépression (hémopathies, transplantation d'organes solides ou de cellules souches hématopoïétiques, traitements immunosuppresseurs, diabète, etc.)⁽¹⁻⁴⁾. En France, les IFI à champignons filamenteux les plus fréquentes sont les aspergilloses invasives (1.8 cas/100 000 habitants/an) suivies des mucormycoses (0.12 cas/100 000 habitants/an)⁽⁵⁾.

La prévalence des IFI augmente depuis plusieurs années, en lien avec l'utilisation croissante des traitements immunosuppresseurs et l'augmentation de l'espérance de vie des patients immunodéprimés. Ainsi, l'incidence annuelle des infections à mucorales en France a doublé entre 1997 et 2010^(7,8) et celle de l'aspergillose pulmonaire invasive est en augmentation de 4.4% par an⁽⁵⁾.

Les IFI à champignons filamenteux peuvent toucher différents organes dont le système nerveux central. Dans le cas des mucormycoses, l'atteinte cérébrale est fréquente, rapportée dans 20 à 25% des cas selon les séries⁽¹⁰⁻¹²⁾ et jusqu'à 43% des cas dans les formes sinusiennes du patient diabétique⁽¹³⁾. Environ 5% des aspergilloses invasives se compliquent d'une atteinte cérébrale⁽¹⁴⁾.

Les IFI avec localisation cérébrale sont des infections sévères, associées à une morbi-mortalité élevée, sans amélioration du taux de survie sur les vingt dernières années^(5, 15). Dans le cadre des mucormycoses avec atteinte du système nerveux central, les séries de cas retrouvent une mortalité de 50 à 80%^(12, 16). Le taux de mortalité est similaire pour les aspergilloses cérébrales, de 54 à 69% selon les études^(1, 17).

Des complications cérébro-vasculaires secondaires aux IFI ont été rapportées, essentiellement dans le cadre des aspergilloses et mucormycoses cérébrales⁽¹⁸⁾, mais également dans le cas des coccidioïdomycoses⁽¹⁹⁾ et plus rarement des scedosporioses cérébrales^(20, 21). Leur fréquence est difficile à déterminer du fait de l'absence d'étude dédiée. La cohorte

française CEREALS, reprenant 119 cas d'aspergillose cérébrale entre 2006 et 2018, retrouve une prévalence de 36% d'atteintes macrovasculaires, 42% de microangiopathies, 9% d'atteintes du sinus caverneux et 4% de thrombophlébites cérébrales ⁽²²⁾. La série de Marzolf *et al.* reprenant 21 cas d'aspergilloses cérébrales rapporte une fréquence d'atteinte vasculaire de 24%, essentiellement à type d'anévrismes, dont 20% ont été responsables d'hémorragies méningées mortelles ⁽²³⁾. Concernant les mucormycoses cérébrales, la fréquence des atteintes vasculaires retrouvée dans plusieurs études est d'environ 30% ^(24, 25).

Les vascularites sont définies par la présence d'une inflammation avec ou sans nécrose de la paroi des vaisseaux. Le tropisme vasculaire d'*Aspergillus* est bien connu avec notamment un envahissement de la paroi endothéliale via la production d'élastase digérant la limitante élastique interne ⁽²⁶⁾. Cette atteinte pariétale est responsable de la formation d'anévrismes par fragilisation de la paroi et de micro-hémorragies. Les artères perforantes et corticales sont préférentiellement atteintes du fait de leur petit calibre expliquant la fréquence des lésions des noyaux gris centraux. Cet envahissement pariétal est également responsable de la formation de thrombus *in situ* au niveau des vaisseaux proximaux, rendant compte des manifestations ischémiques fréquemment étendues ⁽²⁷⁾.

Outre cet angiotropisme, les mucorales possèdent un effet prothrombogène et nécrosant favorisant la dissémination de l'infection et limitant l'efficacité de la réponse immunitaire ainsi que la diffusion des traitements antifongiques. Cette angio-invasivité favorise la pathogenèse en permettant de libérer l'hème contenu dans les globules rouges, rendant disponible du fer pour la croissance des champignons ⁽²⁸⁾.

Deux principaux mécanismes physiopathologiques de contamination fongique du système nerveux central puis d'atteinte vasculaire ont été identifiés ⁽²⁹⁾ :

- soit par envahissement direct de la paroi vasculaire en contiguïté avec un foyer infectieux rhino-sinusien provoquant nécrose pariétale et/ou thrombose endoluminale des vaisseaux proximaux (le plus souvent de la carotide interne dans sa portion intracrânienne ou du sinus caverneux) ;
- soit par dissémination hématogène à partir d'un foyer infectieux à distance (essentiellement pulmonaire) responsable d'atteintes vasculaires distales touchant la jonction substance grise/substance blanche et les artères perforantes.

L'étude de Marzolf *et al.* retrouve une prédominance d'atteinte sinusienne avec lésions cérébrales de contiguïté chez les patients immunocompétents tandis que les disséminations hématogènes avec lésions cérébrales multiples et distales surviennent préférentiellement chez les patients immunodéprimés, avec un pronostic plus défavorable ⁽²³⁾.

Il semble donc exister un lien entre le mode de dissémination et le type d'atteinte vasculaire observé.

La présentation clinique de ces atteintes vasculaires est non spécifique et peut comporter troubles de la conscience, céphalées, convulsions, signes de focalisation et/ou fièvre. Les différentes présentations radiologiques rapportées incluent des occlusions artérielles proximales, des hémorragies (hémorragie méningée, hématome intra-parenchymateux et micro-saignements ou « microbleeds »), des anévrysmes mycotiques, des dissections artérielles, des thromboses veineuses cérébrales et des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques ⁽³⁰⁻³⁶⁾.

Ces complications vasculaires sont de diagnostic difficile et souvent retardé du fait de l'absence de spécificité et de la variabilité de la présentation clinique, du caractère invasif des prélèvements à visée diagnostique et de l'absence de critères diagnostiques bien établis. Hors la rapidité de mise en place du traitement a une importance pronostique majeure dans ces pathologies grevées d'une morbi-mortalité élevée ^(22, 24, 37).

Les données de la littérature concernant ces atteintes sont rares et proviennent essentiellement de cas isolés rapportés ou de séries rétrospectives portant sur un petit nombre de patients ⁽³⁰⁻³⁶⁾. La physiopathologie de l'atteinte vasculaire, la présentation clinico-radiologique et la gestion des traitements spécifiques restent peu connues.

La prise en charge des IFI cérébrales hors atteinte vasculaire repose sur le traitement antifongique et lorsqu'ils sont possibles sur le traitement chirurgical et la gestion de l'immunosuppression. Malgré une morbi-mortalité très élevée, les modalités de prise en charge thérapeutique des vascularites cérébrales secondaires aux IFI ne font pas l'objet de recommandations spécifiques du fait du manque de données disponibles. Il existe par ailleurs des spécificités à prendre en compte selon l'agent fongique impliqué.

Les thérapeutiques utilisées dans le traitement des vascularites cérébrales d'origine inflammatoire reposent sur des traitements anti-inflammatoires (corticothérapie seule ou en association avec d'autres immunosuppresseurs), et sur des traitements adjuvants (statines, antiagrégants plaquettaires, anticoagulants, gestes endovasculaires) ^(38, 39). Alors que les

traitements anti-inflammatoires sont préconisés dans la prise en charge de certaines vascularites cérébrales infectieuses ^(18, 39), leur place reste à définir dans le cadre des vascularites fongiques. De même, l'utilisation des traitements à visée neurovasculaire n'est pas codifiée dans le cadre des IFI avec atteintes vasculaires cérébrales.

A partir d'une cohorte rétrospective nationale multicentrique de patients atteints d'infections fongiques invasives cérébrales à filamenteux (aspergilloses et mucormycoses), l'objectif de ce travail est de :

- i) décrire précisément la présentation clinique et radiologique des complications vasculaires cérébrales associées à ces IFI ;
- ii) d'en préciser le mécanisme physiopathologique ;
- iii) et de décrire l'utilisation des thérapeutiques anti-inflammatoires, endovasculaires et la gestion de l'anticoagulation.

Ce travail fait l'objet d'un article présenté dans ce manuscrit, article qui sera soumis prochainement à une revue scientifique avec comité de lecture.

II. Manuscrit pour soumission

Cerebral vasculitis due to aspergillosis and mucormycosis : a retrospective study

1. Abstract

The incidence of invasive fungal infections, especially aspergillosis and mucormycosis, has greatly increased. Cerebral localizations are severe conditions and can be complicated by vasculitis. Descriptive data about clinic-radiological presentation and guidelines for optimal management of vascular lesions associated with fungal CNS infections are still needed. We performed a multicentric retrospective study in France and included 41 patients with cerebral vasculitis due to invasive mold infections (aspergillosis and mucormycosis). We were able to characterize two different radiological patterns of vasculitis according to the presumed route of dissemination – contiguous or haematogenous – reflecting several differences in pathophysiology. Overall mortality at 6-week was very high in our study, especially for haematogenous infections. Concerning the therapeutic management, antifungal therapy is the mainstay of medical management and rapid infection control is essential to prevent and control these complications. We were not able to conclude on the efficacy of antithrombotic treatments. There does not seem to be any rationale for the use of anti-inflammatory drugs.

2. Introduction

In the last two decades, the incidence of invasive fungal infections (IFI) has greatly increased^(7,8), especially life threatening central nervous system (CNS) infections in immunocompromised hosts. Cerebral involvement occurs either during haematogenous spread or by direct extension from the juxta-cranial sites⁽²⁹⁾. *Aspergillus* and *Mucorales* are the most common cause of CNS filamentous fungal infections in immunocompromised hosts⁽⁵⁾. These fungi have an angioinvasive character and may be the cause of micro- and macrovascular cerebral vasculitis^(26,28). IFI cerebral vasculitis is a severe condition, with mortality of 50-80%, and its prognosis is directly linked to early diagnosis and appropriate treatment^(22,24,37). Descriptive data about clinical presentation, biological and radiological features, treatment, and outcomes of vascular lesions associated with fungal CNS infections mostly consist in case reports and small scale studies⁽³⁰⁻³⁶⁾.

Furthermore, guidelines are still needed for optimal management of this disease entity, especially for anticoagulant and anti-inflammatory therapy management.

We present here a case series of cerebral vasculitides due to invasive mold infections (aspergillosis and mucormycosis), with detailed description of clinico-radiological presentation, mechanism of vascular involvement and therapy management.

3. Methods

Type of study and data sources

We performed a retrospective study in France between January 2005 and December 2020. Patients with cerebral vascular involvement were identified from the CEREBRAL Aspergillosis Lesional Study (CEREALS) ⁽²²⁾, and from the French cohort of cerebral mucormycosis ⁽²⁵⁾. Cases were identified at each participating center, through physician notifications and cross-checking data with local microbiological databases. Clinical, biological and radiological data were recorded on a standardized case report form. All brain computed tomography (CT) and/or magnetic resonance imaging (MRI) scans performed before or after the diagnosis of cerebral involvement and available were centrally reviewed by two neuroradiologists (FB and ON or CP).

Patients and definitions

We included patients with proven or probable IFI, as defined by the 2019 updated EORTC/MSG criteria ⁽⁴⁰⁾, except consideration of Mucorales PCR. Proven cerebral IFI was defined either as :

- a) positive direct microscopic examination or culture from the cerebrospinal fluid (CSF),
- b) or positive direct microscopic examination or culture from brain tissue (obtained by needle aspiration or biopsy),
- c) or positive histopathology from brain tissue (obtained by needle aspiration or biopsy),
- d) or, for patients with a sinus infection, histological evidence of invasive mold infection associated with positive culture from a sinus biopsy and imaging showing a continuity of the infection from the sinus to the brain.

Probable IFI was defined as compatible focal brain lesions or meningeal enhancement on imaging associated either with :

- a) proven or probable invasive extracerebral IFI
- b) or with i) the detection of GM (≥ 1.0) in the CSF for aspergillosis or with ii) positive PCR in serum and/or CSF for aspergillosis and mucormycosis.

“At diagnosis” means at vascular complication diagnosis.

The presumed mechanism of cerebral vascular involvement was classified as haematogenous or contiguous based on radiological and clinical data. We defined contiguous infections as those occurring as a result of the extension to the brain of a previously paranasal or ear infection. All other cases were considered as consequences of haematogenous dissemination. Death was attributed to cerebral IFI if a life-threatening neurological event occurred just before death, with no other obvious cause and no other documented organ failure.

Biological definitions

Galactomannan antigen (GM) was considered “at diagnosis” when measured 15 days prior or after aspergillosis vasculitis diagnosis. It was considered positive above 1.0 in the sera and in the CSF (or 0.7 in the sera with GM in BAL fluid ≥ 0.8). β -D-glucan was considered positive when above 80 pg/mL in the sera or the CSF.

Neutropenia was defined as a neutrophil count below $1500/\text{mm}^3$ and thrombocytopenia defined as a platelet count below $150000/\text{mm}^3$.

Meningitis was defined as a CSF white blood cell count $\geq 5/\text{mm}^3$.

Hemostasis disorder was defined as a prothrombin time (PT) $< 70\%$ and/or activated Partial Thromboplastin Time (aPTT) ratio > 1.2 .

Imaging

The following imaging features were evaluated : type of dissemination (haematogenous vs. contiguous) according to lesion location, number, location and peripheral enhancement of abscesses, presence of ventriculitis, brain haematoma, ischemic lesions, lepto- and/or pachymeningitis (when post-contrast imaging was performed), presence and number of micro-bleeds (when T2* or susceptibility-weighted images were performed).

Arterial stenosis or occlusion, arterial aneurysm were searched for on CT-Angiography, Time of Flight MR or MR angiography (MRA), when available. Large vessels included left and right

internal carotid arteries, left and right vertebral arteries, basilar artery, A1 segment of anterior cerebral artery, M1 segment of middle cerebral artery and P1 segment of posterior cerebral artery. Medium vessels included distal branches of the middle cerebral artery, anterior communicating artery and posterior communicating artery. Small vessels included distal branches of the anterior cerebral artery, distal branches of the posterior cerebral artery, ophthalmic artery, thalamic artery, perforating arteries and cerebellar arteries.

On imaging, abscesses were defined as limited intra- or extra-axial lesions with or without peripheral enhancement (wall enhancement). Brain infarct was defined as focal high intensity area without contrast enhancement on Diffusion-Weighted Imaging when available and/or lesions involving arterial territory hypodense on CT or hyperintense on Fluid attenuated Inversion Recovery (FLAIR) MRI.

Border-zone infarcts were defined as ischemic lesions at the junction between two main arterial territories ; lacunar strokes as small infarcts (2–20 mm in diameter) in the deep cerebral white matter, basal ganglia, or pons, presumed to result from the occlusion of a single small perforating artery ; cortical strokes as ischemic lesions affecting the cerebral cortex ; and subcortical strokes as ischemic lesions of the white or the deep grey matter structures. Haemorrhagic lesions included microbleeds, subarachnoid haemorrhage and intraparenchymal haemorrhage.

Treatment definitions

The first day of treatment was defined as the first day on which the patient received a drug active against mold.

Antiplatelet drugs included low-dose aspirin and clopidogrel.

Anticoagulant therapy included anticoagulants used at therapeutic dose dose.

Statistical analysis

The primary outcome was 6-week mortality, with follow-up counted from the date of diagnosis of cerebral vasculitis.

Demography and clinical characteristics were presented with medians and interquartile range (IQR) or proportions as appropriate. Continuous outcomes were compared with unpaired Student t-test, Welch t-test or Mann-Whitney U-test according to data distribution. Discrete outcomes were compared with chi-squared or Fisher's exact test accordingly. We used the Kaplan-Meier method to estimate survival probabilities and their pointwise 95% confidence

intervals. The log-rank non-parametric test for comparison of survival distributions was used to compare survival differences between haematogenous and contiguous groups.

Statistical analysis were performed with the program R studio (version 4.2.2) and EasyMedStat (version 3.25). All tests were two-tailed, and p -values of 0.05 or less considered statistically significant.

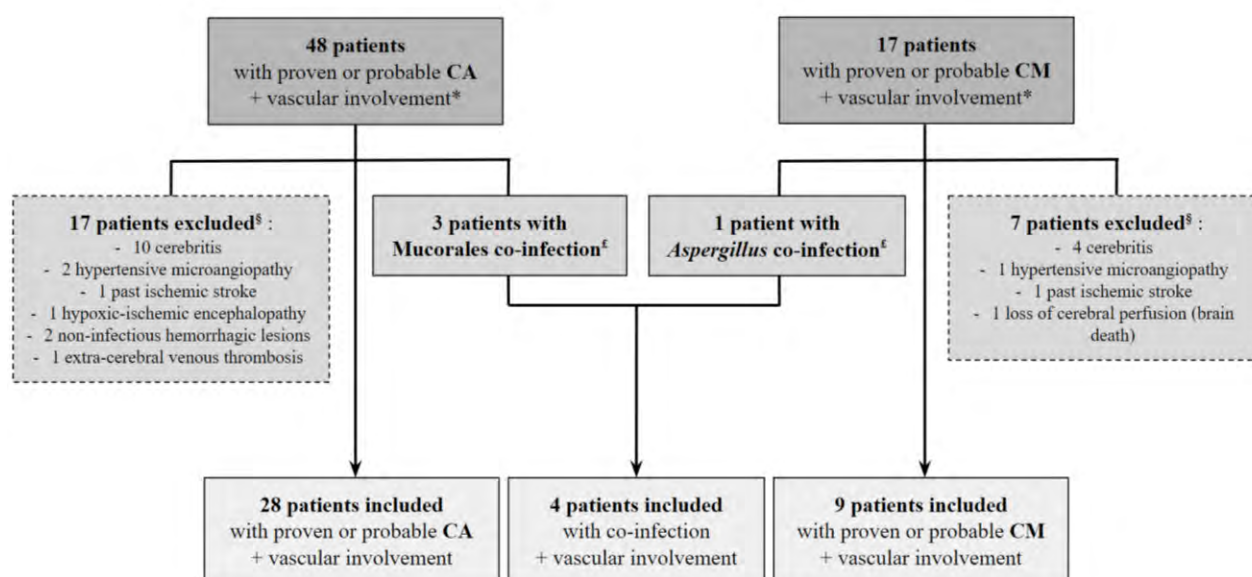
Ethical considerations

The study was approved by the institutional review board of Necker-Enfants Malades Hospital (2017-AS-13) and was declared to the “Commission Nationale de l’Informatique et des Libertés” in accordance with French law. All clinical data were recorded anonymously.

4. Results

Forty-eight patients with cerebral aspergillosis and vascular involvement were identified from the CEREBRAL Aspergillosis Lesional Study (CEREALS) ⁽²²⁾. Seventeen patients with mucormycosis and vascular involvement were identified from the French cohort of cerebral mucormycosis ⁽²⁵⁾. After imaging and clinical review, 17 patients with aspergillosis and 7 patients with mucormycosis were excluded due to the absence of evidence for IFI vasculitis (**fig. 1**), of whom 14 and 4 patients respectively had cerebritis confused with ischemic lesions (**fig. 6**).

Fig 1. Flow chart



* Patients with cerebral vascular involvement were identified from the CEREBRAL Aspergillosis Lesional Study (CEREALS)²² and the French cerebral mucormycosis study²⁵.

§ Patients were excluded if radiological and clinical review did not conclude vascular involvement.

£ Patients with proven or probable extra-neurological aspergillosis and mucormycosis co-infection and whose neurological lesions were not attributable to one or the other.

Abbreviations : CA : cerebral aspergillosis ; CM : cerebral mucormycosis.

Patients' characteristics

In total, 41 patients with cerebral vasculitis due to cerebral aspergillosis (28 patients, 11 proven, 17 probable), cerebral mucormycosis (9 patients, 6 proven, 3 probable) or aspergillosis and mucormycosis co-infections (4 patients, all probable) from 14 French hospitals were included in this study (**fig. 1**). The main baseline characteristics of patients are presented in **Table 1** and

Table 2. Sixty-one percent were male and the median age at diagnosis was 58 years [47-68]. One patient was a child.

The most common underlying diseases were haematologic malignancies (n=17; 41%), mostly at diagnosis or relapsed/refractory haematologic malignancies (n=15/17; 88%), followed by solid organ transplantation (n=12; 29%), diabetes (n=9; 22%) and auto-immune diseases (n=8; 20%). The most commonly immunosuppressive drugs were corticosteroids (59%), followed by mycophenolate mofetil (27%), tacrolimus (22%), rituximab (17%) and cyclosporine (10%). Patients with mucormycosis or aspergillosis and mucormycosis co-infection were more frequently affected by haematologic malignancies (89% and 75% respectively) than patients with aspergillosis (21%).

Twenty-six patients (63%) had cardiovascular risk factors, mostly hypertension (46%), diabetes (22%) and dyslipidaemia (17%). In the mucormycosis group, patients rarely had cardiovascular risk factors (n=2/9; 22%) including only one diabetic patient (11%).

Cerebral vasculitis occurred by presumed haematogenous dissemination in 23 (56%) patients (16 in cerebral aspergillosis, 4 in cerebral mucormycosis and 3 in cerebral co-infections) and by direct extension from a contiguous site in 18 (44%) patients (12 in cerebral aspergillosis, 5 in cerebral mucormycosis and 1 in cerebral co-infections). Contiguous infections were developed from the sinus in 17 patients (11 had sphenoid sinus involvement, 8 maxillary sinus, 4 frontal sinus and 3 ethmoid sinus) and from the ear in 1 patient.

Clinical presentation

The clinical findings at diagnosis of vascular complication are presented in **Table 1** and **Table 2**. Thirty patients (73%) were hospitalized in an intensive care unit at the time of diagnosis.

Fever was present in 49% of the patients. The main neurological symptoms reported were impaired consciousness (76%), cranial nerve palsy (49%), a focal sign such as motor deficit of the limb, aphasia or cerebellar syndrome (44%), headache (39%), seizure (7%), and signs of cerebral hypertension (5%). All patients had neurological symptoms and/or clinical signs at diagnosis, with only one patient having neurological symptom (headaches) with no objective clinical signs on neurological examination.

Headaches and cranial nerve palsies were more frequently found in contiguous infections (61% and 89% respectively) than in haematogenous disseminations (22% and 17% respectively). On

the other hand, impaired consciousness were mainly seen in the haematogenous group (91% of patients versus 56% of patients in the contiguity group).

The median time between onset of neurological symptoms and diagnosis of vascular involvement was 1 day [0-16]. The majority of patients had a concurrent (≤ 5 days) diagnosis of IFI and cerebral vasculitis (n=27; 66%).

Other diagnoses (n=14; 34%) occurred with a median delay of 26 days [17-53] since IFI diagnosis, mostly in case of treatment failure (n=12/14; 86%). Among them, 8 patients had aspergillosis (57%), 4 mucormycosis (29%) and 2 aspergillosis and mucormycosis co-infections (14%). Vascular complications occurring at a distance from cerebral IFI diagnosis were more frequently haemorrhagic lesions (57% versus 33% for concomitant lesions). This may be related to haemorrhagic transformations of pre-existing infectious lesions.

Extra-cerebral localizations, in particular sub-diaphragmatic, were frequent in the case of mucormycosis (44% of patients had kidney, liver, spleen and/or gastro-intestinal tract localization), concordant with disseminated mucormycosis. Two patients had endocarditis. One was a 55-year-old liver transplant patient who developed invasive pulmonary aspergillosis with mitral endocarditis and myocardial abscess. Cerebral lesions associated ischemic embolic strokes, haemorrhagic lesions and abscesses. He underwent heart surgery (resection of myocardial abscess without valve replacement), the samples of which identified *Aspergillus fumigatus*. The evolution was favorable after 1 year of antifungal treatment (including 2 months of dual therapy). The second patient, aged 49 and treated for newly diagnosed acute myeloid leukemia, was hospitalized in intensive care for multi-organ failure. A diagnosis of disseminated mucormycosis was made with mitral endocarditis and multiple ischemic strokes. The patient died after 1 month of hospitalization despite dual therapy with amphotericin B and isavuconazole.

Table 1. Clinical and biological characteristics of patients at diagnosis*, by pathogen

Variables	Total (n=41)	Aspergillosis (n=28)	Mucormycosis (n=9)	Co-infections (n=4)
Age (years) at diagnosis, median [IQR]	58 [47-68]	59 [46,3-73,5]	50 [34-57]	64 [60,3-67,5]
Women, n (%)	16/41 (39%)	11/28 (39%)	5/9 (56%)	0/4 (0%)
Main underlying conditions, n (%)				
* Hematologic malignancy [§]	17/41 (41%)	6/28 (21%)	8/9 (89%)	3/4 (75%)
- Acute myeloid leukemia	8/17 (47%)	4/6 (33%)	4/8 (50%)	0/3 (0%)
- Lymphoma	7/17 (41%)	2/6 (33%)	3/8 (38%)	2/3 (67%)
- Acute lymphoid leukemia	2/17 (12%)	0/6 (0%)	2/8 (25%)	0/3 (0%)
* Allo-HCST	5/41 (12%)	2/28 (7%)	3/9 (33%)	0/4 (0%)
* GVHd	3/41 (7%)	1/28 (4%)	2/9 (22%)	0/4 (0%)
* Solid organ transplant [□]	12/41 (29%)	11/28 (39%)	0/9 (0%)	1/4 (25%)
* Diabetes mellitus	9/41 (22%)	7/28 (25%)	1/9 (11%)	1/4 (25%)
* Auto-immune disease	8/41 (20%)	7/28 (25%)	1/9 (11%)	0/4 (0%)
* No underlying disease	4/41 (10%)	3/28 (11%)	1/9 (11%)	0/4 (0%)
CVDs risk factors ≥ 1, n (%)	26/41 (63%)	21/28 (75%)	2/9 (22%)	3/4 (75%)
Neutropenia at diagnosis, n (%)	15/41 (37%)	6/28 (21%)	6/9 (67%)	3/4 (75%)
Hemostasis disorders and/or thrombopenia at diagnosis, n (%)	24/41 (59%)	13/28 (46%)	8/9 (89%)	3/4 (75%)
Clinical signs, n (%)				
* Fever	20/41 (49%)	11/28 (39%)	7/9 (78%)	2/4 (50%)
* Headache	16/41 (39%)	12/28 (43%)	4/9 (44%)	0/4 (0%)
* Meningeal syndrome	7/41 (17%)	4/28 (14%)	3/9 (33%)	0/4 (0%)
* Intracranial hypertension	2/41 (5%)	2/28 (7%)	0/9 (0%)	0/4 (0%)
* Impaired consciousness	31/41 (76%)	20/28 (71%)	7/9 (78%)	4/4 (100%)
* Seizure	3/41 (7%)	2/28 (7%)	0/9 (0%)	1/4 (25%)
* Focal sign	18/41 (44%)	15/28 (54%)	2/9 (22%)	1/4 (25%)
* Cranial nerve palsy	20/41 (49%)	14/28 (50%)	5/9 (56%)	1/4 (25%)
* No neurological signs or symptoms	0/41 (0%)	0/28 (0%)	0/9 (0%)	0/4 (0%)
Median time between IFI diagnosis and vascular involvement (days) [IQR]	1 [0-16]	0 [0-11]	3 [1-16]	10 [3-17.5]
Route of dissemination, n(%)				
* Haematogenous dissemination	23/41 (56%)	16/28 (57%)	4/9 (44%)	3/4 (75%)
* Contiguous extension	18/41 (44%)	12/28 (43%)	5/9 (56%)	1/4 (25%)
Extra-cerebral localization of infection^{&}, n (%)				
* Lung	25/41 (61%)	16/28 (57%)	5/9 (56%)	4/4 (100%)
* Sinus	17/41 (41%)	11/28 (39%)	5/9 (56%)	1/4 (25%)
* Spleen	5/41 (12%)	1/28 (4%)	4/9 (44%)	0/4 (0%)
* Liver	5/41 (12%)	1/28 (4%)	4/9 (44%)	0/4 (0%)
* Kidney	7/41 (17%)	3/28 (11%)	3/9 (33%)	1/4 (25%)
* Skin	3/41 (7%)	0/28 (0%)	3/9 (33%)	0/4 (0%)
* Endocarditis	2/41 (5%)	1/28 (4%)	1/9 (11%)	0/4 (0%)
* Bone	1/41 (2%)	1/28 (4%)	0/9 (0%)	0/4 (0%)
* Thyroid	3/41 (7%)	2/28 (7%)	0/9 (0%)	1/4 (25%)
* Gastro-intestinal tract	4/41 (10%)	2/28 (7%)	2/9 (22%)	0/4 (0%)
* None	2/41 (5%)	2/28 (7%)	0/9 (0%)	0/4 (0%)
C-reactive protein level, median [IQR], mg/L (n=33)	96 [50-229]	59 [50-125]	300 [274-368]	226 [89-228]

Abbreviations: allo-HCST : allogeneic hematopoietic stem cell transplantation ; CVD : cardiovascular disease ; GVHd : graft versus host disease ; IFI : invasive fungal infection ; IQR : interquartile range.

* At diagnosis of vascular complication

§ Hematologic malignancies included acute leukemia (8 cases of myeloid leukemia and 2 of lymphoblastic leukemia), lymphoma (6 patients), and 4 other bone marrow disorders (one case of haemophagocytic syndrome and 3 of myelodysplastic syndrome).

□ Solid organ transplant included 6 kidney, 3 liver, 2 heart and 1 combined heart-liver transplant recipients.

& Extra-cerebral locations were defined either by positive organ biopsies or by autopsy.

Table 2. Clinical and biological characteristics of patients at diagnosis*, by route of dissemination

Variables	Total (n=41)	Haematogenous dissemination (n=23)	Contiguous extension (n=18)
Age (years) at diagnosis, median [IQR]	58 [47-68]	55 [44-61]	67 [54-76]
Women, n (%)	16/41 (39%)	7/23 (30%)	9/18 (50%)
Main underlying conditions, n (%)			
* Hematologic malignancy [§]	17/41 (41%)	8/23 (35%)	9/18 (50%)
- Acute myeloid leukemia	8/17 (47%)	4/8 (50%)	4/9 (44%)
- Lymphoma	7/17 (41%)	4/8 (50%)	3/9 (33%)
- Acute lymphoid leukemia	2/17 (12%)	1/8 (13%)	1/9 (11%)
* Allo-HCST	5/41 (12%)	1/23 (4%)	4/18 (22%)
* GVHd	3/41 (7%)	1/23 (4%)	2/18 (11%)
* Solid organ transplant [□]	12/41 (29%)	10/23 (43%)	2/18 (11%)
* Diabetes mellitus	9/41 (22%)	6/23 (26%)	3/18 (17%)
* Auto-immune disease	8/41 (20%)	6/23 (26%)	2/18 (11%)
* No underlying disease	4/41 (10%)	1/23 (4%)	3/18 (17%)
CVDs risk factors ≥ 1, n (%)	26/41 (63%)	11/23 (48%)	15/18 (83%)
Neutropenia at diagnosis, n (%)	15/41 (37%)	8/23 (35%)	7/18 (39%)
Hemostasis disorders and/or thrombopenia at diagnosis, n (%)	24/41 (59%)	15/23 (65%)	9/18 (50%)
Clinical signs, n (%)			
* Fever	20/41 (49%)	9/23 (39%)	11/18 (61%)
* Headache	16/41 (39%)	5/23 (22%)	11/18 (61%)
* Meningeal syndrome	7/41 (17%)	4/23 (17%)	3/18 (17%)
* Intracranial hypertension	2/41 (5%)	1/23 (4%)	1/18 (6%)
* Impaired consciousness	31/41 (76%)	21/23 (91%)	10/18 (56%)
* Seizure	3/41 (7%)	3/23 (13%)	0/18 (0%)
* Focal sign	18/41 (44%)	9/23 (39%)	9/18 (50%)
* Cranial nerve palsy	20/41 (49%)	4/23 (17%)	16/18 (89%)
* No neurological signs or symptoms	0/41 (0%)	0/23 (0%)	0/18 (0%)
Median time between IFI diagnosis and vascular involvement (days) [IQR]	1 [0-16]	4 [0-16]	0.5 [0-9]
Type of infection, n(%)			
* Aspergillosis	28/41 (68%)	16/23 (70%)	12/18 (67%)
* Mucormycosis	9/41 (22%)	4/23 (17%)	5/18 (28%)
* Aspergillosis and mucormycosis co-infection	4/41 (10%)	3/23 (13%)	1/18 (6%)
Extra-cerebral localization of infection^{&}, n (%)			
* Lung	25/41 (61%)	22/23 (96%)	3/18 (17%)
* Sinus	17/41 (41%)	1/23 (4%)	16/18 (89%)
* Spleen	5/41 (12%)	4/23 (17%)	1/18 (6%)

* Liver	5/41 (12%)	4/23 (17%)	1/18 (6%)
* Kidney	7/41 (17%)	7/23 (30%)	0/18 (0%)
* Skin	3/41 (7%)	3/23 (13%)	0/18 (0%)
* Endocarditis	2/41 (5%)	2/23 (9%)	0/18 (0%)
* Bone	1/41 (2%)	1/23 (4%)	0/18 (0%)
* Thyroid	3/41 (7%)	3/23 (13%)	0/18 (0%)
* Gastro-intestinal tract	4/41 (10%)	3/23 (13%)	1/18 (6%)
* None	2/41 (5%)	1/23 (4%)	1/18 (6%)
C-reactive protein level, median [IQR], mg/L (n=33)	96 [50-229]	137 [74-257]	54 [30-93]

Abbreviations: allo-HCST : allogeneic hematopoietic stem cell transplantation ; CVD : cardiovascular disease ; GVHD : graft versus host disease ; IFI : invasive fungal infection ; IQR : interquartile range.

* At diagnosis of vascular complication

§ Hematologic malignancies included acute leukemia (8 cases of myeloid leukemia and 2 of lymphoblastic leukemia), lymphoma (6 patients), and 4 other bone marrow disorders (one case of haemophagocytic syndrome and 3 of myelodysplastic syndrome).

▫ Solid organ transplant included 6 kidney, 3 liver, 2 heart and 1 combined heart-liver transplant recipients.

& Extra-cerebral locations were defined either by positive organ biopsies or by autopsy.

Fungal culture, biomarkers and cerebrospinal fluid characteristics

Considering all the samples analyzed (including extracerebral samples such as broncho-alveolar fluid and sinus biopsies), cultures were positive in 31 (76%) patients (**Table 3**). *Aspergillus fumigatus* was the most frequent isolated specie in case of aspergillosis (90% of isolates). *Rhizomucor* (75%) followed by *Rhizopus* (25%) and *Lichtheimia* (25%), were the main genera identified by PCR and/or culture in patients with mucormycosis or co-infections. In the sera, among patients with aspergillosis, 16/24 (67%) had a positive GM at diagnosis, 7/11 (64%) had a positive β -D-glucan, and 6/9 (67%) a positive *Aspergillus* PCR. Median index of positive GM and of β -D-glucan were 1.7 [1.3-5.0] and 250 pg/ml [199-456], respectively. For mucormycosis or co-infections, all of the 6 serum Mucorales PCR performed were positive. Twenty-two patients (54%) had a lumbar puncture at diagnosis. No direct mycological examination was positive and only 2 (9%) of the 22 CSF mycological cultures performed were positive. CSF analysis showed evidence of meningitis in 14/20 patients (70%), with a median CSF WBC count of 37/mm³ [15-715] and a predominance of neutrophils in 57% of the samples. CSF cellularity was higher in aspergillosis (193 WBC/mm³ [19-1050]) than in mucormycosis (6 WBC/mm³ [6-26]) and co-infections (16 WBC/mm³ [16-16]). Hypoglycorachia was observed in 5 patients (out of 15 lumbar punctures with available glycorachia, 33%). Among patients with aspergillosis, 6/7 (86%) had a positive CSF GM, 2/4 (50%) had a positive β -D-glucan and 6/8 (75%) a positive *Aspergillus* PCR.

Table 3. Fungal culture, biomarkers and cerebrospinal fluid characteristics

Variables	Total (n=41)	Aspergillosis (n=28)	Mucormycosis (n=9)	Co-infections (n=4)
Positive culture[§], n(%)	31/41 (76%)	21/28 (75%)	7/9 (78%)	3/4 (75%)
Site of positive culture, n(%)				
Cerebral biopsy/surgery	4/5 (80%)	3/4 (75%)	1/1 (100%)	ND
Sinus	9/14 (64%)	6/9 (67%)	3/5 (60%)	ND
Lung	15/17 (88%)	11/13 (85%)	4/4 (100%)	3/4 (75%)
Liver	2/2 (100%)	ND	2/2 (100%)	ND
Skin	2/2 (100%)	ND	2/2 (100%)	ND
Ear	1/1 (100%)	1/1 (100%)	ND	ND
Fungal identification[§], n(%)				
* <i>A. fumigatus</i>		19/21 (90%)	NA	2/4 (50%)
* <i>A. flavus</i>		1/21 (5%)	NA	0/4 (0%)
* <i>A. nidulans</i>		2/21 (10%)	NA	0/4 (0%)
* <i>Rhizopus sp.</i>		NA	2/8 (25%)	1/4 (25%)
<i>Rhizopus arrhizus</i>		NA	1/2 (50%)	0/1 (0%)
<i>Rhizopus microsporus</i>		NA	ND	1/1 (100%)
* <i>Rhizomucor sp.</i>		NA	3/8 (38%)	3/4 (75%)
<i>Rhizomucor pusillus</i>		NA	1/3 (33%)	1/3 (33%)
* <i>Mucor sp.</i>		NA	2/8 (25%)	0/4 (0%)
* <i>Lichtheimia sp.</i>		NA	1/8 (13%)	1/4 (25%)
<i>Lichtheimia corymbifera</i>		NA	1/1 (100%)	ND
Serum analysis				
Positive GM*, n(%)		16/24 (67%)	NA	3/4 (75%)
Median index of the positive GM [IQR]		1.7 [1.3-5.0]	NA	3.0 [1.9-3.7]
Positive β -D-glucan (> 80 pg/ml), n(%)		7/11 (64%)	NA	ND
Median index of the positive β -D-glucan [IQR]		250 [199-456]	NA	ND
Positive <i>Aspergillus</i> PCR, n(%)		6/9 (67%)	NA	1/1 (100%)
Positive <i>Mucorales</i> PCR, n(%)		NA	4/4 (100%)	2/2 (100%)
CSF analysis (22 lumbar punctures), n(%)				
Meningitis (WBC > 5/mm ³), n (%)	14/20 (70%)	10/13 (77%)	3/6 (50%)	1/1 (100%)
Median WBC count in cases of meningitis [IQR], WBC/mm ³	37 [15-715]	193 [19-1050]	6 [6-26]	16 [16-16]
Predominance of polynuclear neutrophils in cases of meningitis, n (%)	8/14 (57%)	7/10 (70%)	1/3 (33%)	0/1 (0%)
High CSF protein level (\geq 0.5 g/L), n (%)	13/15 (87%)	7/9 (78%)	5/5 (100%)	1/1 (100%)
Positive direct examination	0/22 (0%)	0/14 (0%)	0/6 (0%)	0/2 (0%)
Positive culture	2/22 (9%)	2/14 (14%)	0/6 (0%)	0/2 (0%)
Positive GM (> 1.0)		6/7 (86%)	NA	0/2 (0%)
Positive β -D-glucan (> 80 pg/ml)		2/4 (50%)	NA	ND
Positive <i>Aspergillus</i> PCR		6/8 (75%)	NA	0/1 (0%)
Positive <i>Mucorales</i> PCR		NA	ND	0/1 (0%)

Abbreviations: CSF : cerebrospinal fluid, GM : galactomannan antigen, IQR : interquartile range, NA : not applicable, ND : no data, PCR : polymerase chain reaction, WBC : white blood cell.

[§] including all positive cultures from cerebral biopsies/surgeries, cerebrospinal fluid, sinus biopsies, lung biopsies, bronchoalveolar fluid, skin and liver

[§] including identification from fungal cultures and from *Mucorales* PCR

* \geq 1.0 or \geq 0.7 with GM in BAL fluid \geq 0.8.

Histologic findings

Brain histopathologic analysis were available for 12 patients (9 autopsies and 3 brain biopsies) and revealed mycelial filaments in 10/12 (83%) samples. Examination of the large brain vessels revealed thrombosis in 5/12 (42%) cases, necrosis in 5/12 (42%) and transparietal mycelial filaments in 4/12 (33%).

Brain imaging characteristics

We were able to recover and analyze diagnostic cerebral imaging for all the 41 patients : 33 MRI and 33 CT-scan. Good quality imaging exploring the cerebral vessels was available for 20 patients. Radiological findings are displayed in **Tables 4 to 7**.

Direct vascular lesions were seen in 25 (61%) patients, mainly affecting large vessels (n=21/25; 84%). Vessel abnormalities consisted essentially of stenosis/occlusion (n=20/25; 80%) followed by aneurysm/dissection (n=7/25; 28%).

Arterial stenosis/occlusion most often affected the internal carotid artery (n=16/20; 80%, **Table 4**).

Aneurysms and dissections mainly affected the internal carotid artery (n=3/7; 43%) and the distal branches of the middle cerebral artery (n=4/7; 57%). They were only seen in the case of aspergillosis (alone or with mucormycosis co-infection).

Arterial stenoses/occlusions were associated with ischemic stroke in 70% of cases while aneurysms/dissections were associated with haemorrhagic lesions in 71% of cases.

Nine patients (22%) had cerebral venous sinus thrombosis mainly involving cavernous sinus (n=6/9; 67%). Most of them (n=8/9; 89%) had associated arterial stenosis or occlusion. In particular, the association of cavernous sinus thrombophlebitis and stenosis or occlusion of the internal carotid artery was found in 6 patients.

Considering the mode of dissemination, stenoses/occlusions were mainly encountered in cases of contiguity infections (75%, $p<0.001$) while aneurysms/dissections mainly complicated haematogenous infections (86%, $p=0.112$).

Table 4. Clinical and radiological characteristics associated with the main vessel abnormalities

Variables	Total (n=41)	Cerebral venous thrombosis (n=9)	Arterial stenosis/ occlusion (n=20)	Aneurysm/ dissection (n=7)
Main underlying conditions, n (%)				
* Hematologic malignancy	17/41 (41%)	3/9 (33%)	9/20 (45%)	1/7 (14%)
* Solid organ transplant	12/41 (29%)	1/9 (11%)	4/20 (20%)	2/7 (29%)
* Diabetes mellitus	9/41 (22%)	2/9 (22%)	3/20 (15%)	1/7 (14%)
* Auto-immune disease	8/41 (20%)	0/9 (0%)	1/20 (5%)	2/7 (29%)
* No underlying disease	4/41 (10%)	3/9 (33%)	3/20 (15%)	1/7 (14%)
CVDs risk factors ≥ 1, n (%)	26/41 (63%)	5/9 (55%)	13/20 (65%)	3/7 (43%)
Neutropenia at diagnosis, n (%)	15/41 (37%)	3/9 (33%)	6/20 (30%)	1/7 (14%)
Hemostasis disorders and/or thrombopenia at diagnosis, n (%)	24/41 (59%)	3/9 (33%)	9/20 (45%)	4/7 (57%)
Clinical signs, n (%)				
* Fever	20/41 (49%)	6/9 (67%)	11/20 (55%)	1/7 (14%)
* Headache	16/41 (39%)	5/9 (55%)	12/20 (60%)	2/7 (29%)
* Meningeal syndrome	7/41 (17%)	3/9 (33%)	5/20 (25%)	1/7 (14%)
* Intracranial hypertension	2/41 (5%)	0/9 (0%)	1/20 (5%)	1/7 (14%)
* Impaired consciousness	31/41 (76%)	4/9 (44%)	11/20 (55%)	5/7 (71%)
* Seizure	3/41 (7%)	0/9 (0%)	0/20 (0%)	1/7 (14%)
* Focal sign	18/41 (44%)	3/9 (33%)	10/20 (50%)	3/7 (43%)
* Cranial nerve palsy	20/41 (49%)	8/9 (89%)	16/20 (80%)	2/7 (29%)
* Ophthalmic signs	8/41 (20%)	4/9 (44%)	7/20 (35%)	1/7 (14%)
* No neurological signs or symptoms	0/41 (0%)	0/9 (0%)	0/9 (0%)	0/7 (0%)
Type of infection, n(%)				
* Aspergillosis	28/41 (68%)	5/9 (55%)	13/20 (65%)	6/7 (86%)
* Mucormycosis	9/41 (22%)	4/9 (44%)	5/20 (25%)	0/7 (0%)
* Aspergillosis and mucormycosis co-infection	4/41 (10%)	0/9 (0%)	2/20 (10%)	1/7 (14%)
Route of dissemination, n(%)				
* Haematogenous dissemination	23/41 (56%)	1/9 (11%)	5/20 (25%)	6/7 (86%)
* Contiguous extension	18/41 (44%)	8/9 (89%)	15/20 (75%)	1/7 (14%)
- Sphenoid sinus involvement	11/41 (27%)	3/8 (38%)	8/15 (53%)	1/1 (100%)
- Maxillary sinus involvement	8/41 (20%)	3/8 (38%)	5/15 (33%)	0/1 (0%)
- Frontal sinus involvement	4/41 (10%)	0/8 (0%)	1/15 (7%)	0/1 (0%)
- Ethmoid sinus involvement	3/41 (7%)	2/8 (25%)	3/15 (20%)	0/1 (0%)
- Ear involvement	1/41 (2%)	1/8 (13%)	1/15 (7%)	0/1 (0%)
Localization of vessel abnormality, n(%)				
* Cavernous sinus	-	6/9 (67%)	NA	NA
* Sigmoid sinus	-	2/9 (22%)	NA	NA
* Transverse sinus	-	1/9 (11%)	NA	NA
* Internal carotid arteries	-	NA	16/20 (80%)	3/7 (43%)
* Vertebrobasilar arteries	-	NA	3/20 (15%)	0/7 (0%)
* A1/M1/P1 segments	-	NA	3/20 (15%)	1/7 (14%)
* Distal branches of MCA	-	NA	1/20 (5%)	4/7 (57%)
* Distal branches of ACA/PCA	-	NA	0/20 (0%)	2/7 (29%)
* Perforating arteries	-	NA	0/20 (0%)	1/7 (14%)
* Cerebellar arteries	-	NA	0/20 (0%)	1/7 (14%)
Associated vessel abnormalities, n(%)				
* Cerebral venous thrombosis	-	NA	9/20 (45%)	0/7 (0%)
* Arterial stenosis/occlusion	-	8/9 (89%)	NA	1/7 (14%)
* Aneurysm/dissection	-	0/9 (0%)	1/20 (5%)	NA

Ischemic lesions, n(%)	27/41 (66%)	4/9 (44%)	14/20 (70%)	4/7 (57%)
* Cortical infarct	7/27 (26%)	1/4 (25%)	2/14 (14%)	1/4 (25%)
* Subcortical infarct	14/27 (52%)	1/4 (25%)	6/14 (43%)	3/4 (75%)
* Lacunar infarct	3/27 (11%)	0/4 (0%)	1/14 (7%)	0/4 (0%)
* Border-zone infarct	11/27 (41%)	3/4 (75%)	8/14 (57%)	0/4 (0%)
Haemorrhagic lesions, n(%)	16/41 (39%)	1/9 (11%)	0/20 (0%)	5/7 (71%)
* Intraparenchymal haemorrhage	13/16 (81%)	1/1 (100%)	-	5/5 (100%)
* Subarachnoid haemorrhage	6/16 (38%)	0/1 (0%)	-	2/5 (40%)
* Microbleeds	6/16 (38%)	0/1 (0%)	-	2/5 (40%)
Associated lesions, n(%)				
* Abscess	13/41 (32%)	1/9 (11%)	5/20 (25%)	6/7 (86%)
* Cerebritis	8/41 (20%)	3/9 (33%)	3/20 (15%)	1/7 (14%)
* Radiological meningitis	11/41 (27%)	6/9 (67%)	9/20 (45%)	0/7 (0%)
* Ventriculitis	2/41 (5%)	1/9 (11%)	2/20 (10%)	0/7 (0%)
* Radiological hypophysitis and/or optic chiasm lesion	3/41 (7%)	1/9 (11%)	3/20 (15%)	0/7 (0%)
Surgical treatment, n(%)				
* Neurosurgery	1/41 (2%)	1/9 (11%)	1/20 (5%)	0/7 (0%)
* Sinus/ear surgery	8/41 (20%)	5/9 (55%)	8/20 (40%)	0/7 (0%)
Antithrombotic and anti-inflammatory treatments, n(%)				
* Antiplatelet therapy	4/41 (10%)	1/9 (11%)	3/20 (15%)	1/7 (14%)
* Anticoagulant therapy (therapeutic dose)	3/41 (7%)	1/9 (11%)	3/20 (15%)	1/7 (14%)
* Endovascular embolization	2/41 (5%)	0/9 (0%)	2/20 (10%)	1/7 (14%)
* Corticotherapy	6/41 (15%)	2/9 (22%)	6/20 (30%)	0/7 (0%)
New vascular event, n(%)	16/41 (39%)	3/9 (33%)	8/20 (40%)	4/7 (57%)
* Ischemic stroke	13/16 (81%)	2/3 (67%)	7/8 (88%)	2/4 (50%)
* Haemorrhagic stroke	3/16 (19%)	1/3 (33%)	1/8 (13%)	2/4 (50%)
6-week mortality, n(%)	27/41 (66%)	3/9 (33%)	8/20 (40%)	5/7 (71%)

Abbreviations: A1 : A1 segment of anterior cerebral artery; ACA : anterior cerebral artery ; CVD : cardiovascular disease ; IQR : interquartile range ; M1 : M1 segment of middle cerebral artery; MCA : middle cerebral artery ; NA : not applicable ; P1 : P1 segment of posterior cerebral artery; PCA : posterior cerebral artery

Sixteen patients (39%) had strokes without detected vessel abnormality and 2 patients (5%) had vessel abnormalities without parenchymal involvement.

Ischemic lesions were seen in 27 patients (66%), mainly subcortical infarcts (n=14/27; 52%) and border-zone infarcts (n=11/27; 41%), and most frequently in the territory of the middle cerebral artery (n=18/27; 67%). Sixteen patients (39%) had haemorrhagic lesions of whom 81% were intraparenchymal haemorrhage (**Table 5**). Brain imaging at diagnosis found multiple strokes in 31 patients (79% of strokes).

Table 5. Clinical and radiological characteristics associated with strokes

Variables	Total (n=41)	Ischemic strokes (n=27)	Haemorrhagic strokes (n=16)
Main underlying conditions, n (%)			
* Hematologic malignancy	17/41 (41%)	10/27 (37%)	4/16 (25%)
* Solid organ transplant	12/41 (29%)	9/27 (33%)	6/16 (38%)
* Diabetes mellitus	9/41 (22%)	6/27 (22%)	5/16 (31%)
* Auto-immune disease	8/41 (20%)	5/27 (19%)	5/16 (31%)
* No underlying disease	4/41 (10%)	3/27 (11%)	1/16 (6%)
CVDs risk factors ≥ 1, n (%)	26/41 (63%)	19/27 (70%)	9/16 (56%)
Neutropenia at diagnosis, n (%)	15/41 (37%)	7/27 (26%)	6/16 (38%)
Hemostasis disorders or thrombopenia at diagnosis, n (%)	24/41 (59%)	15/27 (56%)	11/16 (69%)
Clinical signs, n (%)			
* Fever	20/41 (49%)	13/27 (48%)	6/16 (38%)
* Headache	16/41 (39%)	11/27 (41%)	3/16 (19%)
* Meningeal syndrome	7/41 (17%)	4/27 (15%)	2/16 (13%)
* Intracranial hypertension	2/41 (5%)	1/27 (4%)	1/16 (6%)
* Impaired consciousness	31/41 (76%)	21/27 (78%)	15/16 (94%)
* Seizure	3/41 (7%)	1/27 (4%)	3/16 (19%)
* Focal sign	18/41 (44%)	14/27 (52%)	6/16 (38%)
* Cranial nerve palsy	20/41 (49%)	14/27 (52%)	1/16 (6%)
Type of infection, n(%)			
* Aspergillosis	28/41 (68%)	19/27 (70%)	12/16 (75%)
* Mucormycosis	9/41 (22%)	6/27 (22%)	2/16 (13%)
* Aspergillosis and mucormycosis co-infection	4/41 (10%)	2/27 (7%)	2/16 (13%)
Route of dissemination, n(%)			
* Haematogenous dissemination	23/41 (56%)	14/27 (52%)	15/16 (94%)
* Contiguous extension	18/41 (44%)	13/27 (48%)	1/16 (6%)
- Sphenoid sinus involvement	11/41 (27%)	9/13 (69%)	1/1 (100%)
- Maxillary sinus involvement	8/41 (20%)	6/13 (46%)	1/1 (100%)
- Frontal sinus involvement	4/41 (10%)	3/13 (23%)	1/1 (100%)
- Ethmoid sinus involvement	3/41 (7%)	3/13 (23%)	1/1 (100%)
- Ear involvement	1/41 (2%)	1/13 (8%)	0/1 (0%)
Associated vessel abnormalities, n(%)			
* Cerebral venous thrombosis	9/41 (22%)	4/27 (15%)	1/16 (6%)
* Arterial stenosis/occlusion	20/41 (49%)	14/27 (52%)	0/16 (0%)
* Aneurysm/dissection	7/41 (17%)	3/27 (11%)	5/16 (31%)
Associated lesions, n(%)			
* Abscess	13/41 (32%)	7/27 (26%)	8/16 (50%)
* Cerebritis	8/41 (20%)	3/27 (11%)	4/16 (25%)
* Radiological meningitis	11/41 (27%)	8/27 (30%)	0/16 (0%)
* Ventriculitis	2/41 (5%)	2/27 (7%)	0/16 (0%)
* Radiological hypophysitis and/or optic chiasm lesion	3/41 (7%)	3/27 (11%)	0/16 (0%)
Antithrombotic and anti-inflammatory treatments, n(%)			
* Antiplatelet therapy	4/41 (10%)	4/27 (15%)	1/16 (6%)
* Anticoagulant therapy (therapeutic dose)	3/41 (7%)	2/27 (7%)	0/16 (0%)
* Endovascular embolization	2/41 (5%)	2/27 (7%)	0/16 (0%)
* Corticotherapy	6/41 (15%)	5/27 (19%)	0/16 (0%)
New vascular event, n(%)	16/41 (39%)	14/27 (52%)	5/16 (31%)
* Ischemic stroke	13/16 (81%)	12/14 (86%)	3/5 (60%)
* Haemorrhagic stroke	3/16 (19%)	2/14 (14%)	2/5 (40%)
6-week mortality, n(%)	27/41 (66%)	18/27 (67%)	14/16 (88%)

Abbreviations: CVD : cardiovascular disease ; IQR : interquartile range

Two patterns of radiological lesions were associated with route of dissemination to the brain (**fig. 2 and 3**).

Large vessel disease, mostly occlusions and stenosis, was more frequently detected in cases of contiguous infection ($p<0.001$), mainly as the consequence of skull base involvement, whereas small vessel disease was only seen in haematogenous dissemination. Vessel abnormalities were more frequent in case of contiguous infection ($n=15/18$; 83%) than in haematogenous dissemination ($n=10/23$; 43%, $p=0.012$). This may be due to a high frequency of large vessel involvement in sinus infections ($n=15/18$; 83%), more easily visualized on brain imaging (**Table 6**).

Ischemic lesions and cerebral venous sinus thrombosis were more often observed in contiguous infections (78% and 44% of patients respectively) than in haematogenous infections (57% and 4% respectively, $p=0.196$ for ischemic lesions, $p=0.005$ for cerebral venous sinus thrombosis). In particular, border-zone infarcts were more frequently encountered in the contiguous infection group (57%) than in the haematogenous dissemination group (23%, $p=0.036$).

Conversely, patients with haematogenous spread had more haemorrhagic lesions (65% of patients) than those with contiguity infections (6%, $p<0.001$).

Abscesses were mostly seen in the haematogenous dissemination group ($n=11/13$; 85% of abscesses, $p=0.018$) while all meningeal enhancement and pituitary and optic chiasm lesions were observed in the contiguous infection group, often in continuity with the involved sinus.

Imaging abnormalities varied mainly according to route of dissemination but little according to the pathogen (**Table 7**), except more frequent haemorrhagic lesions in case of aspergillosis (43% vs 22% in mucormycosis, $p=0.53$) and more frequent cerebral venous sinus thrombosis in mucormycosis than aspergillosis (44% and 18% respectively, $p=0.183$). Abscesses were only seen in aspergillosis and co-infections whereas cerebritis were mostly observed in mucormycosis and co-infections (50% and 44% of cerebritis respectively, $p=0.023$).

One patient had a diagnostic angiography finding multiple aneurysms in the anterior and in the posterior circulation.

Table 6. Radiological characteristics, by route of dissemination

Variables	Total (n=41)	Haematogenous dissemination (n=23)	Contiguous extension (n=18)	p-value
Imaging available for analysis, n(%) :				
CT-scan	33/41 (80%)	19/23 (83%)	14/18 (78%)	
MRI	33/41 (80%)	16/23 (70%)	17/18 (94%)	
Vascular imaging [§]	20/41 (49%)	8/23 (35%)	12/18 (67%)	
Cerebral angiography	2/41 (5%)	1/23 (4%)	1/18 (6%)	
Large vessel abnormalities^μ, n(%)	21/41 (51%)	6/23 (26%)	15/18 (83%)	<0,001
Medium vessel abnormalities[£], n(%)	5/41 (12%)	5/23 (22%)	0/18 (0%)	0,056
Small vessel abnormalities[°], n(%)	2/41 (5%)	2/23 (9%)	0/18 (0%)	0,495
Vessel abnormalities, n(%)	25/41 (61%)	10/23 (43%)	15/18 (83%)	0.012
Stenosis/occlusion	20/25 (80%)	5/10 (50%)	15/15 (100%)	<0.001
Aneurysm/dissection	7/25 (28%)	6/10 (60%)	1/15 (7%)	0.112
Wall thickening	1/25 (4%)	0/10 (0%)	1/15 (7%)	0.439
Vessel wall contrast enhancement	1/25 (4%)	0/10 (0%)	1/15 (7%)	0.439
Ischemic lesions, n(%)	27/41 (66%)	13/23 (57%)	14/18 (78%)	0.196
Cortical infarct	7/27 (26%)	3/13 (23%)	2/14 (14%)	0.438
Subcortical infarct	14/27 (52%)	6/13 (46%)	6/14 (43%)	>0.999
Lacunar infarct	3/27 (11%)	1/13 (8%)	2/14 (14%)	0.573
Border-zone infarct	11/27 (41%)	3/13 (23%)	8/14 (57%)	0.036
Haemorrhagic lesions, n(%)	16/41 (39%)	15/23 (65%)	1/18 (6%)	<0.001
Intraparenchymal haemorrhage	13/16 (81%)	12/15 (80%)	1/1 (100%)	0.002
Subarachnoid haemorrhage	6/16 (38%)	5/15 (33%)	1/1 (100%)	0.205
Microbleeds	6/16 (38%)	6/15 (40%)	0/1 (0%)	0.027
Cerebral Venous Sinus Thrombosis, n(%)	9/41 (22%)	1/23 (4%)	8/18 (44%)	0.005
Cavernous sinus	6/9 (67%)	0/1 (0%)	6/8 (75%)	
Sigmoid sinus	2/9 (22%)	0/1 (0%)	2/8 (25%)	
Transverse sinus	1/9 (11%)	1/1 (100%)	0/8 (0%)	
Associated lesions, n(%)				
Abscess	13/41 (32%)	11/23 (48%)	2/18 (11%)	0.018
Cerebritis	8/41 (20%)	5/23 (22%)	3/18 (17%)	>0.999
Radiological meningitis	11/41 (27%)	0/23 (0%)	11/18 (61%)	<0.001
Ventriculitis	2/41 (5%)	1/23 (4%)	1/18 (6%)	>0.999
Radiological hypophysitis and/or optic chiasm lesion	3/41 (7%)	0/23 (0%)	3/18 (17%)	0.187

Abbreviations: CT-scan : computed tomography scan, MRI : magnetic resonance imaging,

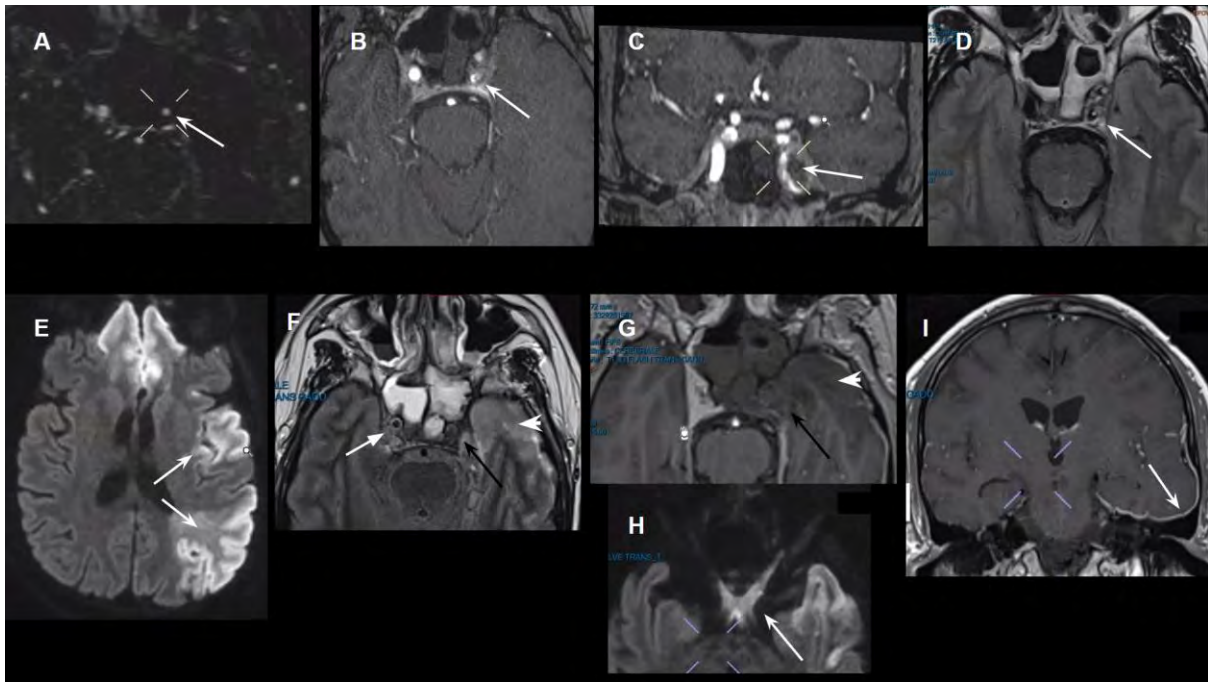
[§] including CT angiography (CTA), MR angiography (MRA), and catheter angiography.

^μ Large vessels included left and right internal carotid, left and right vertebral arteries, basilar artery, A1 segment of anterior cerebral artery, M1 segment of middle cerebral artery and P1 segment of posterior cerebral artery.

[£] Medium vessels included distal branches of the middle cerebral artery, anterior communicating artery and posterior communicating artery.

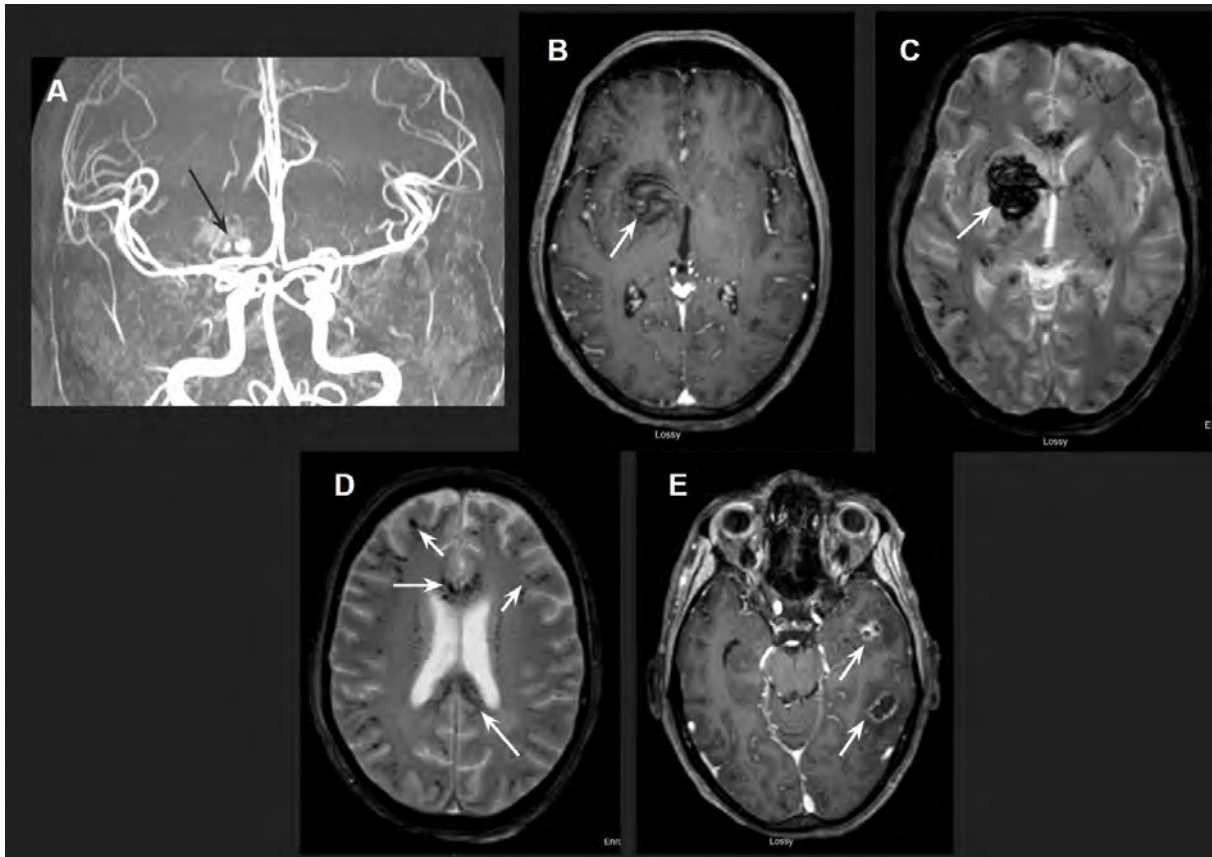
[°] Small vessels included distal branches of the anterior cerebral artery, distal branches of the posterior cerebral artery, ophthalmic artery, thalamic artery, perforating arteries and cerebellar arteries.

Fig 2. CNS imaging of mucormycosis vasculitis following contiguous extension.



Brain MRI showed left internal carotid artery stenosis (A-D), adjacent to the ethmoid sinus. The following day : occlusion of the left internal carotid artery and contralateral stenosis, with haemodynamic strokes related on axial diffusion-weighted MRI (E). Contiguous spread from sinus with left temporal encephalitis (F-G, arrowhead), involvement of the right lateral wall of the cavernous sinus (F-G, black arrow) and of the optic chiasm (H) and contact pachymeningitis (I).

Fig 3. CNS imaging of aspergillosis vasculitis following hematogenous spread.



Coronal time-of-flight (TOF) MR angiography showed saccular aneurysm of the lenticulostriate artery (A) within a deep hematoma of the right lenticular nucleus with slight mass effect on the midline (B-C). Axial gradient-echo T2*-weighted image showed multiple punctiform or linear subcortical microbleeds predominating in the superficial white matter and subcortical U-fibers (D). Presence of two necrotic left temporal abscesses with peripheral enhancement on axial T1 post-gadolinium MRI (E).

Table 7. Radiological characteristics, by pathogen

Variables	Total (n=41)	Aspergillosis (n=28)	Mucormycosis (n=9)	Co-infections (n=4)	p-value
Imaging available for analysis, n(%)					
CT-scan	33/41 (80%)	21/28 (75%)	9/9 (100%)	3/4 (75%)	
MRI	33/41 (80%)	22/28 (79%)	8/9 (89%)	3/4 (75%)	
Vascular imaging [§]	20/41 (49%)	12/28 (43%)	5/9 (56%)	3/4 (75%)	
Cerebral angiography	2/41 (5%)	2/28 (7%)	0/9 (0%)	0/4 (0%)	
Large vessel abnormalities^μ, n(%)	21/41 (51%)	14/28 (50%)	5/9 (56%)	2/4 (50%)	>0.999
Medium vessel abnormalities[£], n(%)	5/41 (12%)	3/28 (11%)	0/9 (0%)	2/4 (50%)	0.057
Small vessel abnormalities[°], n(%)	2/41 (5%)	2/28 (7%)	0/9 (0%)	0/4 (0%)	>0.999
Vessel abnormalities, n(%)	25/41 (61%)	18/28 (64%)	5/9 (56%)	2/4 (50%)	0.691
Stenosis/occlusion	20/25 (80%)	13/18 (72%)	5/5 (100%)	2/2 (100%)	0.887
Aneurysm/dissection	7/25 (28%)	6/18 (33%)	0/5 (0%)	1/2 (50%)	0.327
Wall thickening	1/25 (4%)	0/18 (0%)	1/5 (20%)	0/2 (0%)	0.317
Vessel wall contrast enhancement	1/25 (4%)	0/18 (0%)	1/5 (20%)	0/2 (0%)	0.317
Ischemic lesions, n(%)	27/41 (66%)	19/28 (68%)	6/9 (67%)	2/4 (50%)	0.875
Cortical infarct	7/27 (26%)	4/19 (21%)	3/6 (50%)	0/2 (0%)	0.403
Subcortical infarct	14/27 (52%)	9/19 (47%)	3/6 (50%)	2/2 (100%)	>0.999
Lacunar infarct	3/27 (11%)	2/19 (11%)	1/6 (16%)	0/2 (0%)	> 0.999
Border-zone infarct	11/27 (41%)	6/19 (32%)	4/6 (67%)	1/2 (50%)	0.411
Haemorrhagic lesions, n(%)	16/41 (39%)	12/28 (43%)	2/9 (22%)	2/4 (25%)	0.53
Intraparenchymal haemorrhage	13/16 (81%)	11/12 (92%)	1/2 (50%)	1/2 (50%)	0.336
Subarachnoid haemorrhage	6/16 (38%)	4/12 (33%)	1/2 (50%)	1/2 (50%)	0.803
Microbleeds	6/16 (38%)	4/12 (33%)	1/2 (50%)	1/2 (50%)	0.803
Cerebral Venous Sinus Thrombosis, n(%)	9/41 (22%)	5/28 (18%)	4/9 (44%)	0/2 (0%)	0.183
Cavernous sinus	6/9 (67%)	3/5 (60%)	3/4 (75%)	-	
Sigmoid sinus	2/9 (22%)	2/5 (40%)	0/4 (0%)	-	
Transverse sinus	1/9 (11%)	0/5 (0%)	1/4 (25%)	-	
Associated lesions, n(%)					
Abscess	13/41 (32%)	12/28 (43%)	0/9 (0%)	1/4 (25%)	0.033
Cerebritis	8/41 (20%)	2/28 (7%)	4/9 (44%)	2/4 (50%)	0.023
Radiological meningitis	11/41 (27%)	7/28 (25%)	3/9 (33%)	1/4 (25%)	0.858
Ventriculitis	2/41 (5%)	2/28 (7%)	0/9 (0%)	0/4 (0%)	>0.999
Radiological hypophysitis and/or optic chiasm lesion	3/41 (7%)	2/28 (7%)	1/9 (11%)	0/4 (0%)	0.539

Abbreviations: CT-scan : computed tomography scan, MRI : magnetic resonance imaging,

[§] including CT angiography (CTA), MR angiography (MRA), and catheter angiography.

^μ Large vessels included left and right internal carotid, left and right vertebral arteries, basilar artery, A1 segment of anterior cerebral artery, M1 segment of middle cerebral artery and P1 segment of posterior cerebral artery.

[£] Medium vessels included distal branches of the middle cerebral artery, anterior communicating artery and posterior communicating artery.

[°] Small vessels included distal branches of the anterior cerebral artery, distal branches of the posterior cerebral artery, ophthalmic artery, thalamic artery, perforating arteries and cerebellar arteries.

Treatment

Details regarding the first-line treatments are displayed in **Table 8** and **Table 9**. In total, 39 patients (95%) received antifungal agents, consisting in 67% of cases of monotherapy and 33% of cases of dual therapy. Dual therapy was more frequently used in mucormycosis (44%) and co-infections (50%) than in aspergillosis (25%).

For aspergillosis and co-infections, 25 patients (78%, 21 aspergillosis and 4 co-infections) received a voriconazole-based first line therapy, either alone (n = 18) or in combination with liposomal amphotericin B (n = 4) or echinocandins (n = 3). All patients with mucormycosis received liposomal amphotericin B, either alone (n = 7) or in combination with echinocandins (n = 1) or posaconazole (n = 1). Among patients with aspergillosis and mucormycosis co-infections, no patient received liposomal amphotericin B as first line therapy (only one patient received liposomal amphotericin B after 8 days of treatment).

Eight patients (20%) underwent surgery with only one patient who underwent neurosurgery (temporal lobectomy of aspergillus abscess occurring under antifungal).

Reduction in immunosuppressive therapy was achieved in 13 patients (12 with aspergillosis and 1 with mucormycosis).

Table 8. Treatment and outcome by route of dissemination

Variables	Total (n=41)	Haematogenous dissemination (n=23)	Contiguous extension (n=18)	p-value
Antifungal treatment				
Monotherapy, n(%)	26/41 (63%)	14/23 (61%)	12/18 (67%)	
Dual therapy, n(%)	13/41 (32%)	8/23 (35%)	5/18 (28%)	
Median treatment duration (days) [IQR], n=9*	410 [334-520]	352 [280-424]	410 [344-547]	
Surgical treatment, n(%)				
Neurosurgery	8/41 (20%)	0/23 (0%)	8/18 (44%)	
Sinus surgery	1/8 (13%)	-	1/8 (13%)	
Sinus surgery	8/8 (100%)	-	8/8 (100%)	
Antithrombotic and anti-inflammatory treatments, n(%)				
Antiplatelet therapy	4/41 (10%)	1/23 (4%)	3/18 (17%)	0.303
Anticoagulant therapy (therapeutic dose)	3/41 (7%)	0/23 (0%)	3/18 (17%)	0.077
Endovascular embolization	2/41 (5%)	0/23 (0%)	2/18 (11%)	0.187
Corticotherapy	6/41 (15%)	2/23 (9%)	4/18 (22%)	0.377
New vascular event, n(%)	16/41 (39%)	7/23 (30%)	9/18 (50%)	0.334
6-week mortality, n(%)	27/41 (66%)	20/23 (87%)	7/18 (39%)	0.002
Death related to cerebral IFI, n(%)	20/27 (74%)	15/20 (75%)	5/7 (71%)	
Post-mortem diagnosis, n(%)	4/27 (15%)	3/20 (15%)	1/7 (14%)	

Abbreviations : IFI : invasive fungal infection ; IQR : interquartile range.

* in patients who survived ; end of treatment was censored to last follow up.

Table 9. Treatment and outcome by pathogen

Variables	Total (n=41)	Aspergillosis (n=28)	Mucormycosis (n=9)	Co-infections (n=4)	p-value
Antifungal treatment					
Monotherapy, n(%)	26/41 (63%)	19/28 (68%)	5/9 (56%)	2/4 (50%)	
Dual therapy, n(%)	13/41 (32%)	7/28 (25%)	4/9 (44%)	2/4 (50%)	
Median treatment duration (days) [IQR], n=9*	410 [334-520]	382 [309-502]	574 [574-574]	-	
Surgical treatment, n(%)					
Neurosurgery	8/41 (20%)	6/28 (21%)	2/9 (22%)	0/4 (0%)	
Sinus surgery	1/8 (13%)	1/6 (17%)	0/2 (0%)	-	
	8/8 (100%)	6/6 (100%)	2/2 (100%)	-	
Antithrombotic and anti-inflammatory treatments, n(%)					
Antiplatelet therapy	4/41 (10%)	4/28 (25%)	0/9 (0%)	0/4 (0%)	0.709
Anticoagulant therapy (therapeutic dose)	3/41 (7%)	3/28 (11%)	0/9 (0%)	0/4 (0%)	0.681
Endovascular embolization	2/41 (5%)	2/28 (7%)	0/9 (0%)	0/4 (0%)	>0.999
Corticotherapy	6/41 (15%)	5/28 (18%)	0/9 (0%)	1/4 (25%)	0.371
New vascular event, n(%)	16/41 (39%)	12/28 (43%)	2/9 (22%)	2/4 (50%)	0.53
6-week mortality, n(%)	27/41 (66%)	17/28 (61%)	6/9 (67%)	4/4 (100%)	0.442
Death related to cerebral IFI, n(%)	20/27 (74%)	12/17 (71%)	5/6 (83%)	3/4 (75%)	
Post-mortem diagnosis, n(%)	4/27 (15%)	3/17 (18%)	1/6 (17%)	0/4 (0%)	

Abbreviations : IFI : invasive fungal infection ; IQR : interquartile range.

* in patients who survived ; end of treatment was censored to last follow up.

Antithrombotic and anti-inflammatory treatments were rarely introduced : 4 patients received antiplatelet therapy, 3 received anticoagulant therapy at therapeutic dose and 6 received corticosteroids.

To note, among these treatments, one antiplatelet therapy and two anticoagulant therapies were introduced for cardiovascular indication concomitant to vasculitis diagnosis (< 1 week after vasculitis diagnosis).

Only one patient (11%) with cerebral venous thrombosis received anticoagulant therapy. Platelet antiaggregation was introduced in three patients (15%) with arterial stenosis/occlusion (**Table 4**).

Among the 4 patients who received platelet antiaggregation, 2 presented an ischemic recurrence and 2 had bleeding complications. Regarding the 3 anticoagulant treatments introduced, there were no bleeding complications and only 1 recurrence of ischemic stroke.

Concerning patients already under treatment for vascular purposes, 9 patients were on platelet antiaggregation (6 had ischemic and 5 haemorrhagic strokes at diagnosis) and 5 received anticoagulant therapy at therapeutic dose (4 had ischemic and 2 haemorrhagic strokes at

diagnosis) before vasculitis diagnosis. Antiplatelet treatments were continued in 8 patients, of whom 2 presented ischemic recurrences and none had bleeding complications. Anticoagulant treatments were continued in 2 patients, without bleeding complications and with new ischemic events in one patient.

Three previous anticoagulant and one previous antiaggregant treatments were discontinued due to haemorrhagic brain lesions or brain lesions at risk of bleeding, among which one patient presented an ischemic recurrence and none presented a new haemorrhagic manifestation.

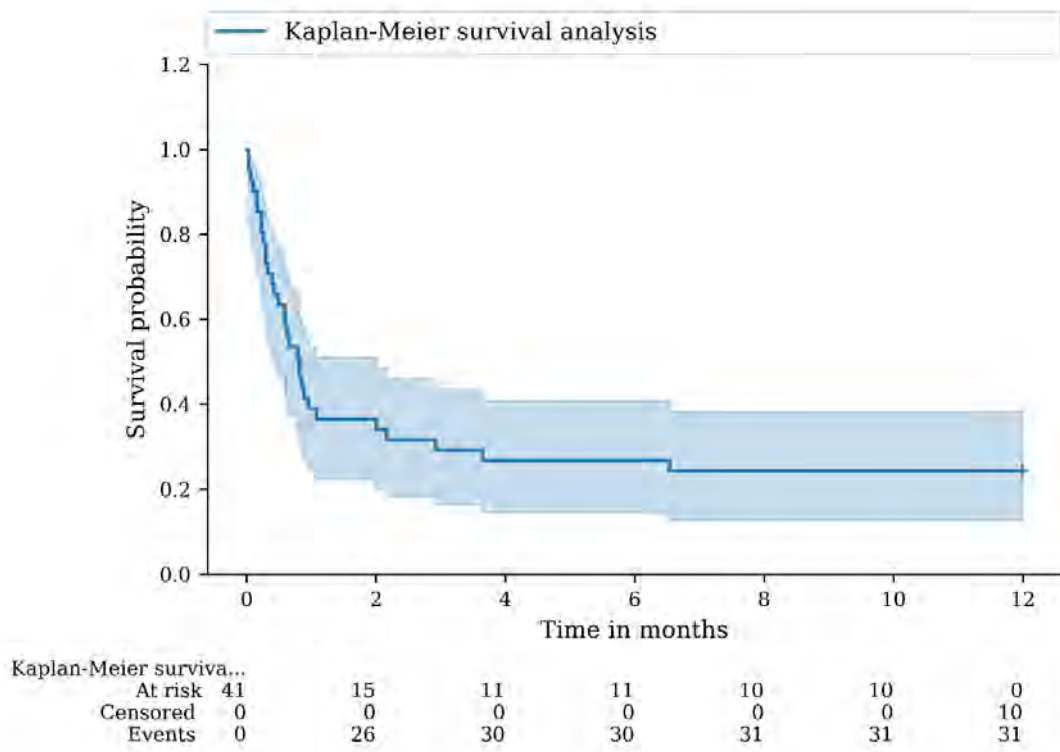
Regarding corticotherapy, one was introduced for a concomitant flare-up of autoimmune disease, one in the context of lymphoma, and four were started in the context of an erroneous diagnosis of inflammatory vasculitis. Three patients received corticosteroid boluses for 3 to 5 days and 3 patients received 0.5 to 2 mg/kg/day prednisone equivalent between 5 and 13 days. Among these patients, ischemic strokes were diagnosed under corticosteroid therapy in 3 patients and one patient developed mycotic aneurysms, secondarily complicated by intraparenchymal haemorrhage. Five patients died among the 6 who received corticosteroid therapy.

Two patients underwent endovascular embolization, one for thrombosis of a carotid artery aneurysm and the other for carotid artery dissection whose embolization was complicated by ischemic events. No patient had thrombectomy, thrombolysis or hyperbaric oxygen therapy.

Outcome

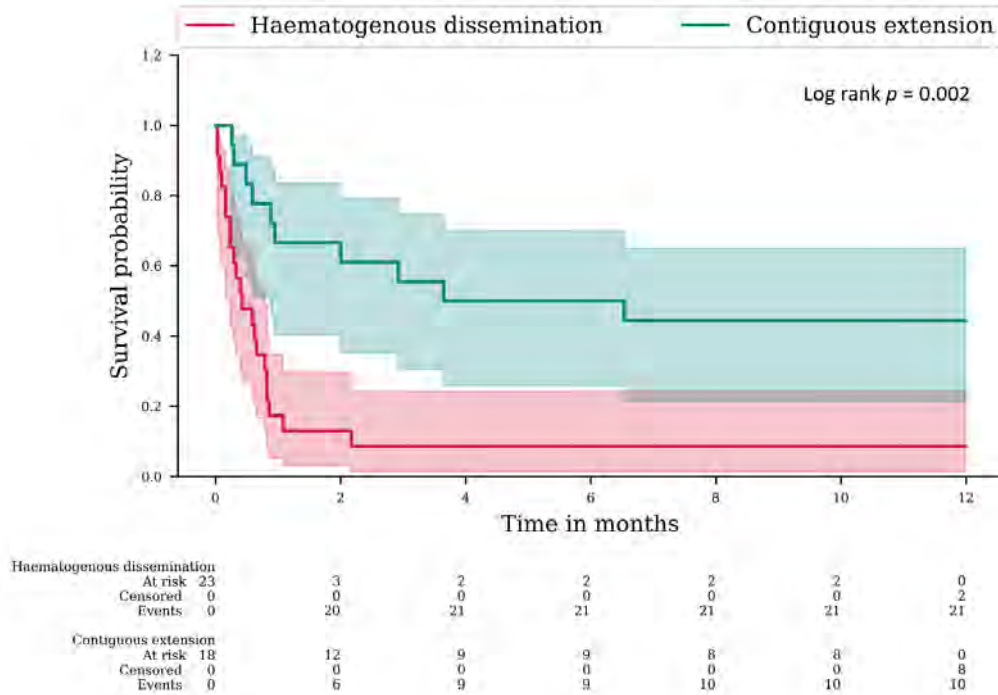
Mortality was 66% at 6 week (W6) and 76% at 3 months (**fig. 4**). W6 mortality varied according to the route of dissemination (87% vs 39% at W6 in the haematogenous and contiguous groups respectively, $p=0.002$, **fig. 5**) but little according to the pathogen except for co-infections with a mortality of 100% at W6 (**Table 9**). Four diagnoses (15%) were made post-mortem.

Fig 4. Overall mortality.



Kaplan–Meier survival curve with 95% confidence interval is shown. At 6-week, the overall survival was 34.9% (95% CI: 21.4-50.6).

Fig 5. Survival curves according to the route of dissemination (log-rank test according to Kaplan–Meier analysis).



At 6-week, survival rate was 13.4% (95% CI: 3.4-30.9) for haematogenous group and 61.1% (95% CI: 35.3-79.2) for contiguous group. There was a difference between survival at this time point between the 2 groups ($p=0.002$).

Sixteen patients (39%) experienced new vascular events diagnosed on brain imaging, with a median delay of 16 days [10-30] between first and second vascular event. These recurrences were mostly ischemic events (n=13/16; 81%) and mainly occurred in patients who had already had ischemic strokes (n=11/13; 85%). On the other hand, haemorrhagic transformations of these strokes were rare (n=2/13; 15%). New vascular events occurred more frequently in case of vessel abnormalities (n=11/16; 69%, including 8 arterial stenosis/occlusion and 3 aneurysms). W6 mortality was 56% and 5 patients had ≥ 2 vascular recurrences.

5. Discussion

This nationwide retrospective study provides new insights into the clinical, mycological, and radiological features of IFI associated cerebral vasculitides. We were able to characterize two different patterns of vasculitis according to the presumed route of dissemination, reflecting several differences in pathophysiology.

Cerebral vasculitides following haematogenous dissemination mainly affected small and medium-vessels, often with arterial aneurysms and/or dissections. Haemorrhagic lesions (intraparenchymal haemorrhage and microbleeds) were mainly observed in this group. As for the ischemic lesions, they were mostly cortical and subcortical strokes, compatible with embolic strokes. The main associated radiological abnormalities were cerebral abscesses and cerebritis. Progression of the disease was associated with a high mortality.

On the other hand, contiguous extension from a paranasal sinus infection was often associated with angioinvasion of proximal cerebral vessels, manifested by arterial stenoses or occlusions and resulting in a high frequency of border-zone infarcts. Pachymeningeal, cavernous sinus, optic chiasm and/or pituitary contiguous involvement was frequent. Progression of the disease was associated with a lower mortality rate.

Vasculitides occurred mainly at diagnosis of IFI or secondarily in case of poor infectious control, indicating particularly high-risk periods and the need for rapid infection control to prevent these complications.

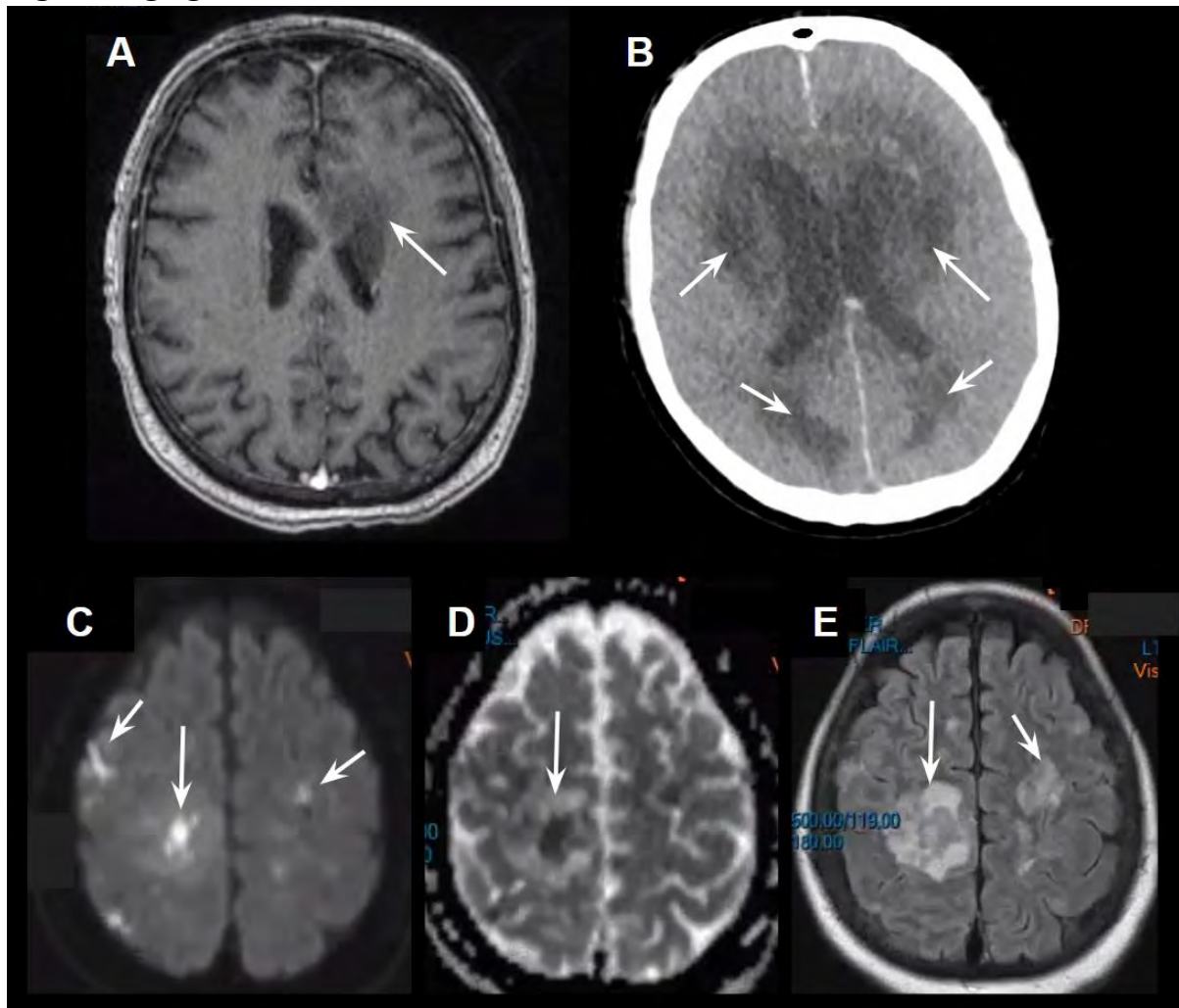
All patients had neurological symptoms and/or clinical signs at diagnosis of vasculitis. Extra-neurological lesions, particularly sub-diaphragmatic (kidney, spleen, liver, digestive tract) and cutaneous, were frequent in the case of mucormycosis compatible with disseminated infections.

Aspergillosis were seen in less immunocompromised patients, whereas haematologic malignancies and neutropenia were frequent in mucormycosis and co-infection groups. This could explain the low cellularity of CSF in patients with mucormycosis and co-infections compared to patients with aspergillosis.

Mycological examinations – direct examination and culture – carried out in the cerebrospinal fluid were only exceptionally contributory. The galactomannan index determination and mycologic culture of CSF have been recognized within the EORTC criteria for the diagnosis of cerebral aspergillosis ⁽⁴⁰⁾. Although the detection of *Aspergillus* DNA by specific PCR in CSF is not included in the criteria, several publications suggest that it is of great value in the case of cerebral aspergillosis ⁽⁴¹⁾. In our study, *Aspergillus* PCR were often positive in serum as well as in the CSF. Mucorales PCR was positive in all the cases when it had been carried out in patients with mucormycosis or co-infections, which is in agreement with the excellent sensitivity of this PCR ⁽⁴²⁾. It was exceptionally performed in the CSF, while data suggest its usefulness ⁽⁴³⁾.

Cerebritis was highly represented among the excluded patients (14 out of 24 patients), which makes it a major differential diagnosis of ischemic lesions. Some radiological characteristics suggest the diagnosis of cerebritis (**fig. 6**). These are generally lesions that look like ischemic stroke on the diffusion, T1 and FLAIR MRI sequences but whose distribution does not respect vascular territories. They mostly appeared as multiple lesions of different ages and disseminated in watershed territories. The evolution is often rapid in a few days with brain herniation by massive extension of the infectious foci and/or haemorrhagic transformation.

Fig 6. Imaging of cerebritis.



Axial MRI showed T1-hypointensity of the head of left caudate nucleus (A). Contrast CT performed 4 days later showed rapid bilateral extension with poorly defined hypodense lesions with slight perilesional edema and without enhancement (B). No macrovascular lesion was identified. Patient died the next day. The autopsy identified vascular invasion by *Lichtheimia* filaments related to local aggressiveness of the fungal lesions.

MRI of another patient showed hyperintensities in diffusion-weighted images (C) with restricted ADC diffusion (D) and T2-FLAIR hyperintensity (E), corresponding to foci of cerebritis predominant in the centrum semiovale.

These observations have important implications for IFI cerebral vasculitides diagnosis, management and prognosis evaluation.

Regarding diagnosis, two points should be emphasised. First, diagnosis of IFI cerebral vasculitis should not only rely on serum fungal biomarkers, but also on CSF biomarkers which should be measured in all suspected cases when feasible. Second, vessel abnormalities were only diagnosed when good quality vascular sequences were available, emphasizing the need to complement brain imaging of patients with cerebral IFI with dedicated vascular imaging such

as magnetic resonance image/magnetic resonance angiogram (MRI/MRA). This would allow early detection and specific management of vascular abnormalities before its parenchymal and clinical repercussions.

Concerning the therapeutic management, there are no universal guidelines regarding duration and modalities of antifungal treatment for cerebral IFI. For CNS aspergillosis, voriconazole is now recognized as the first-choice agent ⁽⁴⁴⁾. Regarding mucormycosis, 10 mg/kg/day liposomal amphotericin B is the recommended first-line treatment ^(45,46), while the role of combination therapy remains to be defined. In our study, surviving patients received prolonged antifungal treatments, most often guided by the slow regression of radiological abnormalities. Few patients have benefited from surgical treatment, probably due to a debilitated underlying condition and/or rapid worsening.

Antithrombotic and anti-inflammatory treatments were rarely introduced, making it difficult to conclude on their possible efficacy to prevent the occurrence of a new vascular event. The high frequency of ischemic complications in patients with vasculitis resulting from a contiguous sinus infection raises questions about the potential benefit of anti-platelet aggregation therapy. However, most patients on antiplatelet therapy in our study experienced ischemic and/or haemorrhagic complications. In addition, only one patient with cerebral venous thrombosis received anticoagulant therapy, although strongly recommended in the guidelines ⁽⁴⁷⁾.

The introduction or discontinuation of vascular therapies should be systematically discussed during multidisciplinary consultation with infectious disease specialists, neuroradiologists and vascular neurologists.

Anti-inflammatory therapies are controversial. They were exceptionally introduced in our patients, most often for a differential diagnosis of inflammatory vasculitis. There does not seem to be any pathophysiological rationale for the use of these treatments in the case of IFI cerebral vasculitides, unlike vasculitides complicating other cerebral infections (VZV, pneumococcus, *M. tuberculosis*, cysticercosis) during which there is a clear inflammatory component to the development of vasculitis ^(38, 39). Conversely, cerebral IFI vasculitides seem to be linked to a direct infectious mechanism by vascular tropism of mold. Thus, antifungal therapy is the mainstay of medical management.

Overall mortality was very high in our study, as was the neurological morbidity of the surviving patients. Nevertheless, mortality rate is similar to that of cerebral IFI, with or without vascular complication ^(1, 12, 16,17).

This is the largest series of IFI cerebral vasculitides cases reported to date. This study has several strengths allowing for correlations and the identification of two distinct pathophysiological patterns. In contrast, its retrospective design entails inevitable limitations. Our conclusions are limited by the heterogeneity of infections and treatment. Furthermore, this cohort is the result of screening mycological databases and physicians declarations, so it is vulnerable to recall bias which may alter its representativeness. Despite these limitations, however, our data provide physicians with useful insight into the diagnosis, management, and prognosis of IFI cerebral vasculitides.

III. Discussion

Les atteintes vasculaires cérébrales compliquant les infections fongiques invasives à champignons filamenteux sont des pathologies rares et graves responsables d'une morbi-mortalité élevée. Leur rareté participe au manque de données disponibles concernant leur présentation clinique, biologique et radiologique ainsi que leur prise en charge thérapeutique. Cette série de cas constitue la plus grande série publiée à ce jour.

Présentation radiologique selon le mode de dissémination

Nous avons pu faire émerger deux types de présentation radiologique selon le mode de dissémination de l'infection fongique, reflétant probablement une physiopathologie différente d'atteinte vasculaire et associée à un impact pronostique majeur.

En cas d'atteinte de contiguïté (**fig. 2**), les lésions vasculaires artérielles affectaient principalement les vaisseaux de gros calibre (carotide interne et segment M1 de l'artère cérébrale moyenne essentiellement) et consistaient toujours en des sténoses ou occlusions de ces vaisseaux, rarement associées à des dissections ou anévrysmes. Les lésions vasculaires indirectes étaient essentiellement des lésions ischémiques (78% des patients contre seulement 6% ayant des lésions hémorragiques) avec une sur-représentation des AVC ischémiques jonctionnels. Ceux-ci étaient probablement secondaires à un mécanisme hémodynamique en aval des sténoses carotidiennes. De plus, ces patients présentaient fréquemment une thrombose veineuse cérébrale, notamment du sinus caverneux, une prise de contraste méningée et une atteinte hypophysaire et/ou du chiasma optique. Ces atteintes étaient le plus souvent développées localement au contact du foyer infectieux sinusien.

À l'inverse, en cas de dissémination hémotogène (**fig. 3**), les lésions vasculaires étaient moins fréquentes, probablement du fait d'une atteinte préférentielle des vaisseaux de moyen et petit calibre, plus difficilement visualisable sur les imageries cérébrales. Les anévrysmes et dissections étaient observés en grande majorité dans ce groupe (86% des anévrysmes et dissections), de même que les lésions hémorragiques (94%). Parmi celles-ci, une grande majorité était constituée d'hématomes intra-parenchymateux (80%), parfois secondaires à la rupture d'anévrysmes, mais une proportion non négligeable des lésions hémorragiques (40%) était représentée par des micro-saignements diffus sans autre étiologie retrouvée que l'infection fongique cérébrale (**fig. 3**). Concernant les lésions ischémiques, il s'agissait essentiellement d'AVC cortico-sous-corticaux (69% des AVC ischémiques de ce groupe) compatibles avec

une origine embolique. Enfin, les abcès et cérébrites non abcédées représentaient les principales lésions cérébrales associées dans ce groupe de patients.

En revanche, la présentation radiologique ne différait pas de manière aussi marquée selon l'agent fongique impliqué, en dehors de quelques particularités. Ainsi, les anévrysmes et dissections n'étaient rencontrés que chez les patients atteints d'aspergilloses, rendant possiblement compte d'une proportion plus élevée de lésions hémorragiques en cas d'aspergilloses (43%) que de mucormycoses (22%). *A contrario*, les thromboses veineuses cérébrales et les cérébrites étaient principalement observées en cas de mucormycoses.

Diagnostic radiologique des complications vasculaires

Les anomalies des vaisseaux intracrâniens n'étaient diagnostiquées qu'en cas de séquences vasculaires de bonne qualité disponibles, ce qui souligne l'importance de compléter systématiquement les imageries cérébrales des patients atteints d'IFI cérébrales par une imagerie vasculaire dédiée. Ainsi, il semble intéressant de compléter les séquences parenchymateuses (T1, T2*, T2 FLAIR, diffusion) par une imagerie de la lumière vasculaire (*a minima* angio-IRM avec injection de produit de contraste ou par technique *time-of-flight*, T1 pré- et post-gadolinium, si possible complétée par des séquences avec saturation de la graisse)⁽⁴⁸⁾. L'imagerie de paroi par IRM haute résolution des vaisseaux intracrâniens, développée depuis quelques années, pourrait également avoir un intérêt pour le diagnostic précoce d'anomalies artérielles (sténoses, anévrysmes) par la mise en évidence de prise de contraste et/ou d'épaississement de la paroi artérielle⁽⁴⁹⁾. Outre la précocité et la sensibilité de ces nouveaux outils diagnostiques, ils apportent également des informations sur d'éventuels diagnostics différentiels, ils peuvent aider au suivi des atteintes vasculaires et à la compréhension du mécanisme physiopathologique sous-jacent aux accidents vasculaires, ce qui pourrait guider la prise en charge thérapeutique.

Seulement 20 patients de notre étude avaient bénéficié d'une imagerie vasculaire cérébrale, ce qui a probablement sous-estimé l'incidence des anomalies des vaisseaux dans notre série et également conduit à ne pas inclure certains patients des cohortes d'aspergilloses et de mucormycoses cérébrales sans lésion parenchymateuse mais avec des atteintes vasculaires non diagnostiquées.

L'artériographie cérébrale diagnostique, qui était considérée comme la technique de référence pour le diagnostic des vascularites, est actuellement largement remplacée par les

techniques d'imagerie non-invasive par IRM. Un seul patient de notre série a bénéficié d'une artériographie diagnostique dans un contexte d'anévrismes multiples.

La présence de symptômes et/ou signes cliniques neurologiques chez tous les patients de cette série et la survenue fréquente de l'atteinte vasculaire dès le diagnostic d'IFI cérébrale ne plaide pas pour un dépistage systématique des complications vasculaires par imagerie cérébrale répétée en cas d'aspergillose ou de mucormycose cérébrale. Cependant, il n'est pas exclu que ce dépistage, si accompagné de séquences vasculaires dédiées, permettrait un diagnostic précoce de lésions des vaisseaux avant leur traduction clinique.

Parmi les patients exclus après confrontation des données cliniques et des relectures radiologiques, il est à noter une forte proportion de cas de cérébrite (14 patients parmi les 24 exclus; 58%), pris initialement pour des lésions ischémiques. Il s'agit donc d'un diagnostic différentiel majeur des atteintes ischémiques et dont certaines caractéristiques IRM permettraient d'évoquer leur diagnostic (**fig. 6**). Parmi celles-ci, il s'agit en général de lésions ayant un aspect compatible avec un AVC ischémique (hypo/isosignal T1, hypersignal FLAIR et diffusion) mais ne respectant pas un territoire vasculaire. En effet, il s'agit d'embols septiques de distribution hémotogène, multiples, d'âge différent, de taille variable et de contours arrondis mal limités. Ces lésions infectieuses peuvent évoluer localement avec notamment une agressivité vasculaire pouvant être responsable de remaniements hémorragiques parfois massifs. Elles touchent préférentiellement la substance blanche, en particulier le centre semi-ovale et la convexité cérébrale, avec un respect de la substance grise. Il n'y a en général pas de prise de contraste ni d'effet de masse initialement. Un autre argument en faveur de lésions de cérébrite est leur évolution rapide au cours du temps, se compliquant fréquemment d'engagement cérébral par extension massive et rapide de ces foyers infectieux et/ou par transformation hémorragique. Cette description radiologique diffère en quelques points des caractéristiques radiologiques classiques des cérébrites décrites dans les infections à bactéries pyogènes et dont l'évolution naturelle est l'abcédation ⁽⁵⁰⁾. En effet, les prises de contraste sont plus fréquemment décrites dans le cas des cérébrites bactériennes, se majorant progressivement jusqu'à la prise de contraste périphérique caractéristique d'un abcès, cette différence pouvant être en rapport avec le statut immunitaire des patients atteints d'IFI. Par ailleurs, peu de lésions de cérébrites fongiques de notre étude évoluaient vers l'abcédation mais plutôt vers une extension diffuse des plages infectieuses, probablement moins contenues par la réponse immunitaire de l'hôte.

Des analyses histologiques cérébrales étaient disponibles pour quatre de ces cérébrites, avec la présence de filaments au sein de ces lésions infectieuses retrouvée dans tous les prélèvements et la constatation d'une invasion directe de la paroi de vaisseaux de petit calibre par les filaments dans 2 cas.

Population de l'étude

Les patients atteints de mucormycoses ou de co-infections à *Aspergillus spp.* et *Mucorales* étaient plus fréquemment des patients d'hématologie (89% et 75% étaient atteints d'hémopathies respectivement, contre 21% des patients du groupe aspergilloses). Il s'agissait donc vraisemblablement de patients plus lourdement immunodéprimés, comme en atteste la plus grande fréquence de neutropénie chez ces patients.

Quatre patients n'avaient pas de comorbidité sous-jacente prédisposant au développement d'une IFI. Parmi eux, une patiente de 50 ans avait pour seul traitement des corticostéroïdes inhalés et a développé une mucormycose rhino-orbito-cérébrale ; deux patientes âgées respectivement de 77 et 82 ans n'avaient pas d'autre facteur d'immunodépression que l'âge et ont développé une aspergillose cérébrale à point de départ sinusien ; et un patient de 62 ans a développé une aspergillose disséminée après un mois d'hospitalisation en réanimation pour syndrome de détresse respiratoire aiguë grippal.

Présentation clinico-biologique des complications vasculaires

L'atteinte vasculaire survenait le plus souvent au diagnostic ou à distance en cas d'échec thérapeutique de l'IFI extra-neurologique, témoignant de périodes particulièrement à risque de complications et de la nécessité d'un contrôle infectieux rapide pour prévenir ces complications.

Nous pouvons estimer l'incidence des complications vasculaires à environ 27% dans le cas des aspergilloses cérébrales (31 patients sur 116 de l'étude CEREALS ⁽²²⁾, dont 3 co-infections) et 24% dans le cas des mucormycoses cérébrales (10 patients sur 42 de la cohorte de mucormycoses cérébrales ⁽²⁵⁾ dont 1 co-infection).

Les atteintes extra-neurologiques, notamment sous-diaphragmatiques (rein, rate, foie, tube digestif) et cutanées, étaient fréquentes dans le cas des mucormycoses témoignant d'infections disséminées. De plus, le rendement diagnostique des cultures mycologiques sur ces sites extra-neurologiques était excellent puisque tous les prélèvements cutanés et hépatiques ont permis une identification mycologique.

Dans le cas des aspergilloses, l'analyse du liquide cérébro-spinal retrouvait fréquemment une méningite, avec un profil souvent très inflammatoire et une prédominance de polynucléaires neutrophiles, concordant avec la série de Haddad *et al.* ⁽³⁰⁾. En revanche, les patients atteints de mucormycoses ou de co-infections avaient un LCR moins inflammatoire, probablement en rapport avec leur neutropénie. Une hyperprotéinorachie ≥ 0.5 g/L était le plus souvent présente quel que soit le groupe de patients.

Les récurrences de complications vasculaires étaient fréquentes dans notre série (39%) et probablement sous-estimées par la mortalité précoce de certains patients et l'absence de répétition systématique de l'imagerie cérébrale, même en présence de nouveaux événements cliniques. En particulier, le risque de récurrence ischémique après un premier événement ischémique était très élevé.

Les dix patients ayant survécu à la fin du suivi avaient le plus souvent un facteur de risque modifiable d'immunodépression et/ou une immunosuppression moins profonde (2 patients sans facteur de risque identifié, 1 avec maladie auto-immune sous corticothérapie seule, 1 avec cancer solide en rémission, 1 patient diabétique de type II, 4 patients greffés d'organe solide et seulement 1 patient pris en charge pour hémopathie maligne). Cependant, la morbidité des vascularites cérébrales était élevée puisque tous les patients ayant survécu gardaient des séquelles neurologiques (score de Rankin modifié médian à 3 [2,25-4]).

Quatre diagnostics ont été posés en post-mortem, le plus souvent dans un contexte d'évolution fulminante de l'infection avec un délai ≤ 10 jours entre la survenue du premier signe neurologique et le décès pour 3 patients. Le dernier patient était un patient greffé rénal âgé de 43 ans hospitalisé pour syndrome méningé attribué à une tuberculose neuro-méningée traitée par antituberculeux et corticothérapie.

Intérêt des biomarqueurs et faible rendement des examens mycologiques

La PCR aspergillaire sérique et cérébro-spinale était fréquemment positive, alors que l'antigène galactomananne pouvait être pris en défaut dans le sérum mais avait une bonne valeur diagnostique dans le LCR. Alors que la PCR *Aspergillus* sérique a été intégré aux critères diagnostiques de l'EORTC ⁽⁴⁰⁾, la PCR *Aspergillus* dans le LCR n'est pas positionnée dans les recommandations pour le diagnostic d'aspergillose cérébrale malgré de très bonnes performances diagnostiques ⁽⁴¹⁾. Concernant la PCR Mucorales, nous retrouvons une excellente validité diagnostique au niveau sérique dans notre étude, en accord avec les publications

récentes ⁽⁴²⁾. Elle n'était cependant qu'exceptionnellement réalisée dans le LCR alors que des données de la littérature suggèrent son utilité ⁽⁴³⁾.

A noter, l'antigène galactomananne était plus élevé chez les patients atteints de co-infections (médiane de 3.0 [1.9-3.7]) en comparaison aux patients du groupe aspergillose (médiane 1.7 [1.3-5.0]) vraisemblablement car les patients co-infectés étaient plus fréquemment neutropéniques, ce qui améliore la sensibilité de ce biomarqueur ⁽⁵¹⁾.

En revanche, les examens mycologiques – examen direct et culture – réalisés dans le liquide cérébro-spinal n'étaient qu'exceptionnellement contributifs quel que soit le pathogène impliqué. Cependant, les cultures mycologiques sur des sites extra-neurologiques avaient un bon rendement, notamment au niveau cérébral et pulmonaire.

Traitements

Il n'existe pas de recommandations bien établies concernant les modalités et la durée du traitement antifongique dans les IFI cérébrales ^(44, 46, 52). Pour les aspergilloses cérébrales, le voriconazole est désormais préconisé en première intention. Quant aux mucormycoses cérébrales, l'amphotéricine B liposomale à 10 mg/kg/j est le traitement de choix, sans que la place des bithérapies ne soit codifiée. Dans notre étude, les patients ayant survécu avaient reçu des traitements antifongiques très prolongés, le plus souvent guidés par la lente régression des anomalies radiologiques. Alors que les recommandations préconisent de discuter un traitement chirurgical dans tous les cas d'atteintes cérébrales, très peu de patients de notre étude ont bénéficié d'une chirurgie. Cela peut s'expliquer par le terrain fragile de ces patients, la gravité et la rapidité d'évolution de l'IFI et des atteintes fréquemment disséminées ayant pu contre-indiquer un traitement chirurgical.

Les traitements à visée neurovasculaire étaient rarement introduits, ne permettant pas de conclure sur leur éventuelle efficacité en prévention secondaire de survenue d'un nouvel accident vasculaire. Plusieurs éléments ont pu participer à cela, dont l'évolution souvent rapide vers le décès des patients. De plus, la plupart de ces traitements étaient introduits pour une autre indication concomitante et non à visée neurovasculaire.

La fréquence élevée des complications ischémiques chez les patients ayant une vascularite par atteinte de contiguïté à partir d'un foyer sinusien soulève la question du potentiel bénéfique d'un traitement anti-agrégant plaquettaire chez ces patients.

Dans le cadre de la tuberculose neuro-méningée, l'introduction d'aspirine à posologie anti-agrégante plaquettaire est associée à une diminution de l'incidence des AVC ischémiques et de la mortalité ⁽⁵³⁾.

Cependant, la majorité des patients de notre série ayant reçu une anti-agrégation plaquettaire ont présenté des complications ischémiques et/ou hémorragiques.

Dans notre étude, un seul des patients ayant une thrombose veineuse cérébrale a reçu une anticoagulation curative, pourtant préconisée dans les recommandations thérapeutiques afin de limiter l'extension du thrombus, le développement d'infarctus veineux et les complications ischémiques dans le cas des thrombophlébites du sinus caverneux ⁽⁴⁷⁾.

L'introduction ou l'arrêt de traitements à visée vasculaire devrait être discutée en concertation multidisciplinaire associant infectiologues, neuroradiologues et neurologues vasculaires.

La prise en charge des vascularites compliquant certaines infections bactériennes ou virales repose sur le traitement optimal de l'infection, avec parfois des durées prolongées préconisées en cas de vascularite ^(38, 39). Concernant les thérapeutiques à visée anti-inflammatoire, la corticothérapie est indiquée dans les vascularites cérébrales à VZV ⁽⁵⁴⁾, sans bénéfice clinique clairement démontré. Dans les méningites à pneumocoque et à *M. tuberculosis*, la corticothérapie a démontré une efficacité sur la morbi-mortalité sans preuve d'un bénéfice sur les complications cérébro-vasculaires ⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾.

Cependant, plusieurs données suggèrent qu'il s'agit dans ces cas de phénomènes inflammatoires per- ou post-infectieux évoluant secondairement indépendamment de l'infection. En revanche, dans le cas des vascularites secondaires aux IFI cérébrales, il s'agit vraisemblablement d'une atteinte infectieuse directe des champignons filamenteux à tropisme vasculaire. Ceci est appuyé par la temporalité de survenue des complications vasculaires (au diagnostic de l'infection ou à distance en cas de mauvais contrôle de celle-ci) et par la fréquence de mise en évidence de filaments et d'invasion vasculaire par les filaments en cas d'analyse histologique cérébrale. Tous ces arguments plaident contre l'utilisation de thérapeutiques anti-inflammatoires dans le cas des vascularites à champignon filamenteux.

Concernant la radio-embolisation des anévrismes non rompus, seulement 2 patients de notre étude ont bénéficié de cette procédure avec une évolution défavorable pour un des deux patients. Les anévrismes d'origine infectieuse sont décrits comme ayant une fragilité pariétale plus importante et donc un plus haut risque de rupture lors des procédures endovasculaires que

les anévrismes d'origine congénitale. Ainsi, les recommandations européennes de prise en charge des endocardites infectieuses positionnent ce traitement interventionnel uniquement en deuxième intention en cas d'évolution défavorable sous antibiothérapie ⁽⁵⁸⁾.

Importance pronostique du mode de dissémination

La mortalité était très élevée dans notre étude, de 66% à 6 semaines et 76% à 3 mois, similaire aux données de la littérature sur les mucormycoses et aspergilloses cérébrales, avec ou sans atteinte vasculaire ^(1, 12, 16, 17). Les complications vasculaires ne semblent donc pas majorer significativement le taux de mortalité de ces infections, déjà très élevé.

La mortalité était similaire entre aspergilloses et mucormycoses mais plus élevée (100% à 6 semaines) en cas de co-infections, témoignant probablement d'un terrain sous-jacent fragile et lourdement immunodéprimé.

En revanche, la mortalité variait fortement en fonction du mode de dissémination, avec une mortalité à 6 semaines de 87% en cas de dissémination hémotogène contre 39% dans les atteintes de contiguïté, témoignant de la sévérité des infections disséminées et possiblement de complications vasculaires ayant un impact fonctionnel et pronostique majeur dans les atteintes hémotogènes.

Limites de l'étude

Notre étude comporte plusieurs biais, notamment par son caractère rétrospectif. Les patients étaient inclus à partir de notifications par les médecins des différents centres conduisant à un biais de mémoire et un biais de sélection avec une probable notification des cas les plus marquants et donc les plus graves, ce qui a pu surestimer la mortalité dans notre série.

IV. Annexes

Table 10. Characteristics of the 28 patients with cerebral vasculitis due to aspergillosis.

Patients	At diagnosis of CA		At diagnosis of vascular complication				Outcome	
	Age (years)	Main underlying conditions and immunosuppressive drugs	Type of vascular complication : - ischemic (I)/haemorrhagic (H) - micro (m)/macrovascular (M)	Clinical response of IFI*	Mechanism of vascular complication	Initiation of specific treatment	New vascular complication : ischemic (I)/haemorrhagic (H)	Outcome W6
N°1	59	AML, CS	I (m)	Diagnosis	Extension from sinus	No	-	Death
N°2	53	AML, HSCT, GVHD, CS, ISD	I (M)	Diagnosis	Extension from sinus	pACT	Yes (I)	Failure
N°4	55	AD, CS, ISD	I (M)	Failure (102)	Extension from sinus	APT + pACT, CS	Yes (I)	PR
N°5	78	CS, chemotherapy	I (M)	Diagnosis	Extension from sinus	APT + pACT, embolization	Yes (I)	PR
N°7	73	T2D, CS	I (M) + CVT	Diagnosis	Extension from ear	CS	Yes (I)	Failure
N°8	75	Lymphoma, chemotherapy	I (m+M)	Diagnosis	Extension from sinus	-	-	Death
N°9	44	AML, HSCT, GVHD, CS, ISD	H (m)	Failure (41)	Hematogenous dissemination	-	-	Death
N°10	62	Influenza, ICU	I+H (m)	Diagnosis	Hematogenous dissemination	-	-	Death
N°11	25	SOT, CS, ISD	I (m+M)	Diagnosis	Hematogenous dissemination	Stop tACT	-	Stable
N°12	47	AD, CS	I+H (m)	Failure (20)	Hematogenous dissemination	APT	Yes (H)	Death
N°14	77	AML	I+H (m)	Diagnosis	Hematogenous dissemination	-	-	Death
N°15	3	AD, CS	H (m)	Diagnosis	Hematogenous dissemination	-	-	Death
N°17	78	T2D	CVT	Failure (322)	Extension from sinus	pACT	Yes (I)	PR
N°18	65	SOT, CS, ISD	I+H (m)	Diagnosis	Hematogenous dissemination	-	-	Death
N°19	55	SOT, CS, ISD	I+H (m)	Failure (74)	Hematogenous dissemination	pACT	Yes (I)	PR
N°20	36	SOT, CS	I (m)	Diagnosis	Hematogenous dissemination	-	-	Death
N°21	77	None	I (m+M) + CVT	Failure (29)	Extension from sinus	APT, CS	Yes (H)	Death

N°22	69	SOT, AD, ISD	I (M)	Diagnosis	Hematogenous dissemination	Stop tACT	Yes (I)	Death
N°23	76	SOT, CS, ISD	Dissection (M)	Diagnosis	Extension from sinus	Embolization	Yes (I)	Failure
N°24	82	None	Stenosis (M) + CVT	Diagnosis	Extension from sinus	tACT	-	PR
N°25	48	SOT, CS, ISD	Occlusion (M) + CVT	Diagnosis	Extension from sinus	-	-	PR
N°28	59	SOT, CS, ISD	H (m)	PR (12)	Hematogenous dissemination	-	-	Death
N°29	61	SOT, CS, ISD	I+H (m+M)	Diagnosis	Hematogenous dissemination	-	-	Death
N°37	68	Lymphoma, CS, ISD	I (m+M)	Diagnosis	Extension from sinus	CS	-	Death
N°38	43	SOT, CS, ISD	I (m+M)	Diagnosis	Hematogenous dissemination	CS	Yes (I)	Death
N°40	42	SOT, AD, CS, ISD	H (m)	Failure (23)	Hematogenous dissemination	pACT	-	PR
N°42	58	AD, CS	H (m)	Diagnosis	Hematogenous dissemination	-	-	Death
N°44	44	CS	H (m)	Diagnosis	Hematogenous dissemination	-	Yes (H)	Death

* time between IFI diagnosis and vasculitis diagnosis is specified (days) when they were not concomitant

Abbreviations : ACT : anticoagulant therapy (pACT : prophylactic dose, tACT : therapeutic dose) ; AD : autoimmune disease ; AML : acute myeloid leukemia ; ALL : acute lymphocytic leukemia ; APT : antiplatelet therapy ; ATLL : Adult T-cell leukemia/lymphoma ; CA : cerebral aspergillosis ; CR : complete response ; CS : corticosteroids ; CVT : Cerebral Venous Thrombosis ; GVHD : graft versus host disease ; HSCT : allogeneic hematopoietic stem cell transplantation ; ICU : intensive care unit ; IFI : invasive fungal infection ; ISD : immunosuppressive drugs ; PR : partial response ; SOT : solid organ transplantation ; T2D : type 2 diabetes ; W6 : at 6-week.

Table 11. Characteristics of the 9 patients with cerebral vasculitis due to mucormycosis.

Patients	At diagnosis of CM		At diagnosis of vascular complication				Outcome	
	Age (years)	Main underlying conditions and immunosuppressive drugs	Type of vascular complication : - ischemic (I)/haemorrhagic (H) - micro (m)/macrovascular (M)	Clinical response of IFI*	Mechanism of vascular complication	Initiation of specific treatment	New vascular complication : ischemic (I)/haemorrhagic (H)	Outcome W6
N°2	50	None	I (M)+CVT	Failure (57)	Extension from sinus	-	-	PR
N°3	49	AML	Occlusion (M)+I (m)	Diagnosis	Hematogenous dissemination	-	-	Death
N°4	54	Lymphoma, chemotherapy	I (m)	Diagnosis	Hematogenous dissemination	-	Yes (I)	Death
N°6	34	AML, HSCT, AD GVHD, CS, ISD	I (M)	Diagnosis	Extension from sinus	-	Yes (I)	Death
N°7	65	Lymphoma, chemotherapy	Occlusion (M)+CVT	Diagnosis	Extension from sinus	-	-	Stable
N°8	57	AML	CVT+H(m)	Failure (6)	Hematogenous dissemination	-	-	Death
N°12	30	ALL	H (m)	Failure (16)	Hematogenous dissemination	-	-	Death
N°15	32	ALL, HSCT	I (M)+CVT	Diagnosis	Extension from sinus	-	-	Death
N°17	61	AML, HSCT, GVHD, CS, ISD	I (M)	Stable (32)	Extension from sinus	-	-	PR

* time between IFI diagnosis and vasculitis diagnosis is specified (days) when they were not concomitant

Abbreviations : AD : autoimmune disease ; AML : acute myeloid leukemia ; ALL : acute lymphocytic leukemia ; CM : cerebral mucormycosis ; CS : corticosteroids ; CVT : Cerebral Venous Thrombosis ; GVHD : graft versus host disease ; HSCT : allogeneic hematopoietic stem cell transplantation ; IFI : invasive fungal infection ; ISD : immunosuppressive drugs ; PR : partial response ; W6 : at 6-week.

Table 12. Characteristics of the 4 patients with cerebral vasculitis due to aspergillosis and mucormycosis co-infection.

Patients	At diagnosis of cIFI		At diagnosis of vascular complication				Outcome	
	Age (years)	Main underlying conditions and immunosuppressive drugs	Type of vascular complication : - ischemic (I)/haemorrhagic (H) - micro (m)/macrovascular (M)	Clinical response of IFI*	Mechanism of vascular complication	Initiation of specific treatment	New vascular complication : ischemic (I)/haemorrhagic (H)	Outcome W6
N°14	69	HPS, CS, ISD	I (m)+H (m)	Diagnosis	Extension from sinus	-	Yes (I)	Death
N°16	58	SOT, CS, ISD	I+H (m)	Failure (15)	Hematogenous dissemination	Stop tACT, pACT	Yes (I)	Death
N°48	67	Lymphoma, chemotherapy	Stenosis (M)	Diagnosis	Hematogenous dissemination	-	-	Death
N°49	61	Lymphoma, CS, chemotherapy	Stenosis (M)	Failure (22)	Hematogenous dissemination	CS	-	Death

* time between IFI diagnosis and vasculitis diagnosis is specified (days) when they were not concomitant

Abbreviations : ACT : anticoagulant therapy (pACT : prophylactic dose, tACT : therapeutic dose) ; cIFI : cerebral invasive fungal infection ; CS : corticosteroids ; HPS : hemophagocytic' syndrome ; IFI : invasive fungal infection ; ISD : immunosuppressive drugs ; SOT : solid organ transplantation ; W6 : at 6-week.

V. Conclusion

Les vascularites cérébrales compliquant les infections à champignons filamenteux sont grevées d'une mortalité très élevée. Nous avons pu distinguer deux présentations radiologiques selon le mode de dissémination de l'infection fongique, témoignant de deux mécanismes physiopathologiques distincts d'atteinte vasculaire cérébrale et associées à un impact pronostic majeur. Concernant la prise en charge thérapeutique, le contrôle infectieux par traitement antifongique optimal semble être indispensable à la prévention et au traitement de ces atteintes vasculaires. En revanche, bien que cette étude n'ait pas permis de conclure quant à l'efficacité des traitements anti-inflammatoires, il ne semble pas y avoir de rationnel à leur utilisation. Des études supplémentaires sont nécessaires pour préciser la place des traitements à visée neurovasculaire.


Le 05/06/2023

Vu et permis d'imprimer

Le Président de l'Université Toulouse III – Paul Sabatier
Faculté de Santé
Par délégation,
La Doyenne-Directrice
Du Département de Médecine, Maïeutique, Paramédical
Professeure Odile RAUZY



Valérie Le Oudon



Professeur Guillaume MARTIN-BONDEL

RPPS : 10100078038

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
CHU Toulouse Purpan/URM
Place du Docteur BAYLAC - TSA 40031
31059 TOULOUSE Cedex 9

V. Références

1. Kourkoumpetis TK, Desalermos A, Muhammed M, Mylonakis E. Central nervous system aspergillosis: a series of 14 cases from a general hospital and review of 123 cases from the literature. *Medicine (Baltimore)* nov 2012;91(6):328–36.
2. Antinori S, Corbellino M, Meroni L, Resta F, Sollima S, Tonolini M, et al. Aspergillus meningitis: a rare clinical manifestation of central nervous system aspergillosis. Case report and review of 92 cases. *J Infect* 2013;66(3):218–38.
3. Candoni A, Klimko N, Busca A, Di Blasi R, Shadrivova O, Cesaro S, et al. Fungal infections of the central nervous system and paranasal sinuses in onco-haematologic patients. Epidemiological study reporting the diagnostic-therapeutic approach and outcome in 89 cases. *Mycoses* 2019;62(3):252–60.
4. Baddley JW, Salzman D, Pappas PG. Fungal brain abscess in transplant recipients: epidemiologic, microbiologic, and clinical features. *Clin Transplant* 2002;16(6): 419-24.
5. Gangneux JP, Bougnoux ME, Hennequin C. An estimation of burden of serious fungal infections in France. *J Mycol Med.* 2016 Dec;26(4):385-390.
6. Cortez KJ, Roilides E, Quiroz-Telles F, Meletiadis J, Antachopoulos C, Knudsen T, Buchanan W, Milanovich J, Sutton DA, Fothergill A, Rinaldi MG, Shea YR, Zaoutis T, Kottitil S, Walsh TJ. Infections caused by *Scedosporium* spp. *Clin Microbiol Rev.* 2008 Jan;21(1):157-97.
7. Bitar D, Van Cauteren D, Lanternier F, Dannaoui E, Che D, Dromer F, Desenclos JC, Lortholary O. Increasing incidence of zygomycosis (mucormycosis), France, 1997-2006. *Emerg Infect Dis.* 2009 Sep;15(9):1395-401.
8. Bitar D, Che D. Epidemiology of mucormycosis in metropolitan France, 1997-2010. *Med Sci (Paris).* 2013.
9. Miceli MH. Central Nervous System Infections Due to *Aspergillus* and Other Hyaline Molds. *J Fungi (Basel).* 2019 Aug 30;5(3):79.
10. Skiada A, Vrana L, Polychronopoulou H, Prodromou P, Chantzis A, Tofas P, Daikos GL. Disseminated zygomycosis with involvement of the central nervous system. *Clin Microbiol Infect.* 2009.
11. Prakash H, Chakrabarti A. Global Epidemiology of Mucormycosis. *J Fungi (Basel).* 2019 Mar 21;5(1):26.
12. Lanternier F, Dannaoui E, Morizot G, Elie C, Garcia-Hermoso D, Huerre M, Bitar D, Dromer F, Lortholary O; French Mycosis Study Group. A global analysis of mucormycosis in France: the RetroZygo Study (2005-2007). *Clin Infect Dis.* 2012 Feb.
13. Chikley A, Ben-Ami R, Kontoyiannis DP. Mucormycosis of the Central Nervous System. *J Fungi (Basel).* 2019;5(3):59.

14. Góralaska K, Blaszkowska J, Dzikowiec M. Neuroinfections caused by fungi. *Infection*. 2018 Aug;46(4):443-459.
15. Vaughan C, Bartolo A, Vallabh N, Leong SC. A meta-analysis of survival factors in rhino-orbital-cerebral mucormycosis-has anything changed in the past 20 years? *Clin Otolaryngol*. 2018 Dec;43(6):1454-1464.
16. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, Sein M, Sein T, Chiou CC, Chu JH, Kontoyiannis DP, Walsh TJ. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis*. 2005 Sep 1;41(5):634-53.
17. Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, Corey L, Driscoll T, Cornely OA, Schuler U, Lutsar I, Troke P, Thiel E. Improved outcome in central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment. *Blood*. 2005 Oct 15;106(8):2641-5.
18. Lampros A, Caumes E, Psimaras D, Galanaud D, Clarençon F, Peyre M, Deltour S, Bielle F, Lhote R, Haroche J, Amoura Z, Cohen Aubart F. Infection associated cerebral vasculitis. *Rev Med Interne*. 2021 Apr;42(4):258-268.
19. Mischel PS, Vinters HV. Coccidioidomycosis of the central nervous system: neuropathological and vasculopathic manifestations and clinical correlates. *Clin Infect Dis*. 1995 Feb;20(2):400-5.
20. Marco de Lucas E, Sádaba P, Lastra García-Barón P, Ruiz Delgado ML, Cuevas J, Salesa R, Bermúdez A, González Mandly A, Gutiérrez A, Fernández F, Marco de Lucas F, Díez C. Cerebral scedosporiosis: an emerging fungal infection in severe neutropenic patients: CT features and CT pathologic correlation. *Eur Radiol*. 2006 Feb;16(2):496-502.
21. Ong A, Blyth CC, Bency R, Vicaretti M, Harun A, Meyer W, Shingde M, Gilroy N, Chapman J, Chen SC. Fatal mycotic aneurysms due to *Scedosporium* and *Pseudallescheria* infection. *J Clin Microbiol*. 2011 May;49(5):2067-71.
22. Serris A, Benzakoun J, Danion F, Porcher R, Sonnevile R, Wolff M, Kremer S, Letscher-Bru V, Fekkar A, Hekimian G, Pourcher V, Bougnoux ME, Poirée S, Ader F, Persat F, Cotton F, Tattevin P, Gangneux JP, Lelièvre L, Cassaing S, Bonneville F, Houze S, Bretagne S, Herbrecht R, Lortholary O, Naggara O, Lanternier F; CEREAL study group. Cerebral aspergillosis in the era of new antifungals: The CEREALS national cohort study Nationwide CEREbral Aspergillosis Lesional study (CEREALS). *J Infect*. 2022 Feb;84(2):227-236.
23. Marzolf G, Sabou M, Lannes B, Cotton F, Meyronet D, Galanaud D, Cottier JP, Grand S, Desal H, Kreutz J, Schenck M, Meyer N, Schneider F, Dietemann JL, Koob M, Herbrecht R, Kremer S. Magnetic Resonance Imaging of Cerebral Aspergillosis: Imaging and Pathological Correlations. *PLoS One*. 2016 Apr 20;11(4):e0152475.
24. Lersy F, Royer-Leblond J, Lhermitte B, Chammas A, Schneider F, Hansmann Y, Lefebvre N, Denis J, Sabou M, Lafitte F, Cotton F, Boncoeur-Martel MP, Tourdias T, Pruvo JP, Cottier JP,

- Herbrecht R, Kremer S. Cerebral mucormycosis: neuroimaging findings and histopathological correlation. *J Neurol*. 2022 Mar;269(3):1386-1395.
25. De La Porte C, Serris A, Coste A, Herbrecht R, Denis B, Sonnevile R, Lanternier F. Caractéristiques cliniques et biologiques de 42 infections du système nerveux central à mucormycose: une étude observationnelle multicentrique rétrospective nationale (France, 2005-2020). *Infectious Diseases Now*. 2021, 51(5), S12-S13.
 26. Dagenais TR, Keller NP. Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* in Invasive Aspergillosis. *Clin Microbiol Rev*. 2009 Jul;22(3):447-65.
 27. Little JS, Cheng MP, Hsu L, Corrales CE, Marty FM. Invasive Fungal Carotiditis: A Rare Manifestation of Cranial Invasive Fungal Disease: Case Series and Systematic Review of the Literature. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(10):ofz392.
 28. Spellberg B, Edwards J Jr, Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2005 Jul;18(3):556-69.
 29. Raman Sharma R. Fungal infections of the nervous system: current perspective and controversies in management. *Int J Surg*. 2010;8(8):591-601.
 30. Haddad E, Fekkar A, Bonnin S, Shor N, Seilhean D, Plu I, Touitou V, Leblond V, Weiss N, Demeret S, Pourcher V. Cerebral vasculitis due to *Aspergillus* spp. in immunocompromised patients: literature review. *Int J Infect Dis*. 2022 May 28;122:244-251.
 31. Hurst RW, Judkins A, Bolger W, Chu A, Loevner LA. Mycotic aneurysm and cerebral infarction resulting from fungal sinusitis: imaging and pathologic correlation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001 May;22(5):858-63.
 32. Breadmore R, Desmond P, Opeskin K. Intracranial aspergillosis producing cavernous sinus syndrome and rupture of internal carotid artery. *Australas Radiol*. 1994 Feb;38(1):72-5.
 33. Iihara K, Makita Y, Nabeshima S, Tei T, Keyaki A, Nioka H. Aspergillosis of the central nervous system causing subarachnoid hemorrhage from mycotic aneurysm of the basilar artery--case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1990 Aug;30(8):618-23.
 34. Lau AH, Takeshita M, Ishii N. Mycotic (*Aspergillus*) arteritis resulting in fatal subarachnoid hemorrhage: a case report. *Angiology*. 1991 Mar;42(3):251-5.
 35. Eucker J, Sezer O, Lehmann R, Weber JR, Graf B, Denkert C, Brück W, Schweigert M, Possinger K. Disseminated mucormycosis caused by *Absidia corymbifera* leading to cerebral vasculitis. *Infection*. 2000 Jul-Aug;28(4):246-50.
 36. Lee BL, Holland GN, Glasgow BJ. Chiasmal infarction and sudden blindness caused by mucormycosis in AIDS and diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol*. 1996 Dec;122(6):895-6.
 37. Shamim MS, Enam SA, Ali R, Anwar S. Craniocerebral aspergillosis: a review of advances in diagnosis and management. *J Pak Med Assoc*. 2010 Jul;60(7):573-9.
 38. Berlitz P. Diagnosis and treatment of cerebral vasculitis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2010 Jan;3(1):29-42.

39. Carod Artal FJ. Clinical management of infectious cerebral vasculitides. *Expert Rev Neurother.* 2016;16(2):205-221.
40. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis.* 2020;71(6):1367-1376.
41. Imbert S, Brossas JY, Palous M, Joly I, Meyer I, Fekkar A. Performance of *Aspergillus* PCR in cerebrospinal fluid for the diagnosis of cerebral aspergillosis. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(11):889.e1-889.e4.
42. Millon L, Caillot D, Berceanu A, et al. Evaluation of Serum Mucorales Polymerase Chain Reaction (PCR) for the Diagnosis of Mucormycoses: The MODIMUCOR Prospective Trial. *Clin Infect Dis.* 2022;75(5):777-785.
43. Shigemura T, Nakazawa Y, Matsuda K, Motobayashi M, Saito S, Koike K. Evaluation of Mucorales DNA load in cerebrospinal fluid in a patient with possible cerebral mucormycosis treated with intravenous liposomal amphotericin B. *Int J Infect Dis.* 2014;29:200-202.
44. Patterson TF, Thompson GR 3rd, 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-e60.
45. Lanternier F, Poiree S, Elie C, et al. Prospective pilot study of high-dose (10 mg/kg/day) liposomal amphotericin B (L-AMB) for the initial treatment of mucormycosis. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(11):3116-3123.
46. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, et al. ; Mucormycosis ECMM MSG Global Guideline Writing Group. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis.* 2019 Dec;19(12):e405-e421.
47. Ferro JM, Bousser MG, Canhão P, et al. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis - endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol.* 2017;24(10):1203-1213.
48. Küker W. Cerebral vasculitis: imaging signs revisited. *Neuroradiology.* 2007;49(6):471-479.
49. Corrêa DG, Pacheco FT, da Cruz LCH Jr, et al. Intracranial vessel wall magnetic resonance imaging features of infectious vasculitis. *Clin Imaging.* 2023;98:26-35.
50. Rath TJ, Hughes M, Arabi M, Shah GV. Imaging of cerebritis, encephalitis, and brain abscess. *Neuroimaging Clin N Am.* 2012;22(4):585-607.
51. Cordonnier C, Botterel F, Ben Amor R, et al. Correlation between galactomannan antigen levels in serum and neutrophil counts in haematological patients with invasive aspergillosis. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15(1):81-86.

52. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24 Suppl 1:e1-e38.
53. Misra UK, Kalita J, Nair PP. Role of aspirin in tuberculous meningitis: a randomized open label placebo controlled trial. *J Neurol Sci* 2010; 293:12-7.
54. Nagel MA, Gildea D. Neurological complications of VZV reactivation. *Curr Opin Neurol* 2014; 27:356-60.
55. Brouwer MC, Heckenberg SG, de Gans J, et al. Nationwide implementation of adjunctive dexamethasone therapy for pneumococcal meningitis. *Neurology* 2010; 75:1533-9.
56. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(9):CD004405.
57. Prasad K, Singh MB, Ryan H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Apr 28;4(4):CD002244.
58. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 2015;36(44):3075-3128.

Les vascularites cérébrales compliquant les infections fongiques invasives à *Aspergillus* et *Mucorales*

RESUME EN FRANÇAIS :

L'incidence des infections fongiques invasives, au premier rang desquelles les aspergilloses et mucormycoses, augmente depuis plusieurs années. Leur morbi-mortalité est élevée, en particulier en cas d'atteinte cérébrale associée. Ces localisations cérébrales peuvent se compliquer d'atteinte vasculaire, dont la présentation clinique et radiologique ainsi que la prise en charge thérapeutique restent mal définies. Nous avons conduit une étude multicentrique rétrospective en France ayant permis d'identifier 41 patients ayant présenté une vascularite cérébrale dans le cadre d'aspergilloses et/ou de mucormycoses. Nous avons identifié deux principaux mécanismes physiopathologiques de développement d'atteinte vasculaire cérébrale – atteinte de contiguïté ou par voie hématogène – se traduisant par des présentations radiologiques et un pronostic différents. La mortalité globale à 6 semaines était très élevée, en particulier en cas de dissémination hématogène. Concernant la gestion des traitements, le contrôle de l'infection fongique semble être le principal facteur pronostique et indispensable pour prévenir et contrôler ces complications vasculaires. La place des traitements anti-agrégants et anti-coagulants reste à définir et nécessite une discussion multidisciplinaire. Il ne semble pas y avoir de rationnel justifiant l'introduction de traitements anti-inflammatoires dans ce contexte.

TITRE EN ANGLAIS : Cerebral vasculitis due to aspergillosis and mucormycosis : a retrospective study

RESUME EN ANGLAIS :

The incidence of invasive fungal infections, especially aspergillosis and mucormycosis, has greatly increased. Cerebral localizations are severe conditions and can be complicated by vasculitis. Descriptive data about clinic-radiological presentation and guidelines for optimal management of vascular lesions associated with fungal CNS infections are still needed. We performed a multicentric retrospective study in France and included 41 patients with cerebral vasculitis due to invasive mold infections (aspergillosis and mucormycosis). We were able to characterize two different radiological patterns of vasculitis according to the presumed route of dissemination – contiguous or haematogenous – reflecting several differences in pathophysiology. Overall mortality at 6-week was very high in our study, especially for haematogenous infections. Concerning the therapeutic management, antifungal therapy is the mainstay of medical management and rapid infection control is essential to prevent and control these complications. We were not able to conclude on the efficacy of antithrombotic treatments. There does not seem to be any rationale for the use of anti-inflammatory drugs.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : infection fongique invasive cérébrale ; IFI ; aspergillose ; mucormycose ; vascularite cérébrale

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR :
Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de Santé de Toulouse
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directrice de thèse : Dr Lucie LELIEVRE
Co-directrice de thèse : Pr Fanny LANTERNIER
