

Cas clinique n°2 : une histoire malheureusement assez vraie

- Monsieur A. 58 ans, magicien, vit entre la France et la Thaïlande
- Antécédents :
 - Toxicomanie à l'héroïne et tabagisme sevrés dans les années 80
 - Infection VIH diagnostiquée en 1988
 - Tuberculose pulmonaire en 2006
 - Toxoplasmose cérébrale en 2007 (prise en charge à Montpellier)
 - Infection virale VHC chronique de stade F3 sur biopsie en 2011
 - 2 traitements : interferon, puis peg-interferon et ribavirine (échec).

- Mr A. a été mis sous combinaison antirétrovirale hautement efficace lors de sa prise en charge sur Montpellier en 2007 : association tenofovir/emtricitabine et lopinavir, puis brièvement par tenofovir/emtricitabine et nevirapine en 2009 (interrompue en raison d'une réaction d'hypersensibilité) et enfin tenofovir/emtricitabine/raltegravir.
- Un brève épisode d'inobservance, avec délire interprétatifs, avait justifié en 2010 l'introduction de la risperidone après élimination d'une cause somatique. L'observance de ses traitements était bonne depuis, et les délires enkystés.

- En 2014, il retourne en Thaïlande. Il apparaît progressivement des troubles du comportement et des fonctions supérieures sur 8 semaines environ, qui s'aggravent plus rapidement sur une quinzaine de jours. Il est « rapatrié » par ses « amis » thaïlandais dans le service. Vous apprenez qu'en Thaïlande, il avait interrompu tous ses traitements trois mois après son arrivée, tout d'abord la risperidone, puis les combinaisons antirétrovirales devant l'impossibilité de se procurer les médicaments.

- Il ne présente pas de fièvre. Il est orienté dans le temps et dans l'espace, mais incohérent avec quelques délires interprétatifs, des troubles mnésiques, attentionnels et un ralentissement psychomoteur. Il n'y a pas de syndrome méningé, ni de signe de localisation ou de déficit des paires crâniennes. Le reste de l'examen clinique, en dehors d'adénopathies non douloureuses et centimétriques est normal.

1. quels diagnostics évoquez-vous ? (Ordonnez vos réponses)



Etiologies possibles (liste non exhaustive)

Encéphalopathies

Encéphalopathies métaboliques

- Insuffisance hépatique par exemple

Prises de toxiques
Médicamenteuse
(neurotoxicité des ARV)

Non inflammatoires

Localisations secondaires néoplasiques ou primitives (lymphome cérébral)

dégénératif

thrombophlébite

Troubles psychiatriques

Inflammatoire : encéphal-« ite »

Infectieuses

Non infectieuses
Auto-immunes
Para-néoplasiques
Post-infectieux (ADEM)

**Quand
évoquer une
méningo-
encéphalite?**

fièvre

**Syndrome
méningé
(inconstant)**

**Signes de
dysfonctionnement du SNC:**

Tr de la vigilance

Tr du comportement

Crises d'épilepsie

Signes neurologiques focaux

**Imagerie cérébrale (IRM
cérébrale), ponction
lombaire et EEG aident
au diagnostic**

Encéphalite infectieuse à agent opportuniste le plus probable

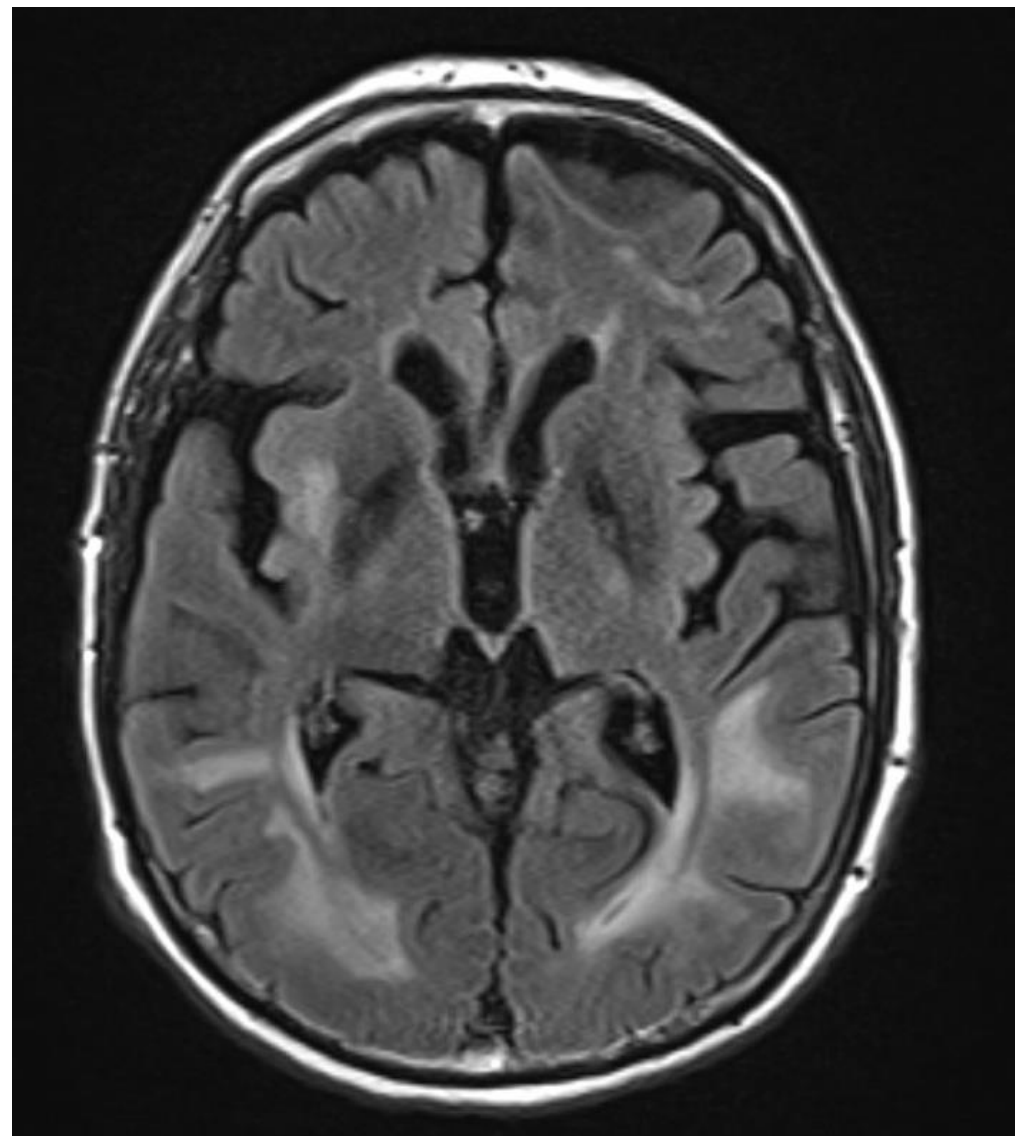
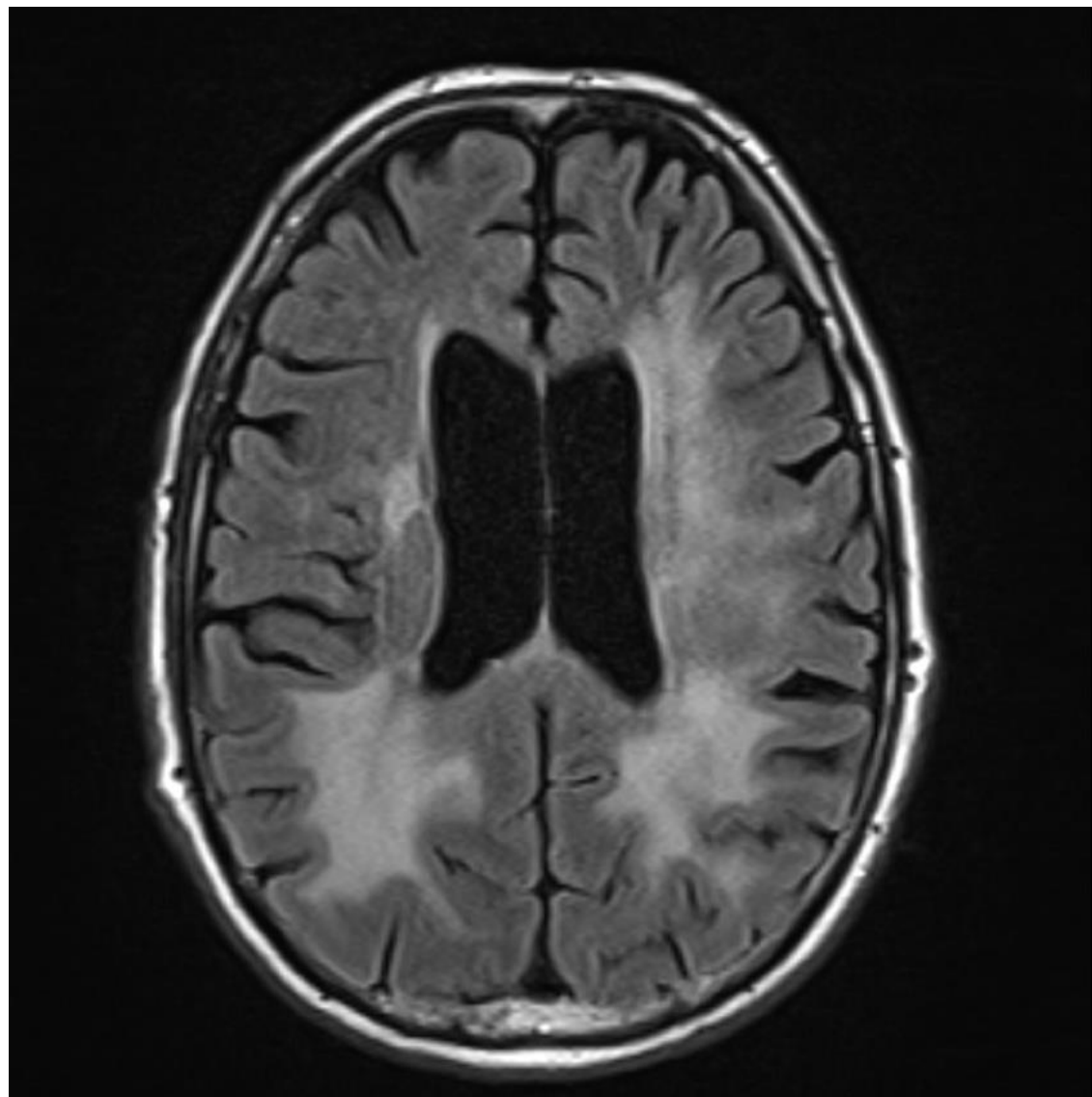
- Terrain d'immunodépression VIH sévère
- Progressif
- A évoquer jusqu'à preuve du contraire
 - Toxoplasmose cérébrale : 1ere cause d'infection opportuniste SIDA chez la PVVIH (12% en 2014 données INVS santé publique France) ++
 - Encéphalopathie ou encéphalite VIH++
 - Leucoencéphalopathie multifocale progressive++
 - Encéphalite à CMV+
 - Cryptococcose+
 - Tuberculose neuroméningée (et mycobactéries atypiques)+
 - Neurosyphilis+
 - HSV (très peu probable)
 - VZV (peu probable)

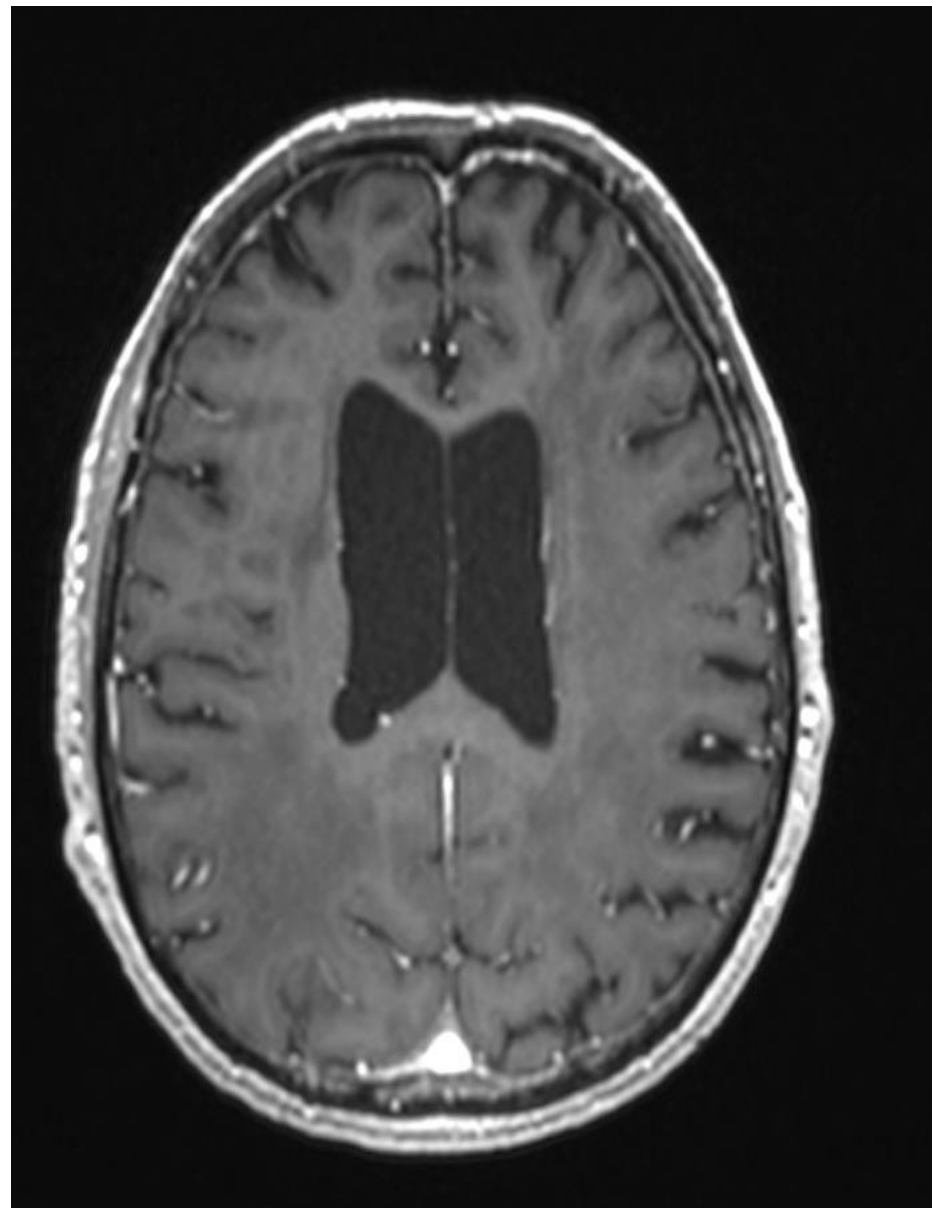
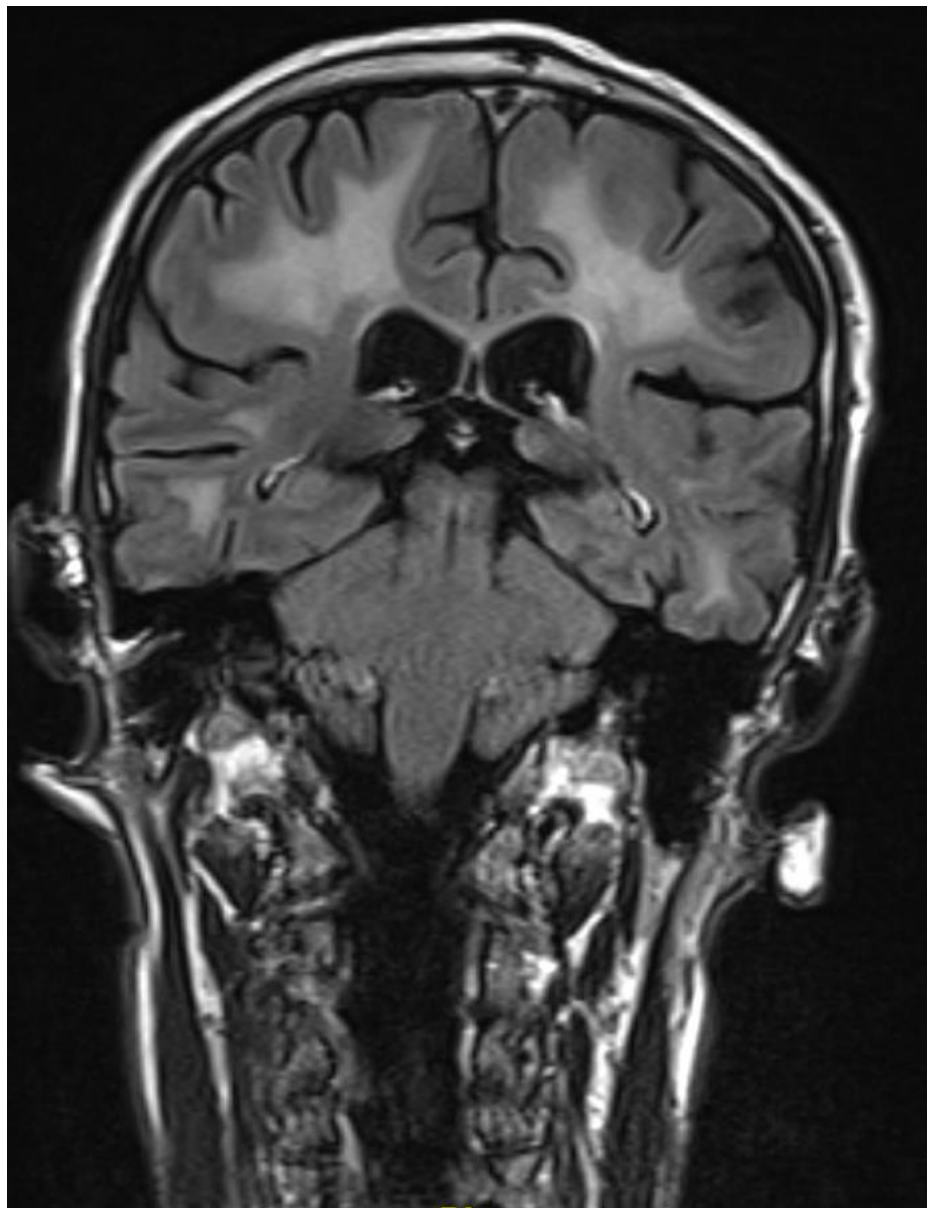
- La goutte épaisse était négative. La recherche d'alcool éthylique, de benzodiazépines, de cannabis, de cocaïne, d'opiacés, et d'amphétamines étaient négatives. La charge virale VIH-1 plasmatique est mesurée à 12 000 copies/mL. Le taux de lymphocytes TCD4 revient à 6/ μ L. Il n'y avait pas de syndrome inflammatoire ni d'hyperleucocytose.

Question 2 : Quels autres bilans réalisez-vous pour expliquer les troubles neurologiques ?

- Sérologies toxoplasmose et CMV (si +, plus à risque de...)
- Phénotypage lymphocytaire : lymphocytes T CD4/CD8 (stratification des risques des agents opportunistes)
- Sérologie syphilis
- PCR CMV dans le plasma
- Sérologie syphilitique plasma
- Ag cryptocoque
- IRM avec injection
- PL
 - avec biochimie, bactériologie standard et recherche de BAAR
 - Recherche de HSV/VZV/CMV/JC/EBV par biologie moléculaire
 - Charge virale VIH LCR ; PCR toxo
 - Encre de chine et Ag cryptocoque dans le LCS
 - Sérologie syphilitique LCS si plasma positif
 - Cytologie à la recherche de cellules anormales

- Vous réalisez une ponction lombaire qui objective une protéïnorachie à 0,75 g/dL, un rapport glycorachie/glycémie > 0,5. On objective 17 globules blancs/mm³ et un taux de lactates normal. La charge virale du LCS reviendra positive à 186 700 copies/mL (5,27 log). L'examen direct à la recherche de BAAR sera négative, ainsi que les cultures bactériologiques à 72 heures. Le reste du bilan étiologique sanguin était négatif
- Au bout de 4 jours (!), vous obtenez une IRM cérébrale, avec injection de gadolinium, et séquences classiques T1, T2 et flair. Les images sont les suivantes (document joint).





Question 3 : quelles anomalies décrivez-vous ?

- Coupes IRM transversales (ici Flair et T1 Gadolinium). Hypersignaux flair en plage confluyente bilatérale, et globalement symétrique, de la substance blanche profonde et périventriculaire prédominant en frontopariétal. Pas d'atteinte sous-tentorielle. Traduction en hyposignal T1, sans anomalie de diffusion et sans rehaussement après gadolinium. Respect des fibres en U et du ruban cortical. Séquelle de toxoplasmose para-ventriculaire droite en regard de l'insula.
- Pas de lésion ischémique récente ou semi-récente. Structures médianes en place. Élargissement des espaces péri-cérébraux et ectasie des ventricules en rapport avec une atrophie cortico-sous-corticale. Pas d'hémorragie intra ou péri-cérébrale.

Question 4 : Quelles sont les arguments pour une encéphalite VIH ou une LEMP à la clinique et à l'IRM ?

LEMP

- Pour
 - affection subaigue, voir insidieuse, sans fièvre, ni hypertension crânienne, ni céphalée, contexte d'immunodépression profonde
 - IRM : Hyposignal T1, hypersignal T2 Flair
- Contre
 - pas de déficit focal (présent dans 65%), pas de troubles visuels
 - IRM : atteinte periventriculaire (prédominance sous-corticale, proche des sillons qu'elle souligne dans la LEMP), plutôt symétrique

Encéphalite VIH

- Pour :
 - clinique compatible sans signes focaux, subaiguë, troubles de la personnalité, dans un contexte de rupture thérapeutique avec forte immunodépression
 - IRM : pas de prise de contraste, atteinte symétrique de la substance blanche, periventriculaire, plutôt symétrique, atrophie-cortico-sous corticale
 - (Aussi différentiel de charge viral entre LCS et plasma)
- Contre :
 - IRM : présence d'un hyposignal T1

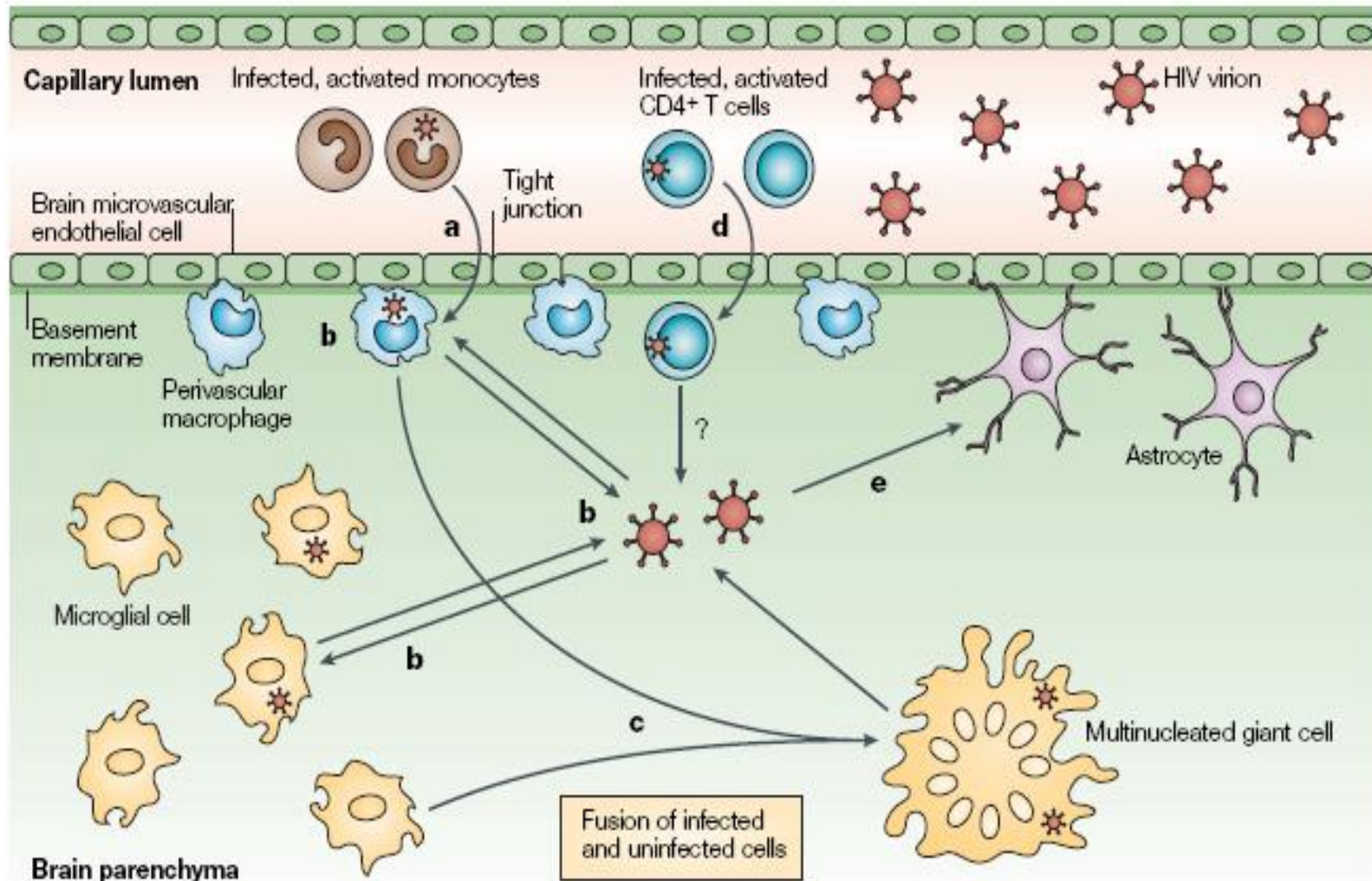
Question 5 : La PCR JC est négative dans le LCS. Est-ce que cela modifie vos deux hypothèses diagnostiques ?

- Le diagnostic est moins probable, surtout en l'absence de traitement antirétroviral en cours et d'une immunodépression sévère. La sensibilité de la PCR JC hors combinaisons antirétrovirales est de 72 à 92%
- L'atypie en cas d'encéphalite VIH est la présence d'un hyposignal en T1
- La réponse thérapeutique plus ou moins rapide et une IRM de contrôle seront d'autres éléments de réponse

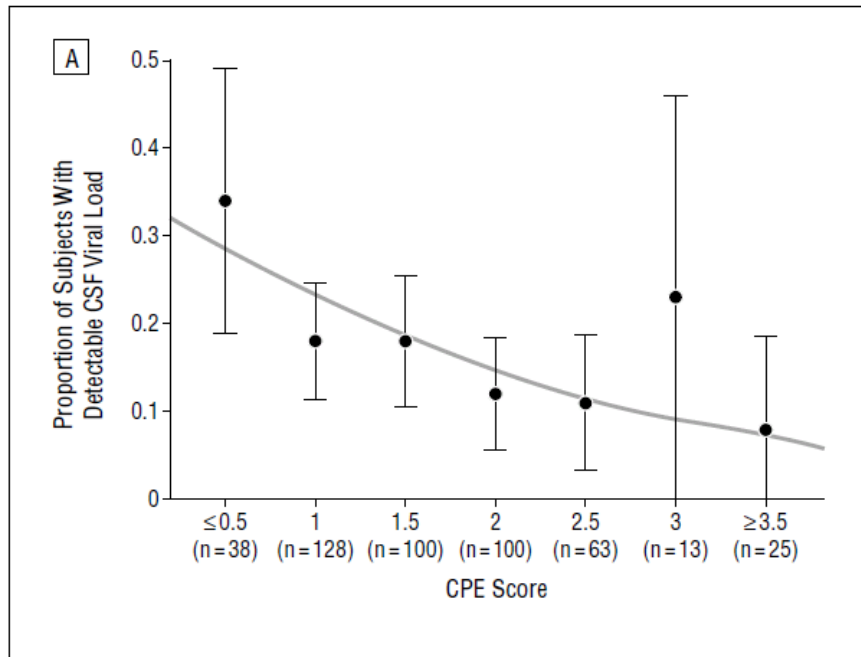
Question 6 : Quel traitement antirétroviral privilégiez-vous, argumentez ?

- La reprise de son traitement antirétroviral antérieur ou un traitement proche, en l'absence de génotypage permettrait
 - D'avoir une combinaison antirétrovirale avec une pénétration cérébrale suffisante
 - D'assurer une efficacité virologique au regard de la réponse thérapeutique lorsqu'il prenait ce même traitement antirétroviral
 - L'abacavir, en l'absence de HLAB5701 est contre-indiqué
 - La viramune, en raison de l'hypersensibilité dans ses ATCD, est contre-indiquée
 - Une IP de dernière génération est aussi un bon choix eu égard d'une possible inobservance
 - Le contrôle de la charge virale plasmatique est le principal facteur pour contrôler l'encéphalite (plus que le score CPE)
 - TDF/FTC LPV/r ou DRV/r me semblent des options acceptables

La réplication virale dans l'encéphale : facteur principal pathogénique dans l'encéphalite VIH



Score CPE et charge virale LCR



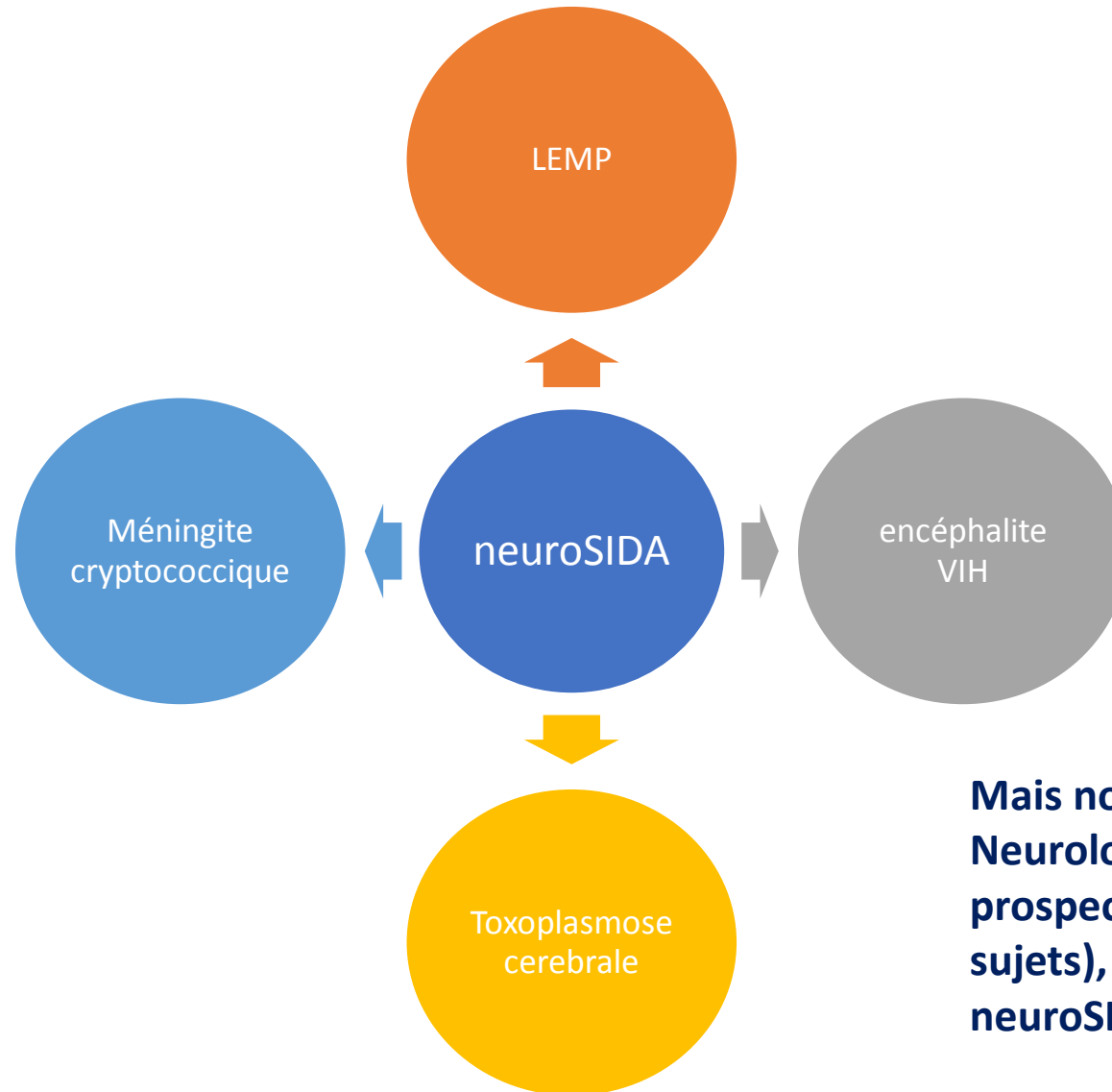
- **Score de pénétration cérébrale de chaque ARV calculé en fonction**
 - Données études cliniques d'efficacité sur CV LCR
 - Études pharmacologiques de dosage des molécules dans le LCR (C/CI50)
 - Pharmacocinétiques prévisibles (ex. enfuvirtide et PM)
- **Score validé sur une étude prospective CHARTER (corrélation score et CV LCR (>50 copies/ml) : score faible < 2 associé à une persistance de la réplication virale (RR=1,88) (20%/12%)****

** Après ajustement sur CV plasmatique, taux de CD4, nombre total d'ARV, type et durée des combinaisons d'ARV, et observance

Score CHARTER CPE (*CNS Penetration Effectiveness*) modifié en 2010

	4	3	2	1
INTI	Zidovudine	Abacavir Emtricitabine	Didanosine Lamivudine Stavudine	Ténofovir Zalcitabine
INNTI	Névirapine	Delavirdine Efavirenz	Etravirine	
IP	Indinavir/r	Darunavir/r Fosamprenavir/r Indinavir Lopinavir/r	Atazanavir Atazanavir/r Fosamprenavir	Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Saquinavir/r Tipranavir/r
Inhibiteurs d'entrée/fusion		Maraviroc		Enfuvirtide
INI		Raltégravir		

Probable intérêt du score CPE dans les pathologies avec forte réplication virale intracérébrale

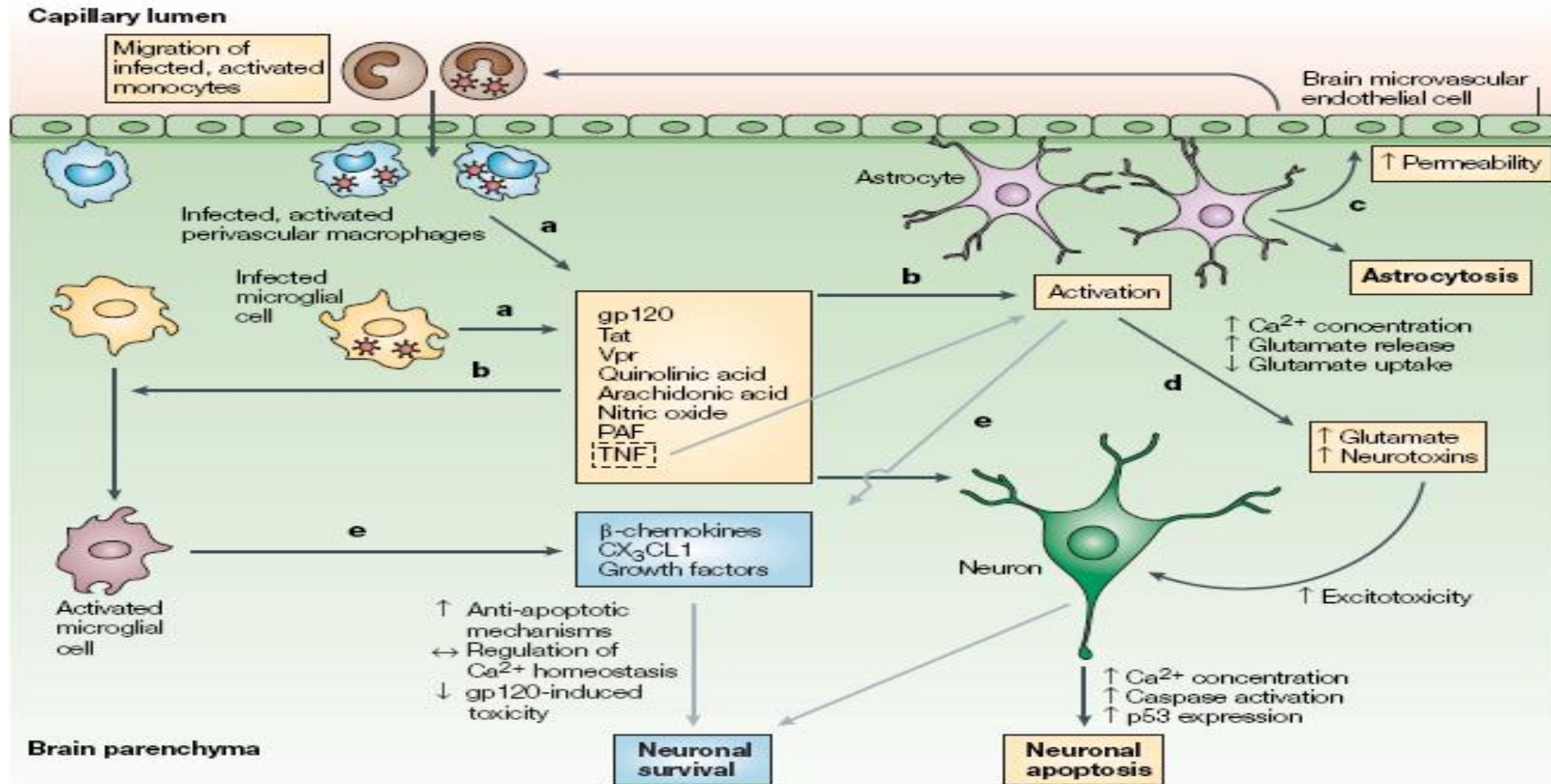


**Mais non démontré Par ex. Caniglia
Neurology 2014 : grande cohorte
prospective de sujets naïfs (66000
sujets), sans différence d'incidence de
neuroSIDA en fonction des scores CPE**

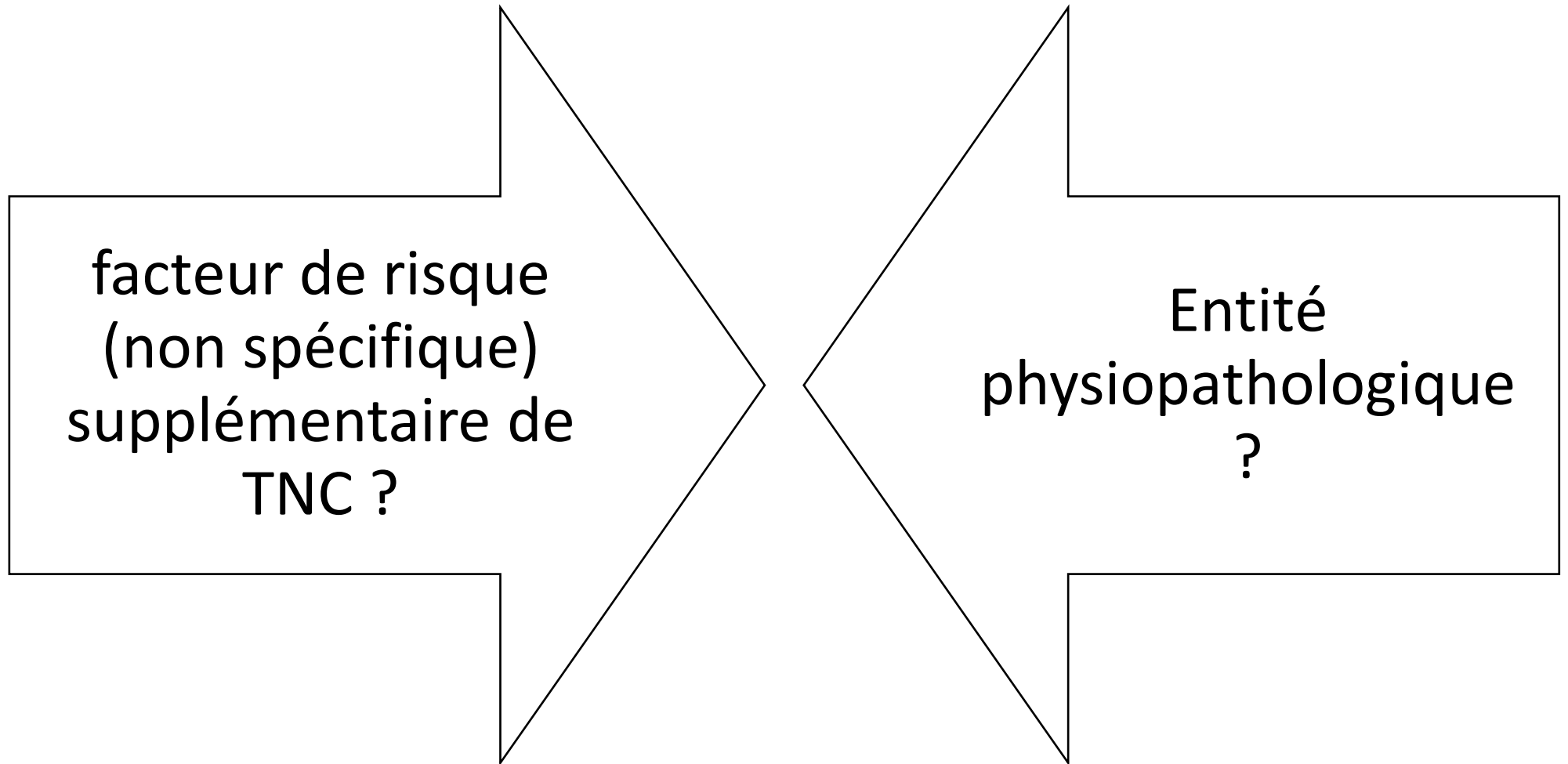
- Mr A. reprend son traitement antirétroviral correctement. Sa charge virale devient indétectable, et son taux de lymphocytes TCD4 augmente progressivement à 265 cellules/ μ L. Il est aussi observant pour son traitement par risperidone. Trois ans plus tard, il se plaint de troubles mnésiques progressifs, et une impression de ralentissement psychomoteur. Vous l'adressez au neurologue. Les tests mettent en évidence quelques troubles légers des vitesses motrices, ainsi qu'un déficit attentionnel et de vitesse de traitement, mais sans retentissement fonctionnel. Six mois, plus tard, ces troubles cognitifs sont confirmés, sans aggravation nette.

Question 7 : Quels facteurs de risques de troubles neurocognitifs présente Monsieur A ?

Y a t il une spécificité dans les TNC chez les PVVIH sous combinaisons antirétrovirales ?



Infection VIH et TNC à l'ère des Combinaisons antirétrovirales



Les facteurs cardiovasculaires, ATCD SIDA sont des FDR

- Soit liés à l'infection virale :

- nadir CD4 < 200/mm³
- antécédents d'infections opportunistes du SNC+++
- mauvaise observance des ARV,
- charge virale plasmatique détectable ;

Présent chez notre patient

- Soit liés à l'hôte :

- âge,
- co-infection par le VHC,
- facteurs de risque cardiovasculaires ou pathologie cérébrovasculaire avérée,
- consommation de substances psycho-actives,
- troubles psychiatriques,
- syndrome d'apnées du sommeil

Le score CPE et TNC

- Résultats discordants dans la littérature entre TNC et CPE (1-5)
- IP en monothérapie (switch) ne majore pas les TNC (6)
 - Le risque (faible) est l'échappement virologique « totale » avec quelques cas décrits d'encéphalite VIH sous monothérapie (7-9)
- Intensification maraviroc chez PVVIH naïve asymptomatiques sur la neurocognition (TDF/FTC/ATZ/r vs ABC/3TC/r/DRV/MVC) : pas de différence en terme de cognition, ni de métabolites cérébrales (10)
- Intérêt probable en cas de TNC avec discordance entre CV LCR et CV plasmatique sous traitement
 - Observance imparfaite
 - Notion de réservoir
 - Avec génotypage à faire

- Quelques mois plus tard, Monsieur A. a interrompu son traitement par risperidone de son propre chef. Il tient de plus en plus de propos « interprétatifs », au sujet de sa maladie VIH qui n'existerait pas, inventé par les professionnels de santé pour pouvoir prescrire. Il ne veut plus prendre tous ces comprimés et menace d'interrompre le traitement. Un collègue vous propose de simplifier son traitement par abacavir/epivir et dolutegravir (HLA B5701 négatif), ce qui permettrait d'assurer un score CPE élevé, et réduire le nombre de prises.

Question 8 : pourquoi cette idée ne vous semble pas idéale ?

- Potentiels effets neuropsych du dolutegravir¹
- Fréquence relativement faible mais plus importante pour le DTG que les autres anti-intégrases

(1. par exemple Cuzin et al. J Antimicrob Chemother 2018)

Take home messages

- Encéphalite VIH et TNC : 2 pathologies et 2 physiopathologies différentes
- Intérêt du score CPE pour traiter les encéphalites contestés, mais logique (intérêt pour les pathologies avec forte réplication virale intracérébrale)
- Moins pour les TNC sauf si réplication virale
- Apport de l'IRM cérébrale+++ et du bilan étiologique
- Traiter et stabiliser les patients « psychiatriques » pour maintenir une observance des traitements et un suivi adéquat.