

# Dépistage et Prise en Charge des Troubles Neurocognitifs liés au VIH

**Jacques GASNAULT**  
**Service de Médecine Interne**  
**CHU Bicêtre**  
**AP-HP**

**IX<sup>ème</sup> Congrès National  
de la SFLS  
Lille, 23 et 24 octobre 2008**



# Troubles Neurocognitifs liés au VIH

## HIV-Associated Neurocognitive Disorders (HAND)

- **Un problème persistant**
  - Mais mal identifié
- **Comment les dépister**
- **Comment les traiter**
  - Meilleure évolution avec des antirétroviraux neuroactifs

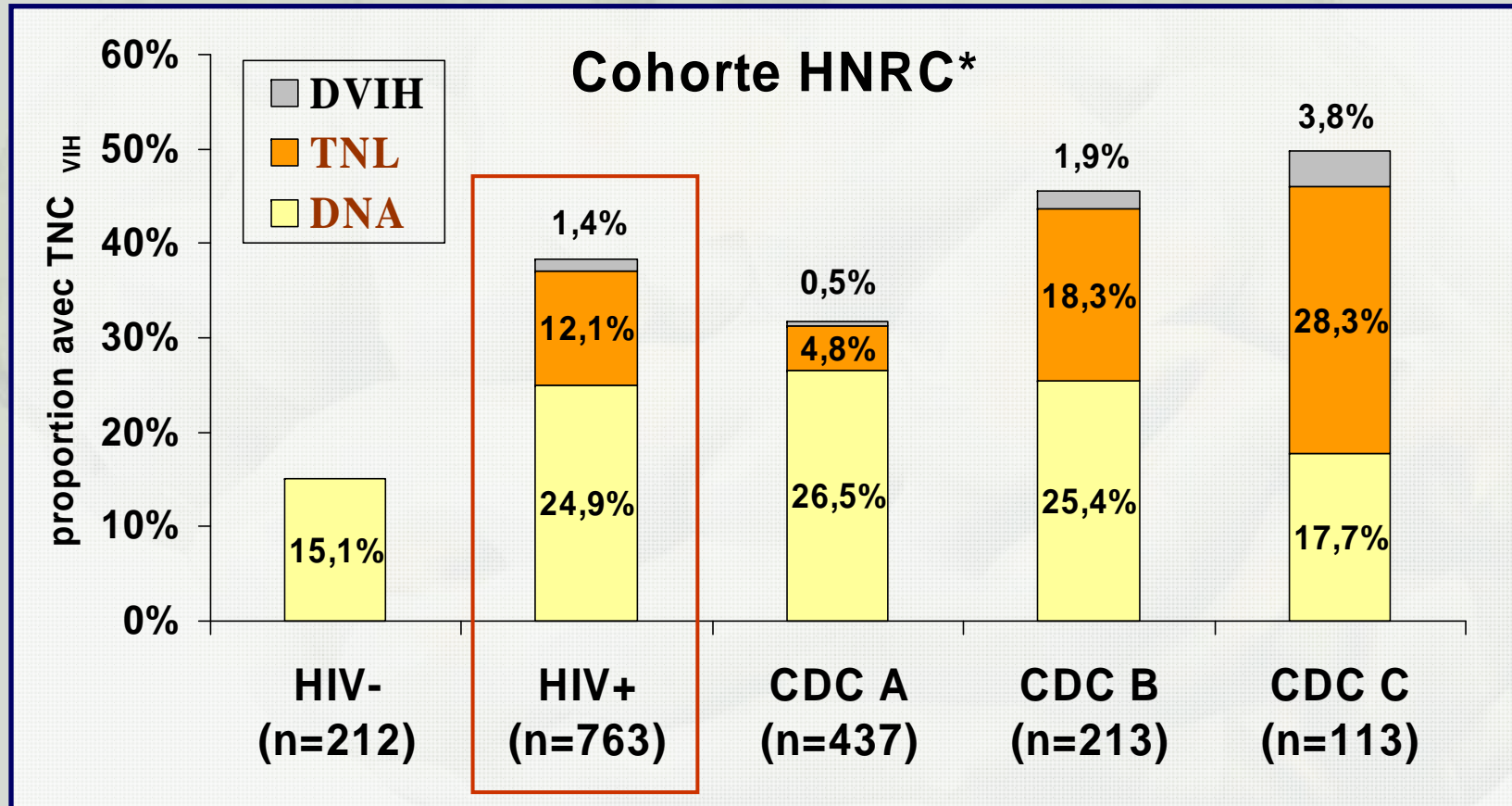
# Troubles Neurocognitifs liés au VIH

*Critères HAND révisés du NIMH-NINDS (Antinori et al. Neurology 2007)*

| <b>TNC<sub>VIH</sub></b>                   | Déficit <u>acquis</u> dans au moins 2 champs cognitifs * | Interférence avec Activités de la Vie Quotidienne |
|--|--|---|
| Déficit Neurocognitif Asymptomatique (DNA) | ≤ 1 ET par rapport au score attendu                      | Aucune  |
| Trouble Neurocognitif Léger (TNL)          | ≤ 1 ET   | Légère  |
| Démence associée au VIH (DVIH)             | ≤ 2 ET   | Marquée   |

\* attention, langage, mémoire, fonctions exécutives, traitement des informations, fonctions perceptivo-motrices complexes, ...

# Une prévalence qui reste élevée



**Prévalence des  $TNC_{VIH}$  en fonction du stade CDC**

\*HIV Neurobehavioral Research Center (UCSD)

(d'après Grant I for HNRC, 2005)

# Trouble Neurocognitif: formes légères

- Origine multifactorielle probable
- Facteur de risque indépendant de mortalité (*Ellis R 1997, Wilkie 1998*)
- Risque évolutif vers une démence avérée (*Stern 2001*)
- **Impact sur observance thérapeutique** (*Hinkin 2002*)
- **Difficultés pour conduite automobile** (*Marcotte 1999*)
- **Prévalence: ~ 30%** (*Ferrando 1998, Becker 2004, Tozzi 2005, Antinori 2007*)
  - Hétérogénéité des populations étudiés et des critères neuropsychy
  - **Etude Coglog** (Cohorte Aquitaine, *en cours*)
    - 230 patients (âge médian = 46 ans)
    - Prévalence des TNC<sub>VIIH</sub>: **24%**
  - **Etude Sigma** (file active de Bicêtre, *en cours*)
    - 37 patients âgés d'au moins 60 ans (âge médian= 67 ans)
    - Prévalence des TNC<sub>VIIH</sub>: **49%** (14% DNA, 24% TNL et 11% DVIIH)

# TNC<sub>VIH</sub> : facteurs de risque

## Hôte

- **Nadir CD4 bas, stade C**
- **Dénutrition**
- **Âge élevé** (plus de 50 ans)
- **Insulino-résistance**
- **Abus de substances psychotropes** (*Alcool, Benzodiazépines, Cocaïne, Méтамphétamine, Opiacés, ...*)
- **Polymorphisme génétique** (*APOE4, MCP-1, récepteurs CCR2 et TNF- $\alpha$ , ...*)

## Virus

- **Durée de l'infection chronique**
- **Infection VIH non contrôlée**
- **Génétique**
  - Souches neurotropiques ?
  - Neuro-adaptation
- **Co-infection VHC**

# Présentation clinique

- **Atteinte cognitive**

- Déf
- Tro
- Ral
- Syn

## Evaluation Neuropsychologique

- Batteries standardisées **explorant les différents champs cognitifs**
- Durée ~ 3 h
- Neuropsychologue

- Modif
- Troub
- Signes négatifs

⇒ **Batteries simplifiées**

Maladresse gestuelle

(çage)

ation  
ôle pulsionnel

**Atteinte sous-cortico-frontale**

# Batterie courte de dépistage

| Tests                           | Champ cognitif                  |
|---------------------------------|---------------------------------|
| Test des 5 mots de Dubois       | Mémoire (apprentissage, rappel) |
| Dessin de l'Horloge             | Fonctions exécutives            |
| Trail Making Test A             | Vitesse motrice                 |
| Code de la WAIS-R               | Rapidité psycho-motrice         |
| Trail Making Test B             | Flexibilité mentale             |
| Empan digital direct et inversé | Attention, mémoire de travail   |
| Set-test d'Isaac                | Fluence verbale                 |
| IADL4                           | Activités de la vie quotidienne |

**MMS (Folstein):** Plus approprié pour dépister un déficit néo-cortical que les atteintes sous-cortico-frontales

→ mais ... intérêt chez sujet âgé

A faint, light-colored image of a human brain is visible in the background of the slide.

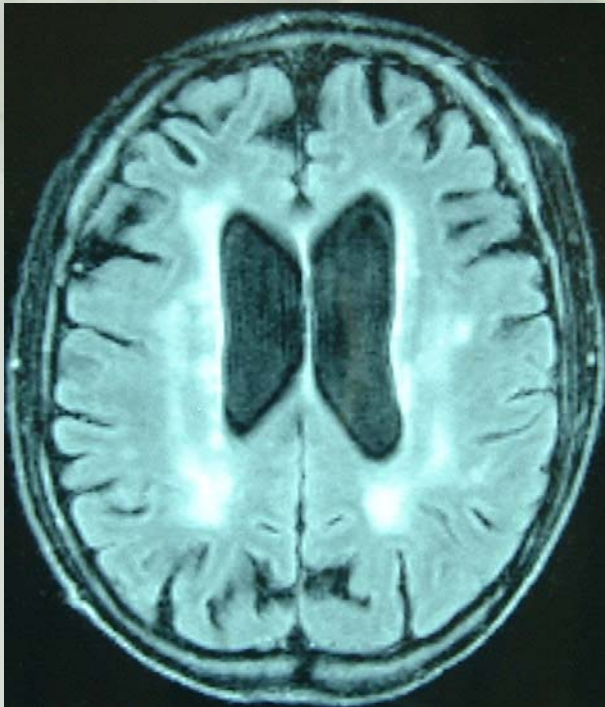
## Qui dépister en priorité ? Quels sujets à risque ?

- Si plaintes cognitives
- Si  $CD4 < 200/\mu L$  ou stade C
- Après 50 ans
- Si co-infection VHC
- Si mauvaise observance identifiée

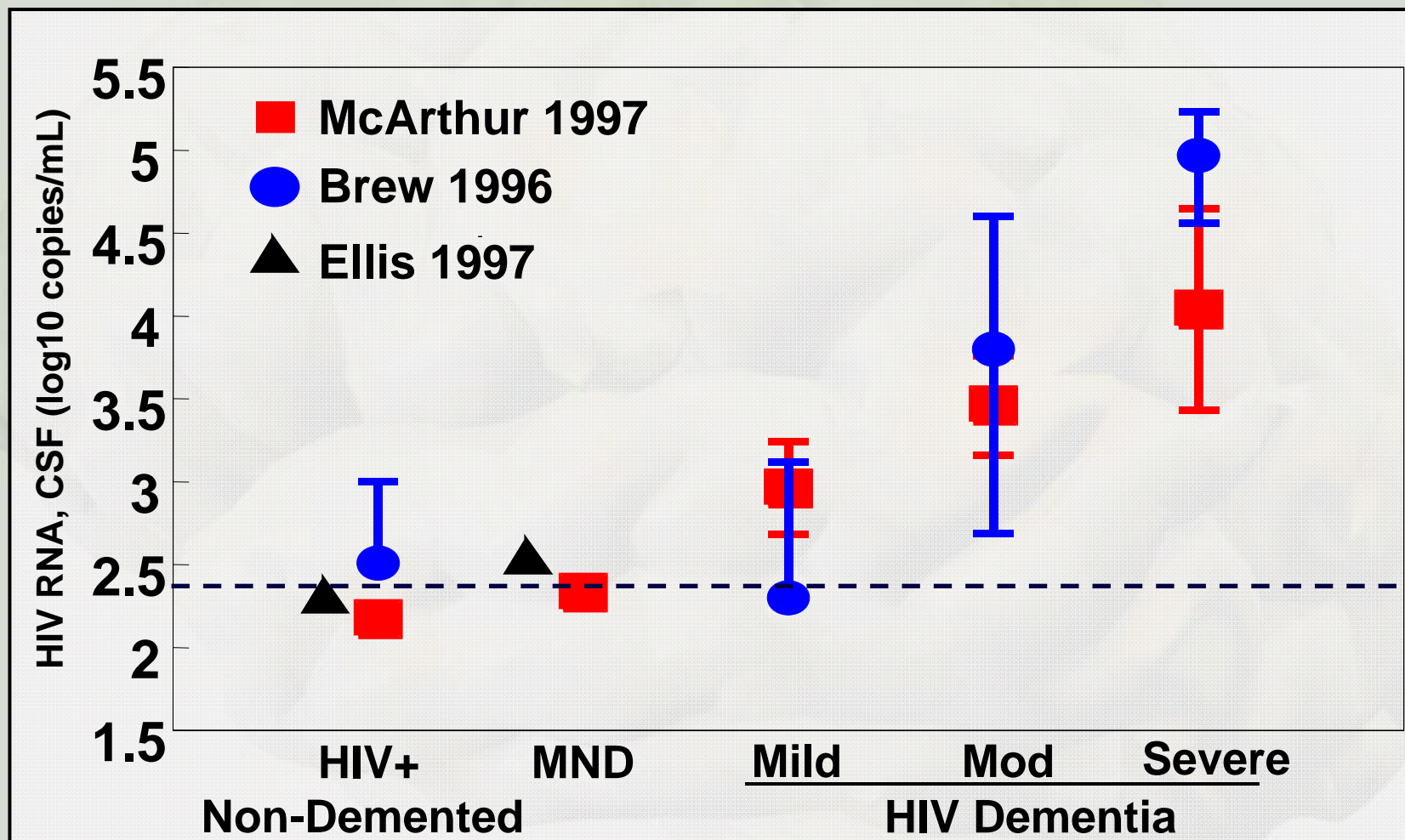
# IRM Morphologique



Premier objectif  
écarter d'autres étiologies



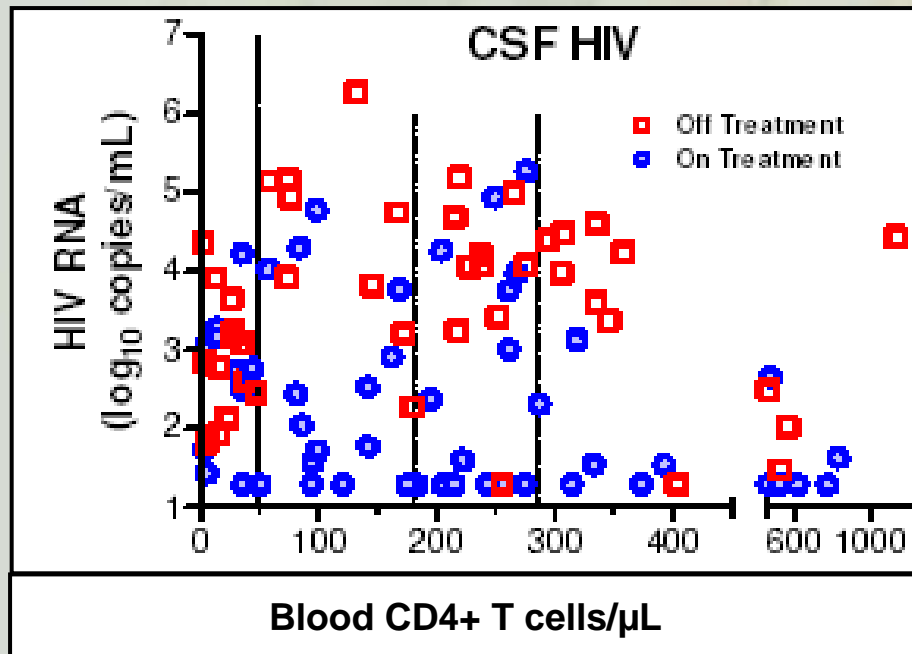
## Charge Virale dans le LCR : période pré-cART



Histoire naturelle (période pré-cART): bonne corrélation entre le niveau de la CVIH dans le LCR et la sévérité de l'atteinte cognitive.

(d'après McArthur J Neuro Immun 2004)

## Charge Virale dans le LCR : période cART



| ARV         | N  | QNPZ4* | CVIH <sub>LCR</sub> |
|-------------|----|--------|---------------------|
| Non         | 46 | -0.46  | 3.61                |
| Oui (total) | 54 | -0.51  | 1.66                |
| Echec       | 36 | -0.42  | 2.45                |

**Absence de corrélation entre le niveau de CVIH<sub>LCR</sub> et la sévérité du Trouble NeuroCognitif**

(\* QNPZ4 score = timed gait, finger tapping, grooved pegboard, Digit Symbol test)

(Spudich SS et al. BMC Inf Dis 2005)

## Charge virale VIH dans le LCR

- ✓ **A interpréter en fonction de l'histoire thérapeutique**
- ✓ **En cas de TNC chez Naïf (histoire naturelle)**
  - $CVIH_{LCR}$  de niveau élevé, parallèle à  $CVIH_{plasma}$
  - Le plus souvent corrélée à la sévérité du TNC
- ✓ **En cas de TNC chez Prétraité**
  - **Interprétation complexe**
  - Compartimentalisation du SNC et du LCR
  - **Discordance plasma / LCR**
  - Pléïocytose ++

# ARV : Modèle Activité Intracérébrale

« Le traitement de l'encéphalopathie VIH, c'est (d'abord) celui de la maladie VIH »

*Richard Price, 2002*

**Antirétroviraux**

**Réduction de la neurotoxicité**

↓ Pression virale  
↓ Pénétration et  
↓ Réplication  
du VIH  
dans le SNC

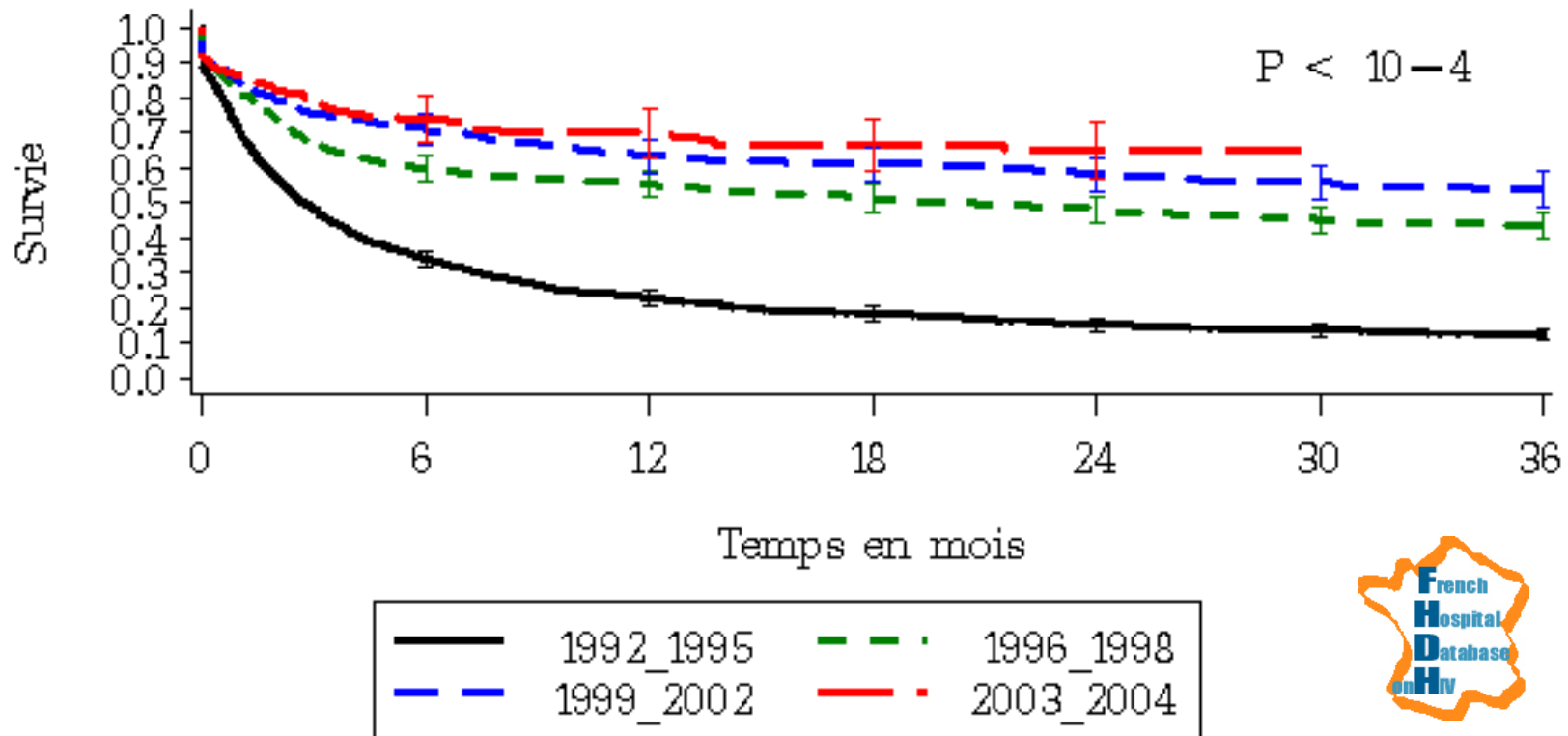
**Amélioration  
des fonctions  
cognitives**

**Neuroprotection  
suffisante**

*(d'après Letendre 2008)*

# Effacité des antirétroviraux

## Survie apres ENCEPHALOPATHIE VIH



**Survie à 1 an** en 1992-1995: 23% IC95%=[20,8%;24,9%]  
en 2003-2004: 70% IC95%=[62,6%;76,7%]

(d'après Lanoy E & GEC, EACS 2007)

# Combinaisons ARV : Effets cognitifs

- Peu d'études neuropsychologiques prospectives

- Amélioration durable du déficit cognitif

*(Suarez S AIDS 2001, Ferrando SJ J Neuropsych Clin Neuro 2003)*

- Diminution du ralentissement psychomoteur *(Arendt AIDS 2001)*

- Bénéfice plus limité sur syndrome dyséxécutif et déficit mnésique *(Suarez S AIDS 2001)*

- Corrélation avec baisse de  $CVIH_{LCR}$


*(Letendre S Ann Neurol 2004, Cysique J AIDS 2005, Marra CM et ACTG736, CROI 2007)*

- Formes éteintes ou dépassées: **peu ou pas d'effet**

*(Price AIDS 1999, Tozzi J AIDS 2007)*

- **Quelle place pour les ARV neuro-actifs ?**

# ARV Neuro-Actifs

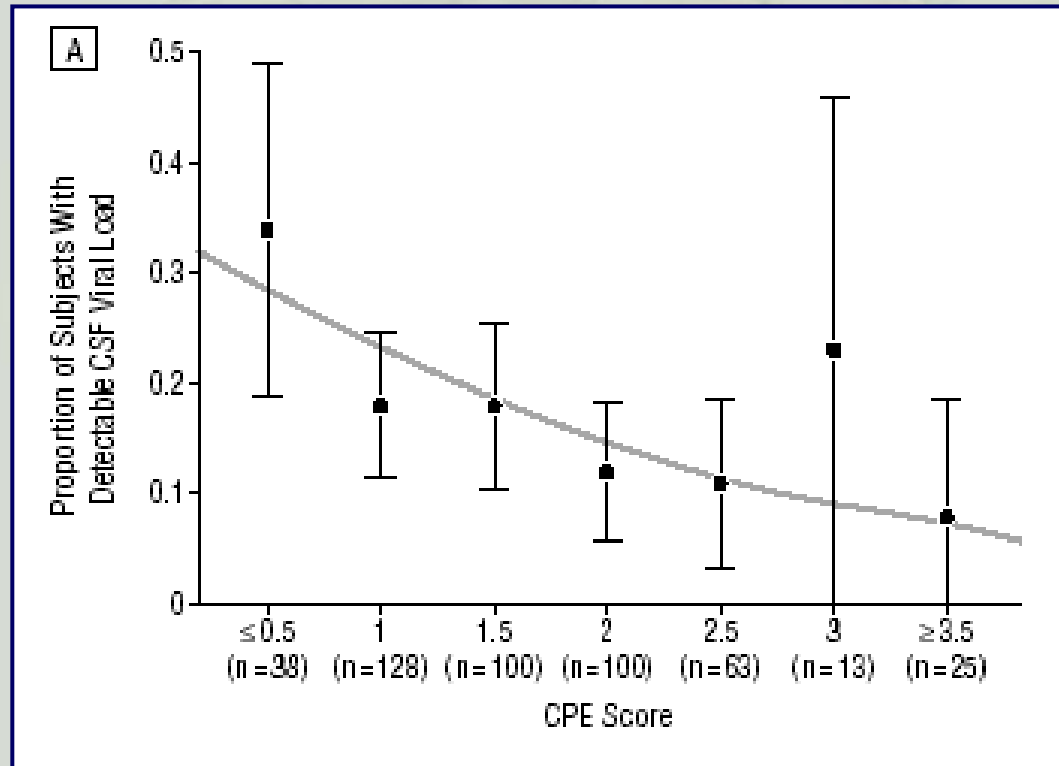
- ✓ Classification composite des ARV : **3 niveaux**
- ✓ Méthodologie hiérarchisée (**meilleur niveau de preuve**)
  - Efficacité clinique
  - Pharmacocinétique: concentration dans LCR  $> IC_{50}$  (QI)  
*(souche VIH de type sauvage, Monogram Biosciences)*
  - Physico-chimique: taille, conformation spatiale, liaison aux protéines, ...
- ➔ **Score CHARTER ou CPE** (CNS Penetration-Effectiveness Score)
  - 0= bas, 0,5= intermédiaire, 1= élevé
- ✓ **Score pour une combinaison ARV** = somme des scores CPE de chaque ARV de la combinaison
- ✓ **Meilleur résultat si score élevé**
  - **Quels critères évaluation ?** 

**Virologique  
Survie  
Cognitif**

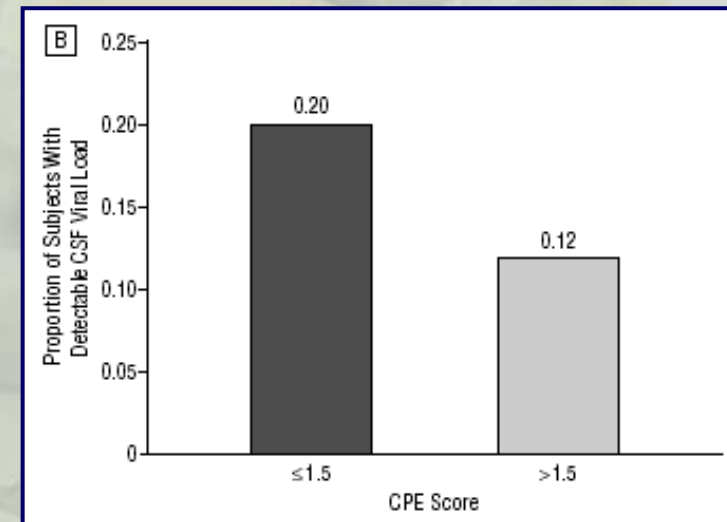
## Score CHARTER

| <i>Classe</i> | <b>1 (élevé)</b>                        | <b>0,5</b>                                     | <b>0 (bas)</b>                                    |
|---------------|---|--|---|
| <i>INTI</i>   | Abacavir<br>Emtricitabine<br>Zidovudine | Lamivudine<br>Stavudine                        | Didanosine<br>Tenofovir                           |
| <i>INNTI</i>  | <i>Delavirdine</i><br>Nevirapine        | Efavirenz                                      |   |
| <i>IP</i>     | Indinavir/r<br>Lopinavir/r              | Atazanavir/r<br>Darunavir/r<br>Fosamprenavir/r | <i>Nelfinavir</i><br>Saquinavir/r<br>Tipranavir/r |
| <i>IF</i>     |   |  | T20   |

# CHARTER study (CNS HIV Antiretroviral Therapy Effect Research)



- 467 patients (Plasma/LCR)
- $CV_{\text{plasma}} > 50/\text{mL}$  : 201 (43%)
- $CV_{\text{LCR}} > 50/\text{mL}$  : 78 (17%)
- Score CPE médian = 1.5



Score CPE  $\leq 1.5 \Rightarrow$  risque  $CVI_{\text{LCR}}$  détectable  $\times 3$  (OR = 3.32)

# Pénétration des ARV et Survie après TNC<sub>VIH</sub>

(d'après Lanoy E & GEC, EACS 2007)



CPE score  $\geq 1.5$

0.49

CPE score  $< 1.5$

0.74

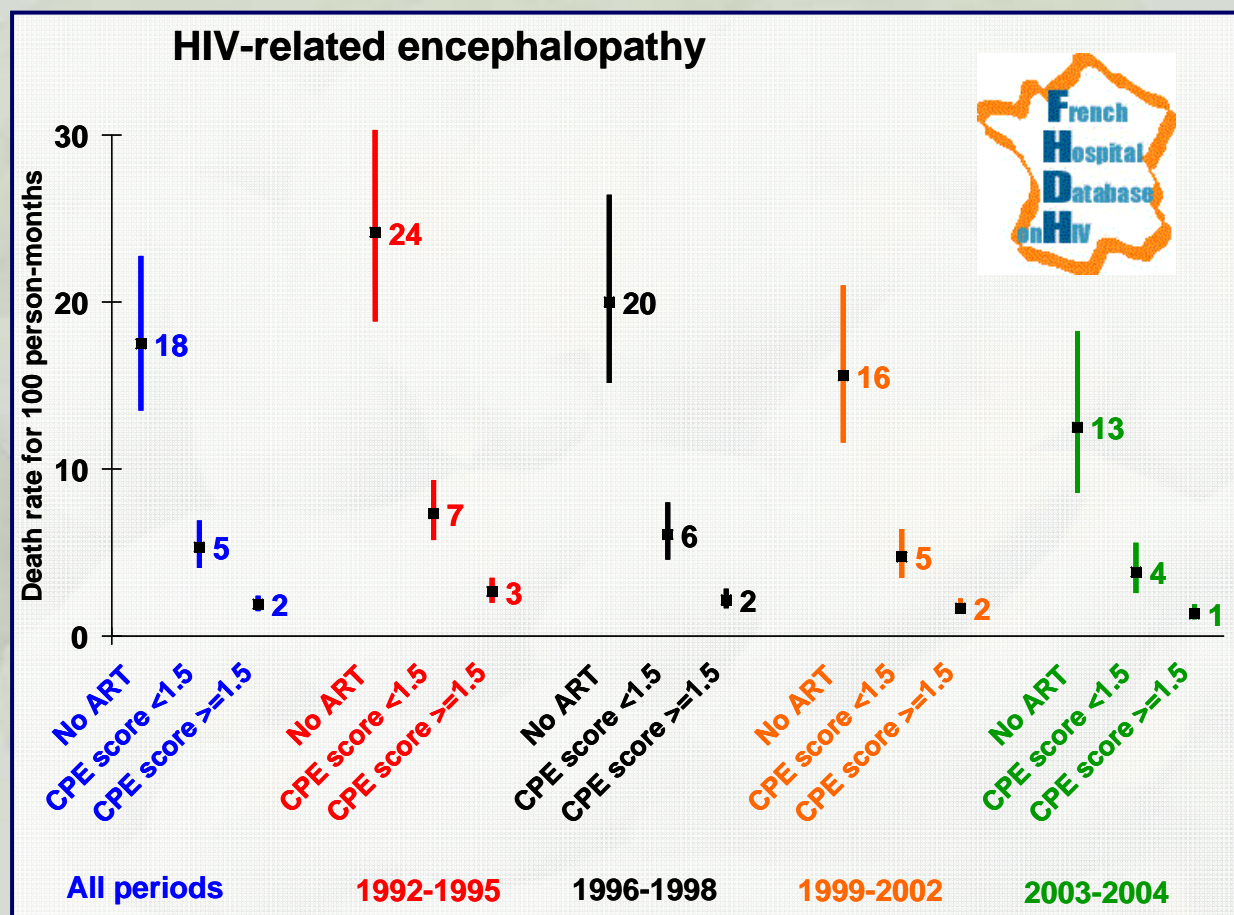
Hazard ratio (95%CI) 0.0

1.0

Diagnostic de démence VIH entre 1992-2004 (n = 3127)

Réduction de **26%** du risque de décès si score CHARTER  $< 1,5$   
et de **51%** si score CHARTER  $\geq 1,5$  (combinaisons neuro-actives)  
(Référence = absence de traitement ARV)

# Pénétration des ARV et Survie après TNC<sub>VIH</sub>



**Incidence de décès\* après diagnostic de démence VIH: 2,5 fois plus basse sous combinaisons d'ARV neuro-actives (score CHARTER ≥ 1.5)**

\* Ajustée sur âge, sexe, groupe d'exposition, stade C avant diagnostic, Nadir CD4, origine géographique, et période calendaire.

(d'après Lanoy E & GEC, EACS 2007)

## Combinaisons ARV Neuro-Actives Bénéfice Cognitif

| Auteur     | Année | Design | N   | Amélioration           | CPE            |
|------------|-------|--------|-----|------------------------|----------------|
| Tozzi      | 2008  | P      | 185 | Performance globale    | Score CHARTER  |
| Cysique    | 2004  | P      | 97  | Mémoire, moteur        | 3 neuro-actifs |
| Evers      | 2004  | C-S    | 306 | Temps de réaction      | Multiple       |
| Marra      | 2003  | P      | 25  | Performance globale    | ZDV, IDV       |
| von Giesen | 2002  | P      | 104 | Rapidité psychomotrice | NVP vs EFV     |

## TNC<sub>VIH</sub> : Principes du traitement

### ✓ Sujet Naïf

- Multithérapie antirétrovirale classique
- Puissante et schéma simple (observance +)
- Si TNC<sub>VIH</sub>, privilégier les Combinaisons à score CPE élevé (neuro-actives)

### ✓ Sujet Multitraité → Compromis

- Rechercher discordance C<sub>VIH</sub> plasma/LCR
  - Génotypes de résistance (LCR et plasma)
- Combinaisons neuro-actives
- MAIS résistances, effets indésirables, interactions médicamenteuses, complexité, ...

# **Troubles Neurocognitifs liés au VIH**

**Un diagnostic sous-estimé**



**Optimiser le dépistage**

**Traiter dans le cerveau: un objectif**

**Adhésion thérapeutique: un défi**

**Une population qui vieillit**



**Majoration du risque cognitif**