

Actualités sur les troubles neurocognitifs liés au VIH

Jacques GASNAULT
Service de Médecine Interne
CHU Bicêtre
Paris

X^{ème} 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



Troubles Neurocognitifs liés au VIH

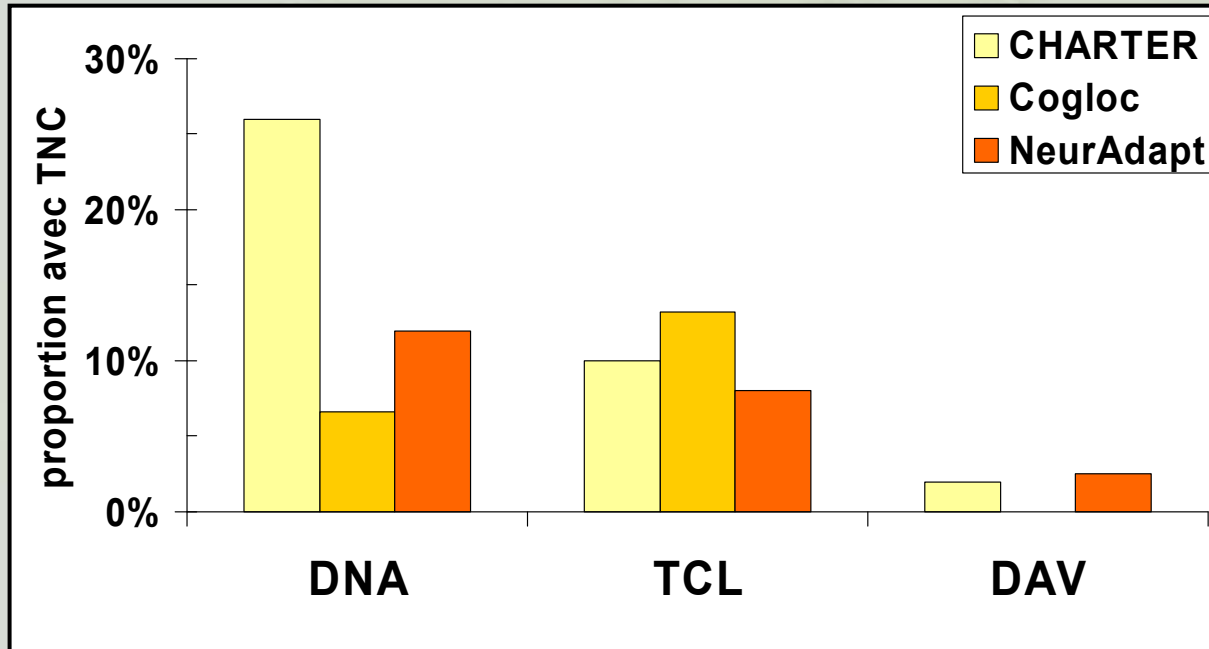
Critères révisés de Frascati (Antinori et al. Neurology 2007)

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/ μ 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**

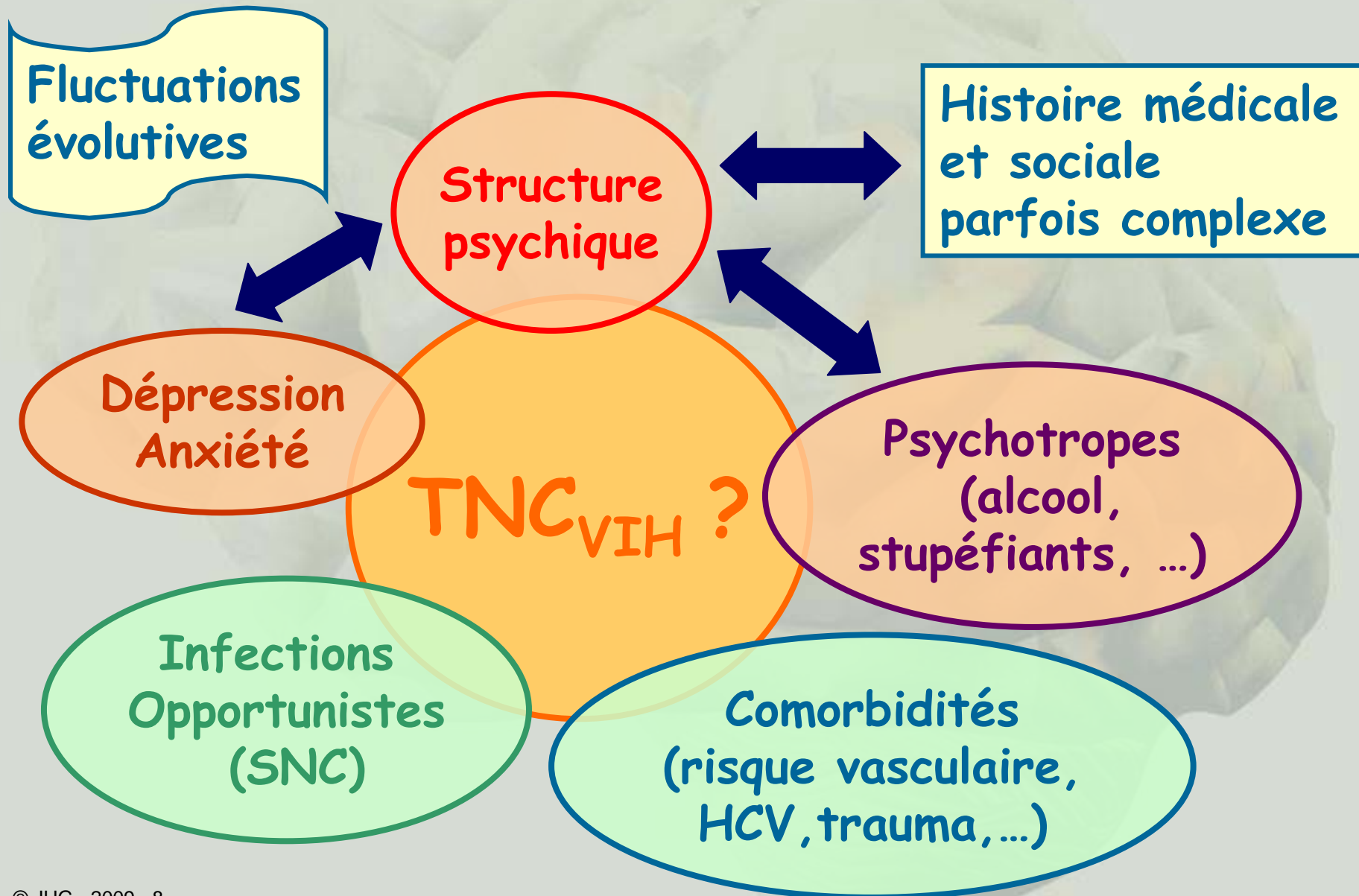
Echelle COGNIVIH

(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)

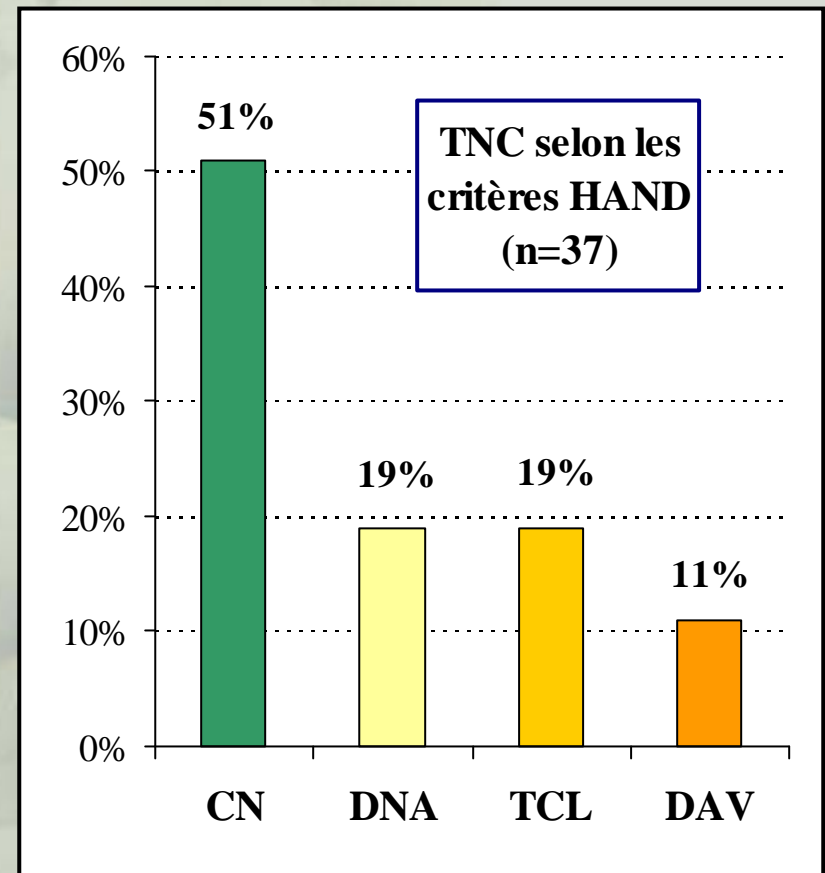
Effets des comorbidités



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)



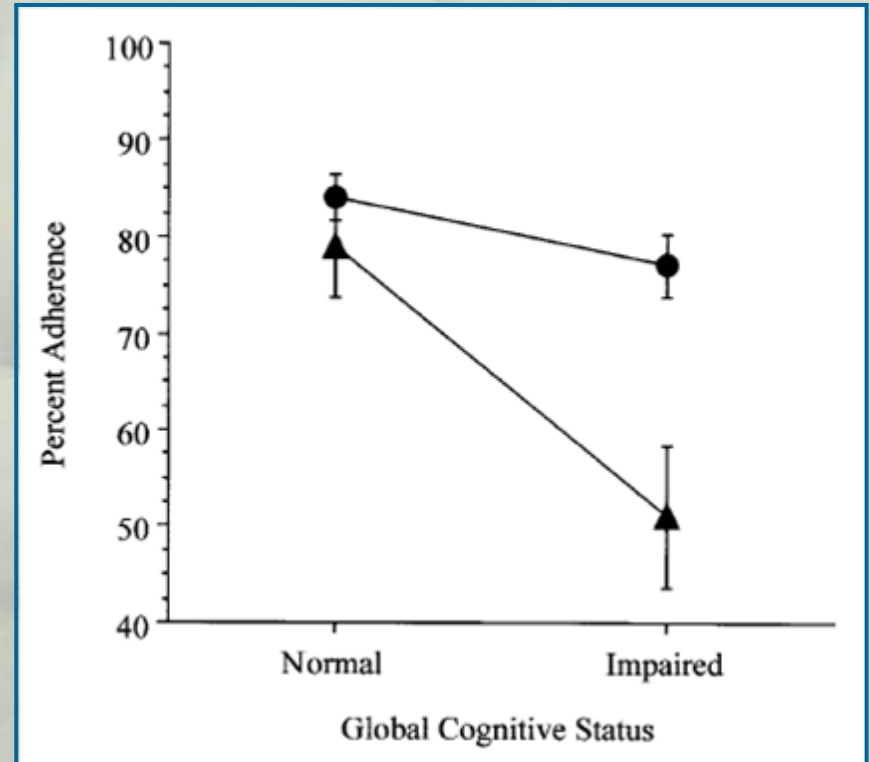
Etude Neurosigma: TNC dépisté chez 49% des sujets de plus de 60 ans malgré efficacité du cART (CVIH < 40 copies : 100%, CD4 > 500)

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

Qui dépister en priorité ?

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

(Rapport Yéni 2008)



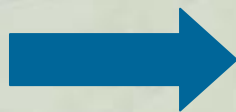
Risque de mauvaise observance x 2.4 si déficit cognitif

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

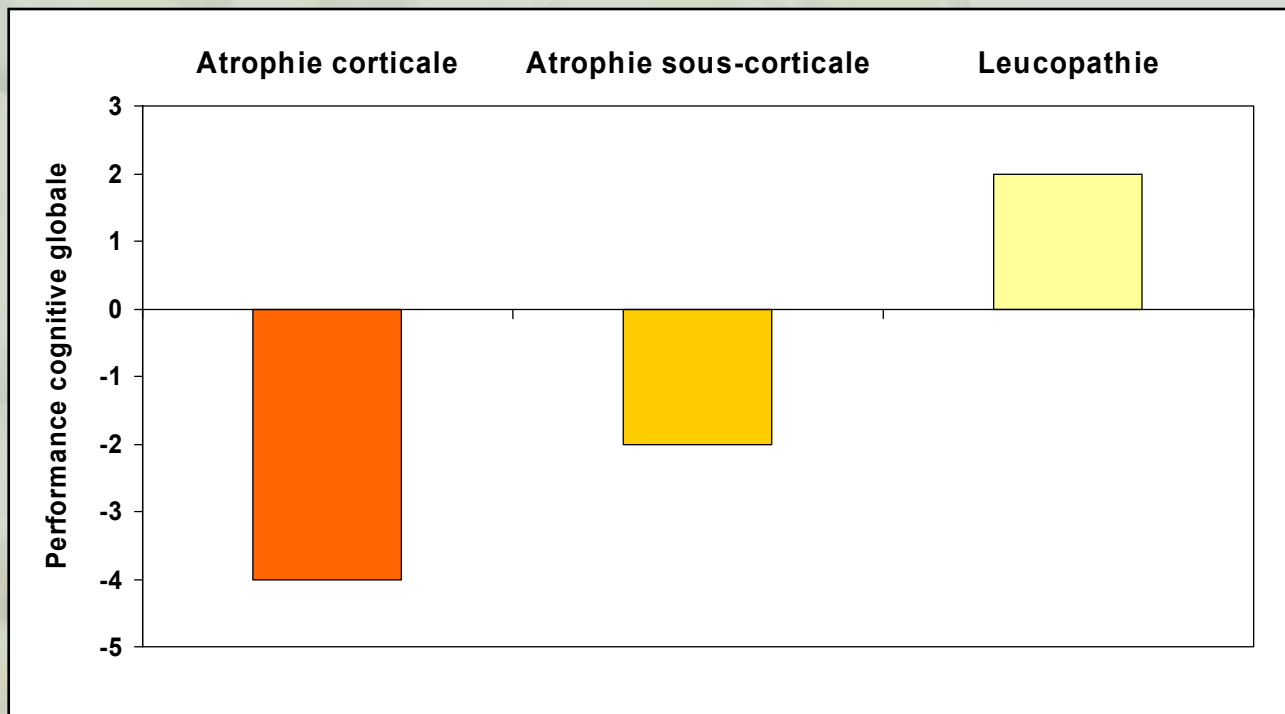
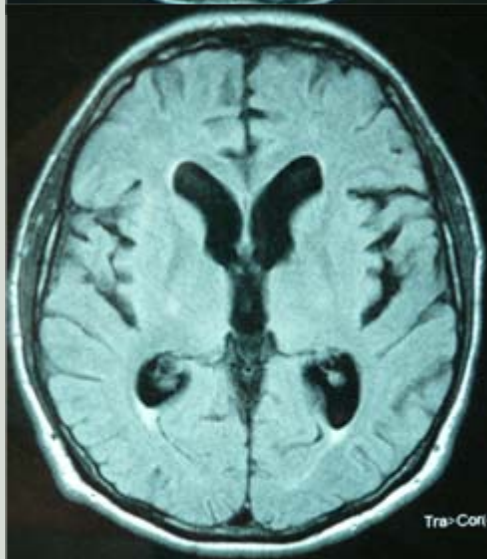
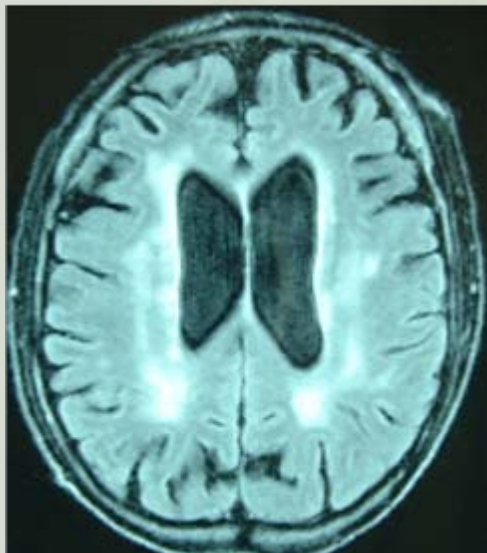
Mauvaise observance si < 95% prises (MEM Caps)

(Hinkin CH Neurology 2002)

IRM Morphologique



Premier objectif
écarter d'autres étiologies

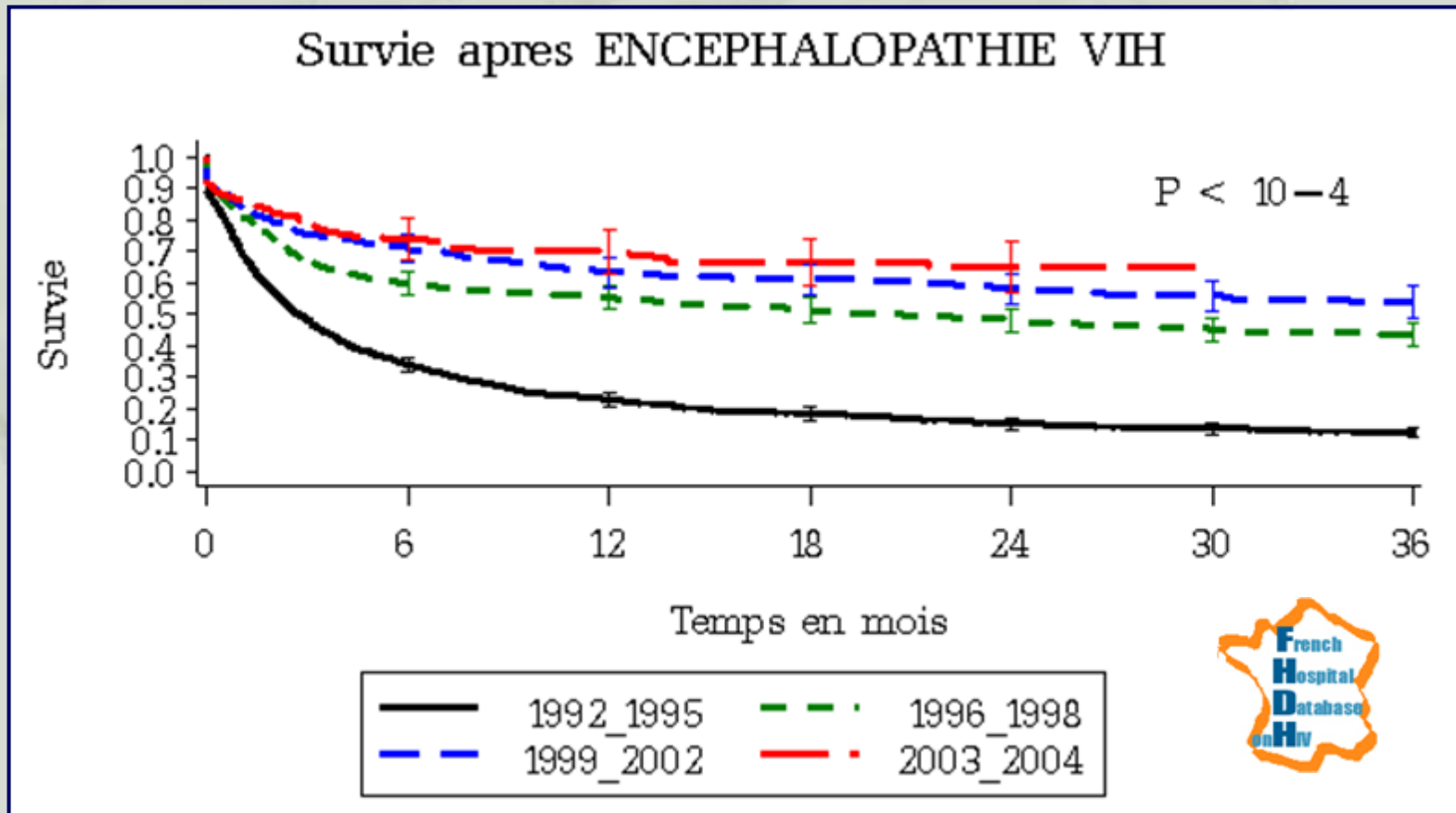


Une leucopathie est présente chez **34%** des patients de la cohorte CHARTER, mais sans association avec une moins bonne performance cognitive (Heaton R et al., 16th CROI, abstract 154)

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

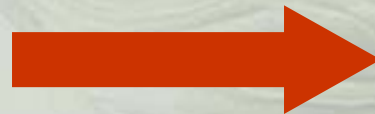
- **Méthodologie hiérarchisée** *(Letendre S et al., Arch Neurol 2008)*
 - Pharmacodynamie, Pharmacinétique, Physico-chimie
 - CPE = 3 niveaux de pénétration et efficacité dans le SNC
- ➔ **Antirétroviraux « Neuro-Actifs »**
 - Combinaison ARV = Σ des scores CPE des \neq molécules
- **Limites du concept**
 - 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)

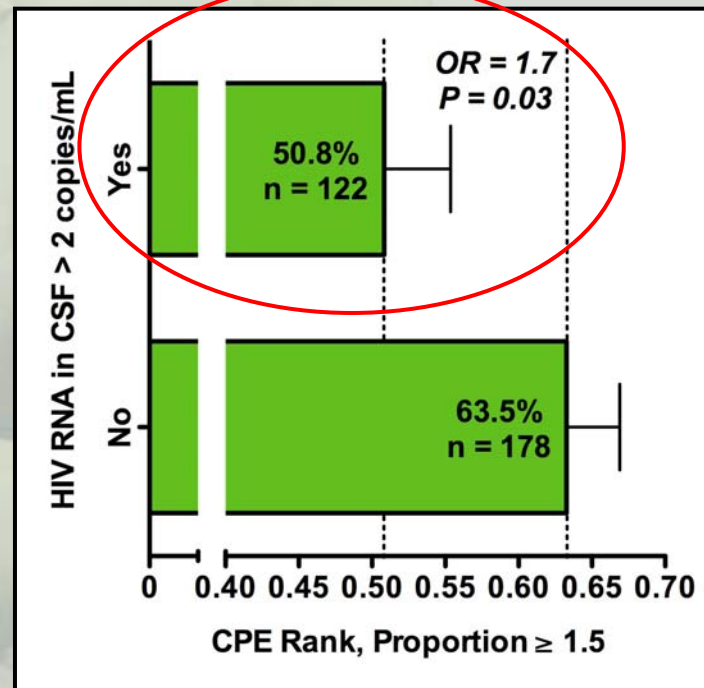
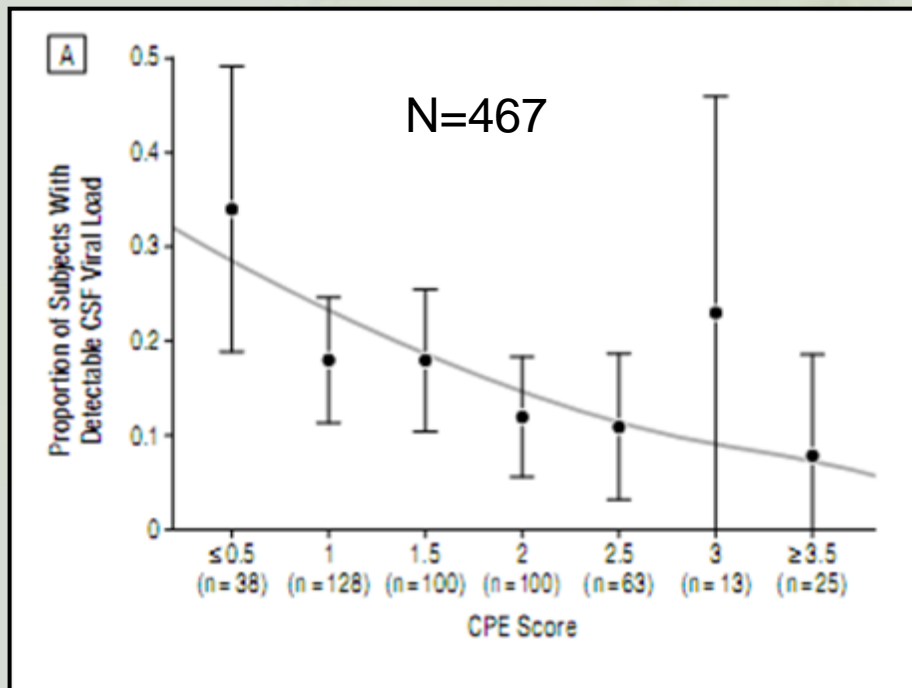
ARV	1 (élevé)	0,5	0 (bas)
<i>INTI</i>	Abacavir Zidovudine	Emtricitabine Lamivudine Stavudine	Didanosine Tenofovir
<i>INNTI</i>	<i>Delavirdine</i> Nevirapine	Efavirenz	
<i>IP</i>	Fosamprenavir/r Indinavir/r Lopinavir/r	Atazanavir/r Darunavir/r	<i>Nelfinavir</i> Saquinavir/r Tipranavir/r
<i>IE</i>			Enfuvirtide

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 x 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_{VIIH}

- **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_{VIIH} 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