

# Actualités sur les troubles neurocognitifs liés au VIH

**Jacques GASNAULT**  
**Service de Médecine Interne**  
**CHU Bicêtre**  
**Paris**

**X<sup>ème</sup> Journées Nationales d'Infectiologie**  
**Atelier « Vieillesse accélérée**  
**au cours de l'infection à VIH »**  
**Lyon, 11 Juin 2009**

Déclaration d'intérêts

Au cours des 12 derniers mois, Jacques Gasnault a reçu des Honoraires des firmes Abbott, BristolMyersSquibb, GlaxoSmithKine et Tibotec.



ASSISTANCE  
PUBLIQUE



HÔPITAUX  
DE PARIS



Université  
Paris Sud

# Troubles Neurocognitifs liés au VIH

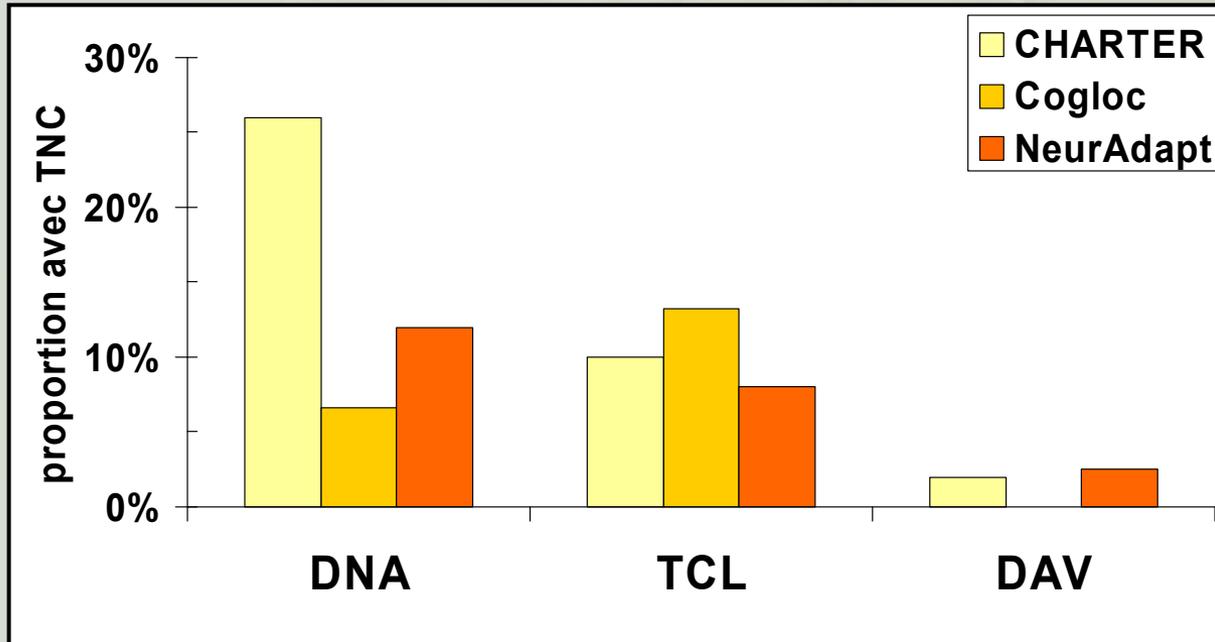
**Critères révisés de Frascati** (Antinori et al. Neurology 2007)

Critères HAND	Déficit <u>Acquis</u> dans au moins 2 champs cognitifs *	Interférence avec AVQ	Absence d'étiologie pré-existante
Déficit Neurocognitif Asymptomatique D N A	1 ET ou plus **	Aucune	✓
Trouble Neurocognitif Léger T N L	1 ET ou plus **	Légère	✓
Démence Associée au VIH D A V	2 ET ou plus **	Marquée	✓

\* attention, langage, mémoire, fonctions exécutives et traitement de l'information, fonctions perceptivo-motrices complexes

\*\* par rapport au score attendu (âge, niveau d'éducation)

# Prévalence élevée des TNC mineurs



- Age : ~ 45 ans
- Sous cART : > 70%
- Nadir CD4 < 200 : > 50%
- CVIH < 50 copies : de 41% à 70%
- Derniers CD4 : > 400/ $\mu$ L
- HCV+ : de 19% à 26%

## 16th CROI (2009)

**CHARTER** (n=1555)  
dont Stade C: 63%  
TNC: 36%

(Heaton R et al., abstract 154)

**COGLOC** (n=323)  
dont Stade C: 23%  
TNC: 20%

(Bonnet F et al., abstract 474)

**NeurAdapt** (n=158)  
dont Stade C: 26%  
TNC: 20%

(Vassallo M et al., abstract 464)

# Trouble Neurocognitif : formes légères

## Impact dans la « vraie vie »

- Difficultés pour AVQ complexes (gestion de l'argent, du temps, ...) *(Heaton 2004)*
- **Observance thérapeutique médiocre** *(Hinkin 2002, Woods 2008)*
- Difficultés pour conduite automobile *(Marcotte 1999, Marcotte 2006)*
- Risque évolutif vers une démence avérée *(Stern 2001)*
- **Facteur de risque indépendant de mortalité** *(Ellis R 1997, Wilkie 1998)*

# Présentation clinique

## Atteinte sous-cortico-frontale

- **Ralentissement mental**
  - ↓ Vitesse de traitement de l'information
- **Déficit attentionnel** (attention partagée)
- **Troubles mnésiques** (↓ apprentissage, ↓ rappel)
- **Syndrome dyséxécutif**
  - ✓ Défaut de planification, de flexibilité et de contrôle

### Comportement

- ✓ Apathie
- ✓ Humeur modifiée
- ✓ Désinhibition



### Habilité motrice

- ✓ Lenteur
- ✓ Maladresse
- ✓ Instabilité

# Un dépistage qui reste clinique

- Auto-questionnaire de plainte cognitive  
(Mac Nair et Kahn, 39 items)
- **Evaluation Neuropsychologique**
- Normes de référence en population générale  
(Âge, genre, niveau éducationnel)



## Batteries simplifiées pour le dépistage

- **Neuroscreen** (Ellis, J Neurovirol 2005)
- **International HIV Dementia Scale** (Sacktor, AIDS 2005)

**MMS (Folstein):** peu approprié pour dépister les atteintes sous-cortico-frontales → **mais ... intérêt chez sujet âgé**

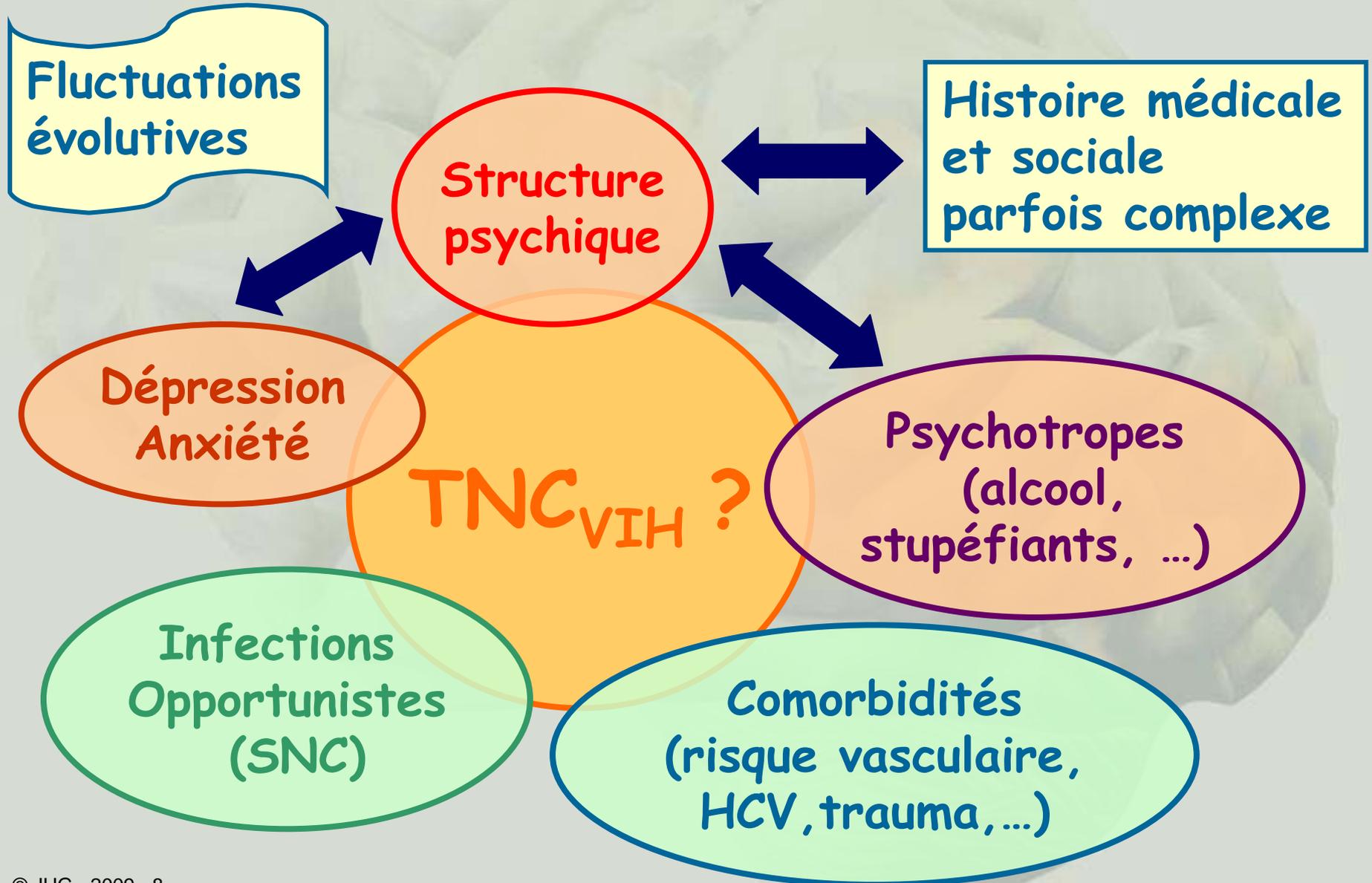
# Echelle COGNIVIH

(adaptation française de IHDS)

- Test des 5 mots de Dubois (/10)
- Test de l'Horloge (/7)
- Finger Tapping Test (/4) : 🕒 = 10 s
- Séquence gestuelle de Luria (/4) : 🕒 = 10 s
  - Poing - Paume - Tranche
- Score Total maximum = 25 (Seuil= 22)
- Durée: 15 mn

*(International HIV Dementia Scale, Sacktor et al. AIDS 2005)*

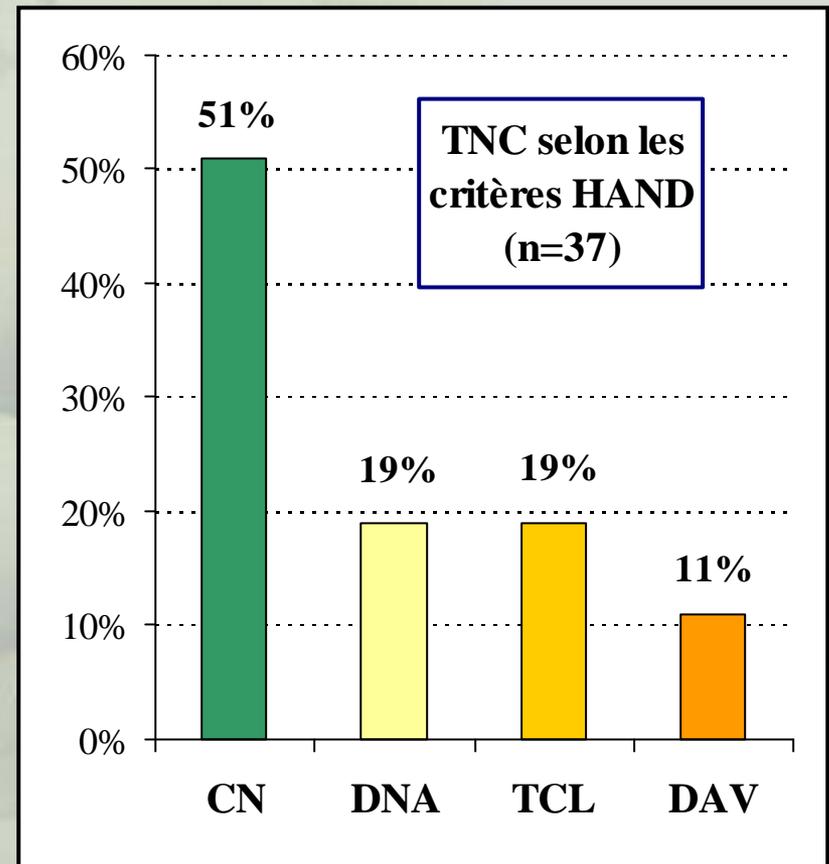
# Effets des comorbidités



# Qui dépister en priorité ?

- Plaintes cognitives
- $CD4 < 200/\mu L$  ou stade C
- Co-infection VHC
- Après 50 ans
- Mauvaise observance identifiée

*(Rapport Yéni 2008)*



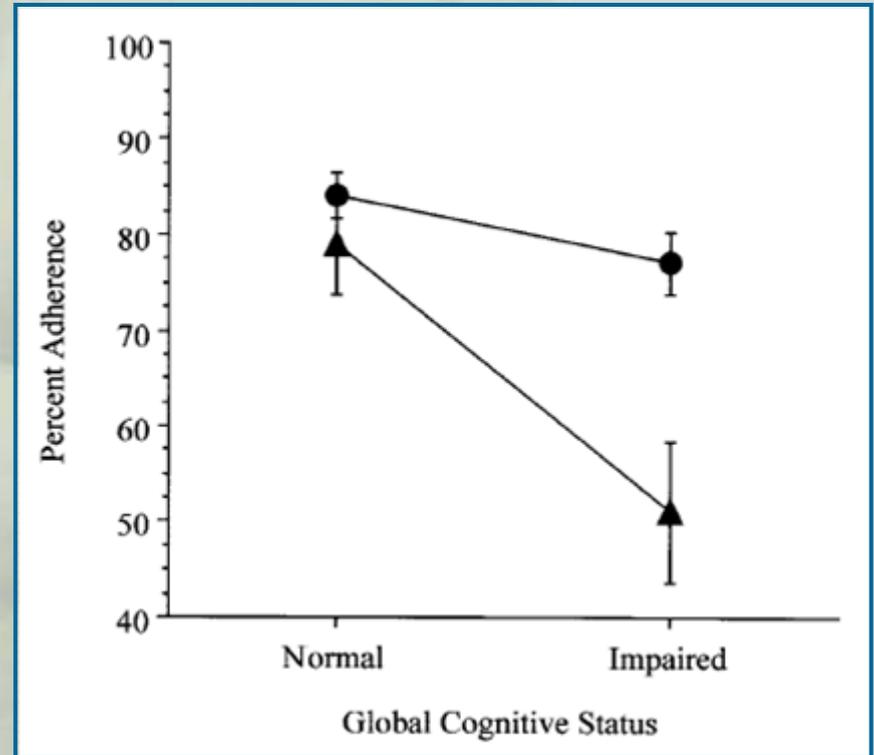
**Etude Neurosigma: TNC dépisté chez 49% des sujets de plus de 60 ans malgré efficacité du cART (CVIH < 40 copies : 100%, CD4 > 500)**

*(Dulioust A et al., 16th CROI, abstract 459)*

# Qui dépister en priorité ?

- **Plaintes cognitives**
- **CD4 < 200/ $\mu$ L ou stade C**
- **Co-infection VHC**
- **Après 50 ans**
- **Mauvaise observance identifiée**

*(Rapport Yéni 2008)*



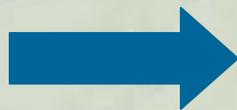
**Risque de mauvaise observance x 2.4 si déficit cognitif**

137 VIH+ dont 46 (34%) avec déficit cognitif (au moins - 1 SD)

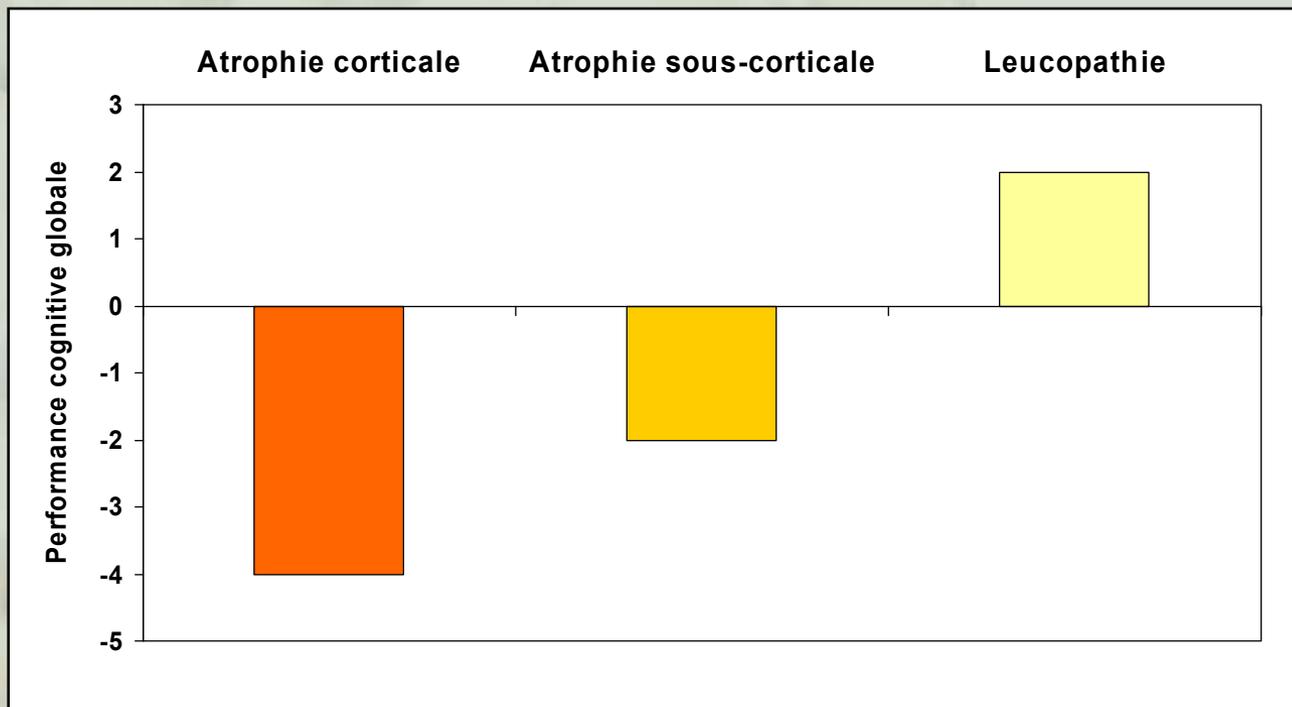
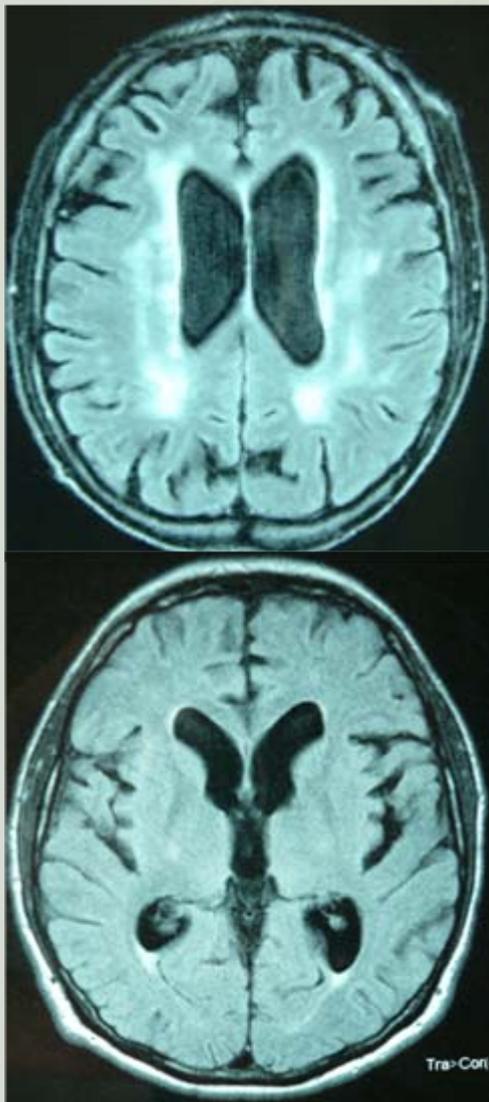
**Mauvaise observance si < 95% prises (MEM Caps)**

*(Hinkin CH Neurology 2002)*

# IRM Morphologique



Premier objectif  
écarter d'autres étiologies

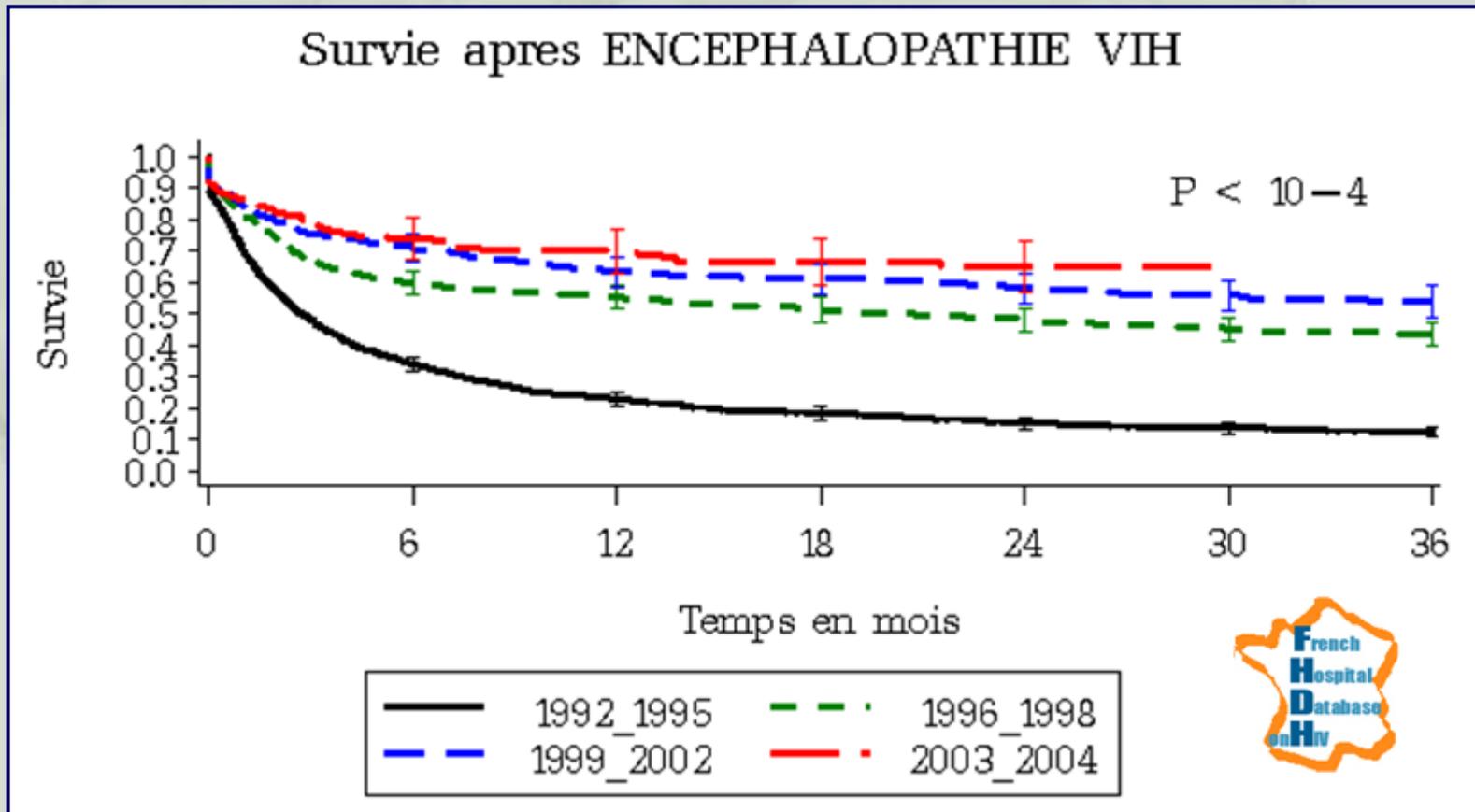


Une leucopathie est présente chez **34%** des patients de la cohorte CHARTER, mais sans association avec une moins bonne performance cognitive (Heaton R et al., 16th CROI, abstract 154)

# Charge virale VIH dans le LCR et $TNC_{VIH}$

- **Interprétation dépend de l'histoire thérapeutique**
- **Intérêt des techniques ultra-sensibles**
- **Si  $TNC$  chez Naïf → « histoire naturelle »**
  - $CVIH_{LCR}$  de niveau élevé, parallèle à  $CVIH_{plasma}$
  - Le plus souvent corrélée à la sévérité du TNC
- **Si  $TNC$  chez Prétraité → Interprétation complexe**
  - Pléïocytose ++ (à explorer si > 5 cellules/mL)
  - **Discordance plasma / LCR ++** (neuro-adaptation)
  - **Génotype de résistance (LCR et sang)**

# Le traitement de l'encéphalopathie VIH, c'est d'abord celui de l'infection à VIH (R Price, 2002)



**Survie à 1 an**

(d'après Lanoy E & GEC, EACS 2007)

**en 1992-1995: 23%**

**en 2003-2004: 70%**

# Score CPE ou score CHARTER

- **Méthodologie hiérarchisée** *(Letendre S et al., Arch Neurol 2008)*
  - Pharmacodynamie, Pharmacinétique, Physico-chimie
  - CPE = 3 niveaux de pénétration et efficacité dans le SNC
- ➔ **Antirétroviraux « Neuro-Actifs »**
  - Combinaison ARV =  $\Sigma$  des scores CPE des  $\neq$  molécules
- **Limites du concept**
  - Pharmacocinétique intracérébrale des ARV ?
  - Effet des interactions ?
  - Lipophilie (IP  $\sim$  INNTI  $>$  INTI)
  - Fixation protéique (INTI  $>$  IP  $\sim$  INNTI)
  - Pompes membranaires d'efflux (P-gp, MDR protein, ... )
  - Pénétration/Efficacité dans les Macrophages
- ➔ **Meilleure approche pratique actuelle**

# Classification CHARTER

(d'après Letendre et al. 13th CROI 2006, Abstract 74 & 9th IW Clin Pharmacol HIV Therapy 2008)

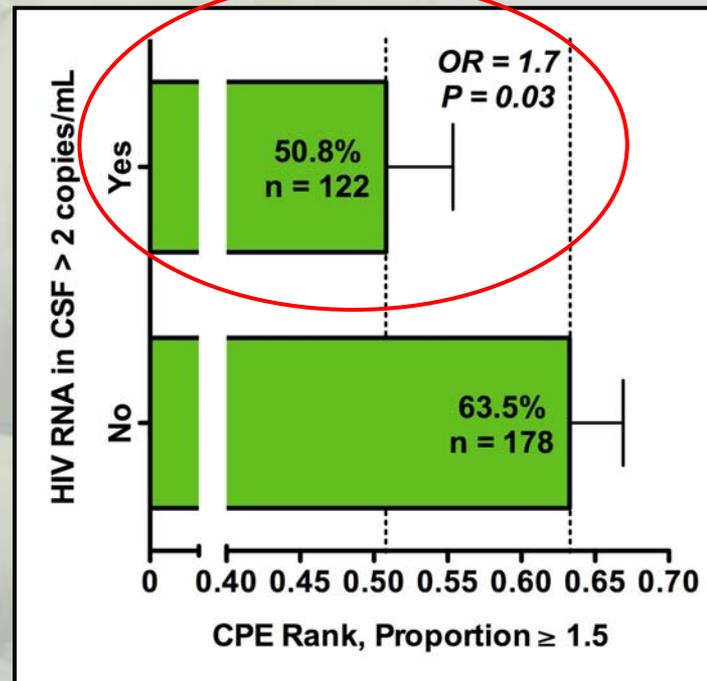
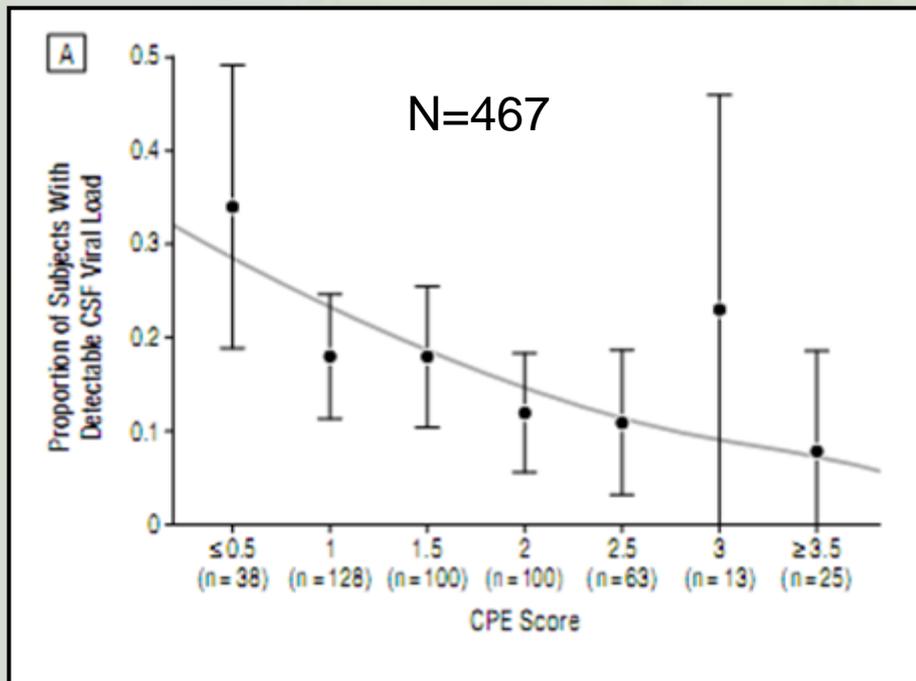
ARV	1 (élevé)	0,5	0 (bas)
<i>INTI</i>	Abacavir Zidovudine	Emtricitabine Lamivudine Stavudine	Didanosine Tenofovir
<i>INNTI</i>	<i>Delavirdine</i> Nevirapine	Efavirenz	
<i>IP</i>	Fosamprenavir/r Indinavir/r Lopinavir/r	Atazanavir/r Darunavir/r	<i>Nelfinavir</i> Saquinavir/r Tipranavir/r
<i>IE</i>			Enfuvirtide

Quels critères d'évaluation ?



Virologique  
Survie  
Cognitif ?

# Score CHARTER et Charge Virale dans le LCR



Corrélation entre Score CPE plus bas et CVIH LCR plus élevée ( $p = 0.008$ )

Si Score CPE  $\leq 1.5 \rightarrow$  **Risque  $\times 2$**  (OR = 1.88) d'une CVIH détectable dans le LCR (**seuil à 50 copies**)

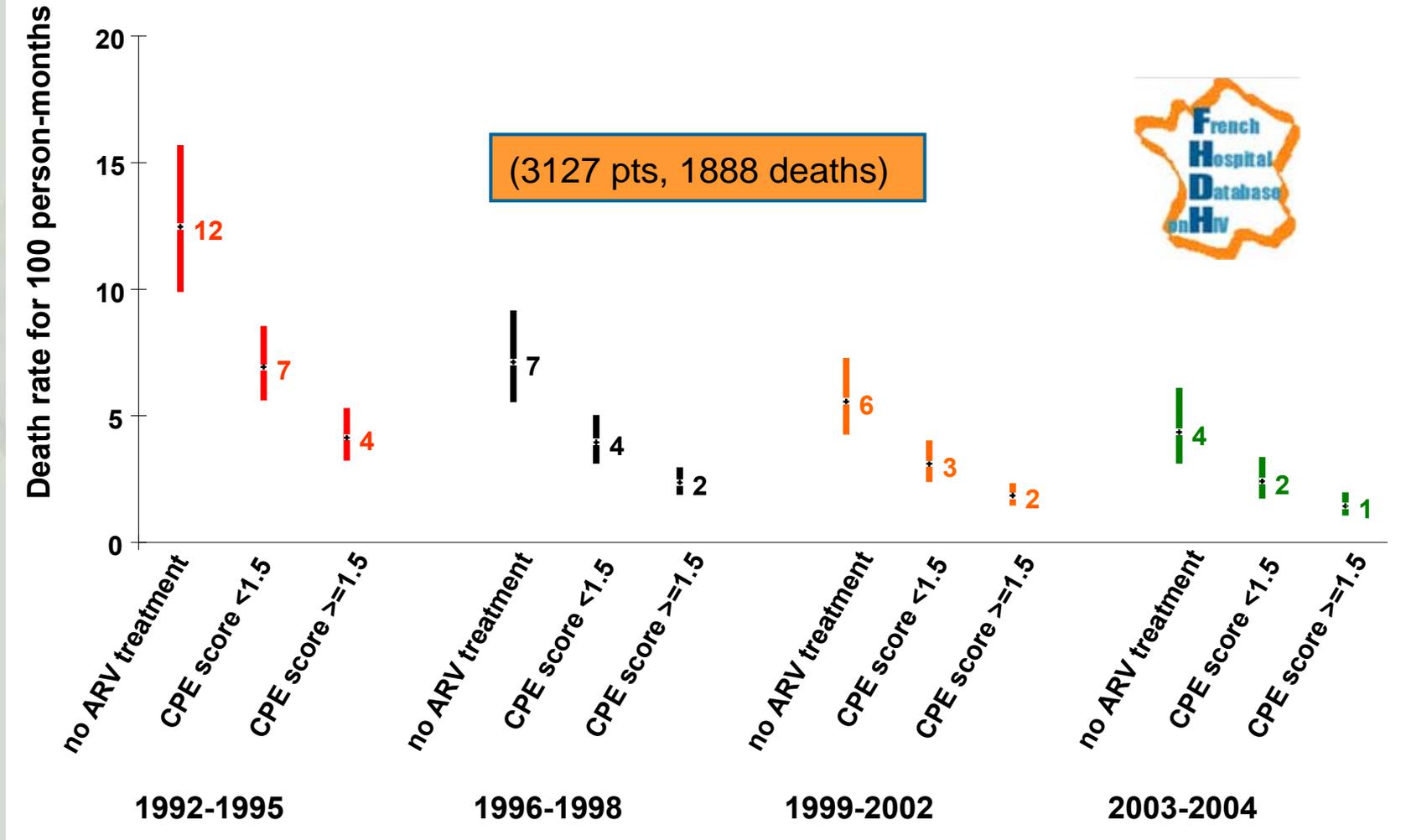
(Letendre S et al. Arch Neurol 2008)

Persistance du VIH dans le LCR sous cART efficace

- PCR ultrasensible: **41%** (122/300) avec CVIH sang < 50 c/mL ont une CVIH LCR > 2 c/mL
- Association avec **score CPE plus bas** (OR = 1.7,  $p = 0.03$ )

Letendre et al, 16th CROI, Abstract 484b

# Survie après un diagnostic d'encéphalopathie VIH



Diminution du taux de décès à 18 mois en fonction du score CPE indépendamment des périodes calendaires. (d'après Lanoy E & GEC, EACS 2007)

# Effacité cognitive des cART en fonction de leur pénétration dans le SNC ?

Etude	Année	Design	N#	Effet cognitif	Pénétration
Letendre	2004	P	31	Performance cognitive globale (GDS) améliorée	Nombre de neuro-actifs
Cysique	2004	P	97	Amélioration de apprentissage-rappel, habilité motrice	3 neuro-actifs
Tozzi	2008	P	185	Performance cognitive (NPZ4, NPZ8) améliorée	Score CPE
<i>(Adapted from Letendre, 9th IWCPHarm of HIV therapy 2008)</i>					
Marra	2009	P	79	Performance cognitive (NPZ4) altérée !	Score CPE
Cysique	2009	P	37	Performance cognitive globale (GDS) améliorée	Score CPE

Nécessité d'études randomisées testant l'impact de la pénétration intracérébrale des ARV sur la cognition

# Principes du traitement des TNC<sub>VIIH</sub>

- **Sujet Naïf avec TNC**
  - **Initier une combinaison d'ARV Neuro-Actifs**
  - Un essai thérapeutique randomisé en cours (CIT2)
- **Sujet Multitraité avec TNC**
  - Rechercher discordance C<sub>VIIH</sub> plasma/LCR
    - Génotypes de résistance (LCR et plasma)
  - ➔ **Changer pour une combinaison neuro-active**
  - ➔ **MAIS** ... résistances, toxicité, interactions médicamenteuses, ... ➔ **Compromis**
- **Tout Sujet (sans tenir compte du statut cognitif)**
  - ➔ **Combinaisons neuro-actives ?**
  - ➔ **MAIS** tous les patients ne sont pas à risque ...

# Troubles Neurocognitifs liés au VIH

**Problème persistant**



**Diagnostic sous-estimé**



**Optimiser le traitement**

**Traiter dans un cadre multidisciplinaire: un objectif**



**Programmes d'Enrichissement Environnemental et d'Exercices Neuro-Actifs**

**Une population qui vieillit**



**Majoration du risque cognitif**

**Approche multidisciplinaire**