



# Les « encéphalopathies avec infiltration lymphocytaire CD8 » : nouvelle forme de complication neurologique de l'infection VIH

FX. Lescure, F. Gray, J. Savatovsky,  
J. Pacanowski, JM. Molina, G. Pialoux,  
A. Moulignier

# Contexte

- Amélioration de la sévérité des TNC depuis les HAART (Jellinger et al. 2000, Arminio Monforte et al. 2004)
- Persistance des TNC via la voie de la neuro inflammation chronique (Nath et al. 2006, Yilmaz et al. 2008)
- Discussion du score de CHARTER (Letendre et al. 2008)
- Tableaux neurologiques atypiques émergents
  - Pathologies centrales dissociées (Stingele et al. 2001, Canestri et al. 2009)
  - Encéphalites démyélinisantes sévères (Langford et al. 2002, Rackstraw et al. 2006, Von Geldern et al. 2007)

# Caractéristiques des 14 patients

Pt	Sexe Age	Mode Ethnie	Ancienneté Stde	ATCD autres	ARV CHARTER	Durée ARV	CD4	CV VIH
1	F/47	HéS/Afr	19 A/C3	-	+ 1.5	5 A	586	117
2	M/43	HéS/Afr	5 A/C3	TB F4/VHB LEAD	+ 2	5 A	169	1271
3	M/39	HoS/Cauc	18 A/A2	-	+ 2	14 A	900	70
4	M/33	HéS/Afr	9 A/C3	LMNH	+ 1.5	1 A	244	216
5	F/39	HéS/Afr	6 A/C3	Pemphigoïde bulleuse	+ 1.5	½ A (STI)	145	1120
6	F/37	HéS/Afr	6 A/C3	DILS	?			
7	F/33	HéS/Afr	5 A/B1	-	+ 1.5	?		
8	M/45	HoS/Cauc	7 A/A3	-	+ 1.5	3 A	400	0
9	M/35	Transfu	15 A/A3	hémophilie VHC	+ 2.5	2 A	450	0
10	M/44	HéS/Afr	13 A/C3	VHB	?	?	?	?
11	F/54	HéS/Afr	18 A/B1	PHI DNID IRC HTA	-	1 A	509	10000
12	F/59	HéS	2 A/C3	-	+ 1	1 A	6	?
13	M/37	HoS	12 A/C3	VHB	-	0	400	0
14	M/37	HoS	1 A/C3	-	+ 1.5	2 M	93	0

# Caractéristiques des 14 patients

Pt	Sexe Age	Mode Ethnie	Ancienneté Stde	ATCD autres	ARV CHARTER	Durée ARV	CD4	CV VIH
1	F/47	HéS/Afr	19 A/C3	-	+ 1.5	5 A	586	117
2	M/43	HéS/Afr	5 A/C3	TB	+ 2	5 A	169	1271
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12	F/59	HéS	2 A/C3	-	+ 1	1 A	6	?
13	M/37	HoS	12 A/C3	VHB	-	0	400	0
14	M/37	HoS	1 A/C3	-	+ 1.5	2 M	93	0

Stables cliniquement

10 ans d'infection VIH en moyenne

Nadir CD4 le plus souvent inférieur à 200/mm<sup>3</sup>

Sous HAART

Bon statut immunologique (354 CD4/mm<sup>3</sup>)

Contrôle virologique sub-optimal

Pt	Année DG	Clinique	Délai	IRM	T4	CV VIH	LCR	Biopsie	CV VIH LCR	Ttt	PC
1	2005	Céphalées Vertiges Déficit M D	SubA	HyperT2 SB	275	692	80 L prot 0.9	+ mixte	2236	/	DC / empyème
2	2007	Céphalées Vertiges Diplopies Convulsions Coma	SubA	HyperT2 SB	84	2765	46 L prt 1.1	+	36242	AINS puis corticoïdes	Amélioration rechute amélioration
3	2008	Tbles mémoires labilité humeur	Chro	HyperT2 SB	742	201	26 L prot 1.1	-	3294	Corticoïdes	Guérison
4	2007 echap	Ralentissement Comitialité	SubA	HyperT2 SB	210	2379	1 él P 0.42	+	1230	Corticoïdes Modif ARV (2)	PNP noso, EP CMV, amélio
5	2005 STI	Céphalées Vertiges Confusion coma état de mal	Chro	HyperT2 SB			26 Ly p 0.9	+	1120	Modif ARV (2.5) puis endoxan	Amélioration puis rechute Puis décès
6	2006	Céphalées État de mal	SubA	HyperT2 SB	495	65800	220 L, Pr 0,79,	+		Corticoïdes Endoxan Modif ARV (2)	Séquelle état végétatif
7	2006	Céphalées Ralentissement	SubA	HyperT2 SB	283	370	20 ly P 1.13	+	10300	Corticoïdes Endoxan	Amélioration Rechute décès
8	2000	Sd confusionnel	Aigu	HyperT2 SB	121	4500	100 ly P 1.47	+		Modif ARV (2.5)	Amélioration Rechute décès
9	1999	Sd démentiel	Aigu	HyperT2 SB	214	21700	80 ly P 0.8	-	1200	Modif ARV (4)	Amélioration Rechute Pathol sanctuaire
10	2005	sd démentiel	SubA	HyperT2 SB	?	?	?	+	?	Modif ARV (2.5)	guérison
11	2006 STI	Vertiges Paresthésies MI		démyel						Corticoïdes Modif ARV (2.5)	Amélioration
12	2006	sd démentiel Coma état de mal	Aigu	HyperT2 SB	378	30	216 L 98% LT8	-	1100	Corticoïdes Modif ARV (2)	Guérison ET8 DC/complication
13	2005	Sd démentiel STI? SRI?	Aigu	HyperT2 SB	120	35561		+ mixte		HAART	Guérison
14	2003	AIC sylvien	Aigu	vascularite	93	0	40 ly P 0.63	+		maintien du ttt	Guérison

Pt	Année DG	Clinique	Délai	IRM	T4	CV VIH	LCR	Biopsie	CV VIH LCR	Ttt	PC
1	2005	Céphalées Vertiges Déficit M D	SubA	HyperT2 SB	275	692	80 L prot 0.9	+ mixte	2236	/	DC / empyème
2	2007	Céphalées Vertiges Diplopies Convulsions Coma	SubA	HyperT2 SB	84	2765	46 L prt 1.1	+	36242	AINS puis corticoïdes	Amélioration rechute amélioration
3	2008	Tbles mémoires labilité humeur	Chro	HyperT2 SB	742	201	26 L prot 1.1	-	3294	Corticoïdes	Guérison
4	2007 echap	Ralentissement Comitialité	SubA	HyperT2 SB	210	2379	1 él P 0.42	+	1230	Corticoïdes Modif ARV (2)	PNP noso, EP CMV, amélio
5	2005 STI	Céphalées Vertiges Confusion coma état de mal	Chro	<p style="text-align: center;">Depuis les HAART</p> <p style="text-align: center;">Un tableau clinique d'encéphalite diffuse sévère</p> <p style="text-align: center;">D'apparition aigue ou subaigüe</p>							
6	2006	Céphalées État de mal	SubA								
7	2006	Céphalées Ralentissement	SubA								
8	2000	Sd confusionnel	Aigu								
9	1999	Sd démentiel	Aigu	HyperT2 SB	214	21700	80 ly P 0.8	-	1200	Modif ARV (4)	Amélioration Rechute Pathol sanctuaire
10	2005	sd démentiel	SubA	HyperT2 SB	?	?	?	+	?	Modif ARV (2.5)	guérison
11	2006 STI	Vertiges Paresthésies MI		démyel						Corticoïdes Modif ARV (2.5)	Amélioration
12	2006	sd démentiel Coma état de mal	Aigu	HyperT2 SB	378	30	216 L 98% LT8	-	1100	Corticoïdes Modif ARV (2)	Guérison ET8 DC/complication
13	2005	Sd démentiel STI? SRI?	Aigu	HyperT2 SB	120	35561		+ mixte		HAART	Guérison
14	2003	AIC sylvien	Aigu	vascularite	93	0	40 ly P 0.63	+		maintien du ttt	Guérison

Pt	Année DG	Clinique	Délai	IRM	T4	CV VIH	LCR	Biopsie	CV VIH LCR	Ttt	PC
1	2005	Céphalées Vertiges Déficit M D	SubA	HyperT2 SB	275	692	80 L prot 0.9	+ mixte	2236	/	DC / empyème
2	2007	Céphalées Vertiges Diplopies Convulsions Coma	SubA	HyperT2 SB	84	2765	46 L prt 1.1	+	36242	AINS puis corticoïdes	Amélioration rechute amélioration
3					742	201	26 L prot 1.1	-	3294	Corticoïdes	Guérison
4					210	2379	1 él P 0.42	+	1230	Corticoïdes Modif ARV (2)	PNP noso, EP CMV, amélio
5							26 Ly p 0.9	+	1120	Modif ARV (2.5) puis endoxan	Amélioration puis rechute Puis décès
6					495	65800	220 L, Pr 0,79,	+		Corticoïdes Endoxan Modif ARV (2)	Séquelle état végétatif
7					283	370	20 ly P 1.13	+	10300	Corticoïdes Endoxan	Amélioration Rechute décès
8	2000	Sd confusionnel	Aigu	HyperT2 SB	121	4500	100 ly P 1.47	+		Modif ARV (2.5)	Amélioration Rechute décès
9	1999	Sd démentiel	Aigu	HyperT2 SB	214	21700	80 ly P 0.8	-	1200	Modif ARV (4)	Amélioration Rechute Pathol sanctuaire
10	2005	sd démentiel	SubA	HyperT2 SB	?	?	?	+	?	Modif ARV (2.5)	guérison
11	2006 STI	Vertiges Paresthésies MI		démyel						Corticoïdes Modif ARV (2.5)	Amélioration
12	2006	sd démentiel Coma état de mal	Aigu	HyperT2 SB	378	30	216 L 98% LT8	-	1100	Corticoïdes Modif ARV (2)	Guérison ET8 DC/complication
13	2005	Sd démentiel STI? SRI?	Aigu	HyperT2 SB	120	35561		+ mixte		HAART	Guérison
14	2003	AIC sylvien	Aigu	vascularite	93	0	40 ly P 0.63	+		maintien du ttt	Guérison

↗ CV VIH plasmatique  
 Une méningite  
 lymphocytaire à CD8+  
 Une réplication VIH  
 dans le LCR

Pt	Année DG	Clinique	Délai	IRM	T4	CV VIH	LCR	Biopsie	CV VIH LCR	Ttt	PC
1	2005	Céphalées Vertiges Déficit M D	SubA	HyperT2 SB	275	692	80 L prot 0.9	+ mixte	2236	/	DC / empyème
2	2007	Céphalées Vertiges Diplopies Convulsions Coma	SubA	HyperT2 SB	84	2765	46 L prt 1.1	+	36242	AINS puis corticoïdes	Amélioration rechute amélioration
3	2008	Tbles mémoires labilité humeur	Chro	HyperT2 SB	742	201	26 L prot 1.1	-	3294	Corticoïdes	Guérison
4	2007 echap	Ralentissement Comitialité	SubA	HyperT2 SB	210	2379	1 él P 0.42	+	1230	Corticoïdes Modif ARV (2)	PNP noso, EP CMV, amélio
5	2005 STI	Céphalées Vertiges Confusion coma état de mal	Chro	HyperT2 SB			26 Ly P 0.9	+	1120	Modif ARV (2.5)	Amélioration rechute amélioration
6	2006	Céphalées État de mal	SubA	HyperT2 SB	495		Pr 0,79,			Endoxan Modif ARV (2)	état végétatif
7	2006	Céphalées Ralentissement	SubA	HyperT2 SB	283	370	20 ly P 1.13	+	10300	Corticoïdes Endoxan	Amélioration Rechute décès
8	2000	Sd confusionnel	Aigu	HyperT2 SB	121	4500	100 ly P 1.47	+		Modif ARV (2.5)	Amélioration Rechute décès
9	1999	Sd démentiel	Aigu	HyperT2 SB	214	21700	80 ly P 0.8	-	1200	Modif ARV (4)	Amélioration Rechute Pathol sanctuaire
10	2005	sd démentiel	SubA	HyperT2 SB	?	?	?	+	?	Modif ARV (2.5)	guérison
11	2006 STI	Vertiges Paresthésies MI		démyel						Corticoïdes Modif ARV (2.5)	Amélioration
12	2006	sd démentiel Coma état de mal	Aigu	HyperT2 SB	378	30	216 L 98% LT8	-	1100	Corticoïdes Modif ARV (2)	Guérison ET8 DC/complication
13	2005	Sd démentiel STI? SRI?	Aigu	HyperT2 SB	120	35561		+ mixte		HAART	Guérison
14	2003	AIC sylvien	Aigu	vascularite	93	0	40 ly P 0.63	+		maintien du ttt	Guérison

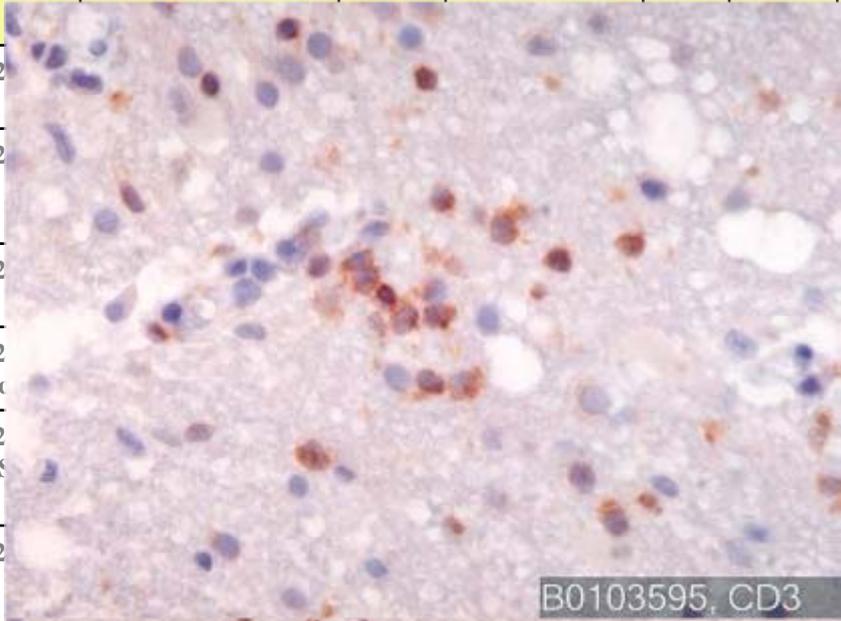
Des signes IRM évocateurs

Pt	Année DG	CTSE / M	q4/11	Acq6/11	SE / M	PC
1	2005	Cépha Dé				DC / empyème
2	2007	Cépha D Convul				Amélioration rechute amélioration
3	2008	Tbles labili				Guérison
4	2007 echap	Rale Co				PNP noso, EP CMV, amélio
5	2005 STI	Cépha Conf éta	3	2 2 7	LF 1398 NF 1033	Amélioration puis rechute Puis décès
6	2006	Cé Éta	3	LF 18		Séquelle état végétatif
7	2006	Cé Rale				Amélioration Rechute décès
8	2000	Sd co				Amélioration Rechute décès
9	1999	Sd c				Amélioration Rechute Pathol sanctuaire
10	2005	sd c				guérison
11	2006 STI	V Pares				Amélioration
12	2006	sd c Coma				Guérison ET8 DC/complication
13	2005	Sd c STI				Guérison
14	2003	AI			LF NF	Guérison

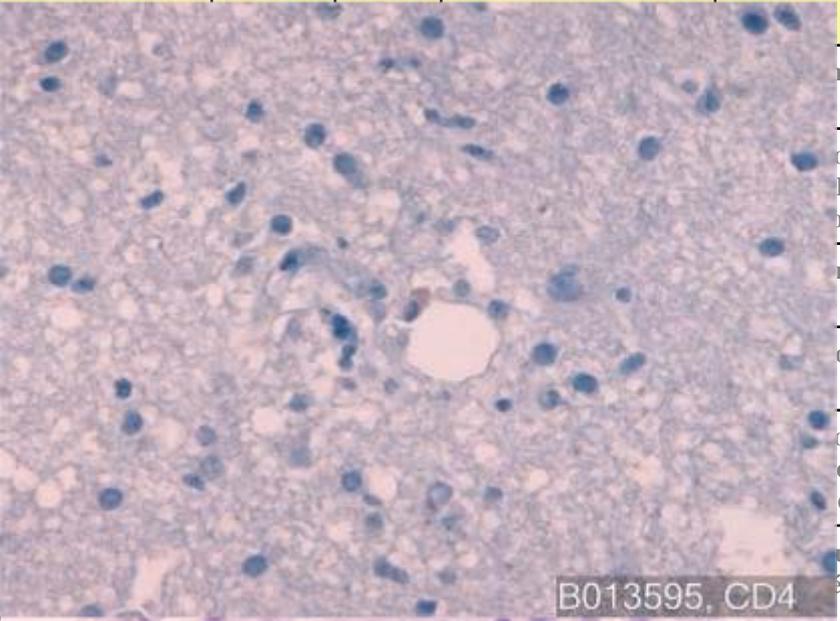
Pt	Année DG	Clinique	Délai	IRM	T4	CV VIH	LCR	Biopsie	CV VIH LCR	Ttt	PC
1	2005	Céphalées Vertiges Déficit M D	SubA	HyperT2 SB	275	692	80 L prot 0.9	+ mixte	2236	/	DC / empyème
2	2007	Céphalées Vertiges Diplopies Convulsions Coma	SubA	HyperT2 SB	84	2765	46 L prt 1.1	+	36242	AINS puis corticoïdes	Amélioration rechute amélioration
3	2008	Tbles mémoires labilité humeur	Chro	HyperT2 SB	742	201	26 L prot 1.1	-	3294	Corticoïdes	Guérison
4	2007 echap	Ralentissement Comitialité	SubA	HyperT2 SB	210	2379	1 él P 0.42	+	1230	Corticoïdes Modif ARV (2)	PNP noso, EP CMV, amélio
5	2005 STI	Céphalées Vertiges Confusion coma	Chro	HyperT2 SB			26 Ly p 0.9	+	1120	Modif ARV (2.5) puis endoxan	Amélioration puis rechute Puis décès
6								+		Corticoïdes Endoxan Modif ARV (2)	Séquelle état végétatif
7	2006	Céphalées Ralentissement	SubA	HyperT2 SB	283	370	20 ly P 1.13	+	10300	Corticoïdes Endoxan	Amélioration Rechute décès
8	2000	Sd confusionnel	Aigu	HyperT2 SB	121	4500	100 ly P 1.47	+		Modif ARV (2.5)	Amélioration Rechute décès
9	1999	Sd démentiel	Aigu	HyperT2 SB	214	21700	80 ly P 0.8	-	1200	Modif ARV (4)	Amélioration Rechute Pathol sanctuaire
10	2005	sd démentiel	SubA	HyperT2 SB	?	?	?	+	?	Modif ARV (2.5)	guérison
11	2006 STI	Vertiges Paresthésies MI		démyel						Corticoïdes Modif ARV (2.5)	Amélioration
12	2006	sd démentiel Coma état de mal	Aigu	HyperT2 SB	378	30	216 L 98% LT8	-	1100	Corticoïdes Modif ARV (2)	Guérison ET8 DC/complication
13	2005	Sd démentiel STI? SRI?	Aigu	HyperT2 SB	120	35561		+ mixte		HAART	Guérison
14	2003	AIC sylvien	Aigu	vascularite	93	0	40 ly P 0.63	+		maintien du ttt	Guérison

Un aspect histologique encore jamais rencontré

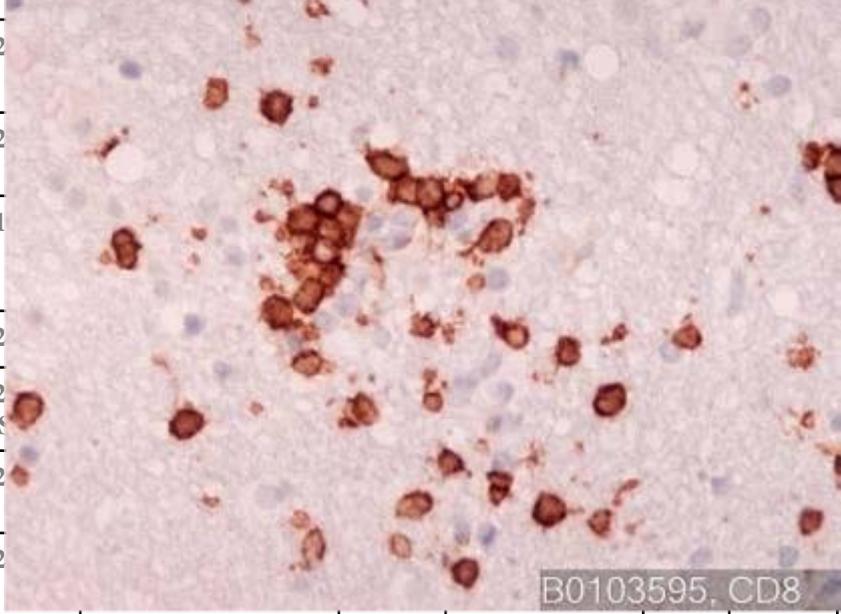
Pt	Année DG	Clinique	Délai	IRM	T4	CV VIH	LCR	Biopsie	CV VIH	Ttt	PC
1	2										Empyème
2	2										Evolution huite Evolution
3	2										Evolution
4	2 ec										Evolution, EP amélio
5	2 s										Evolution echute décès
6	2										Evolution égétatif
7	2										Evolution te décès
8	2										Evolution te décès
9	1										Evolution huite sanctuaire
10	2										Evolution
11	2 s										Evolution
12	2										Evolution ET8 plication
13	2										Evolution
14	2003	AIC sylvien	Aigu	vascularite	93	0	40 ly P 0.63	+		maintien du ttt	Guérison



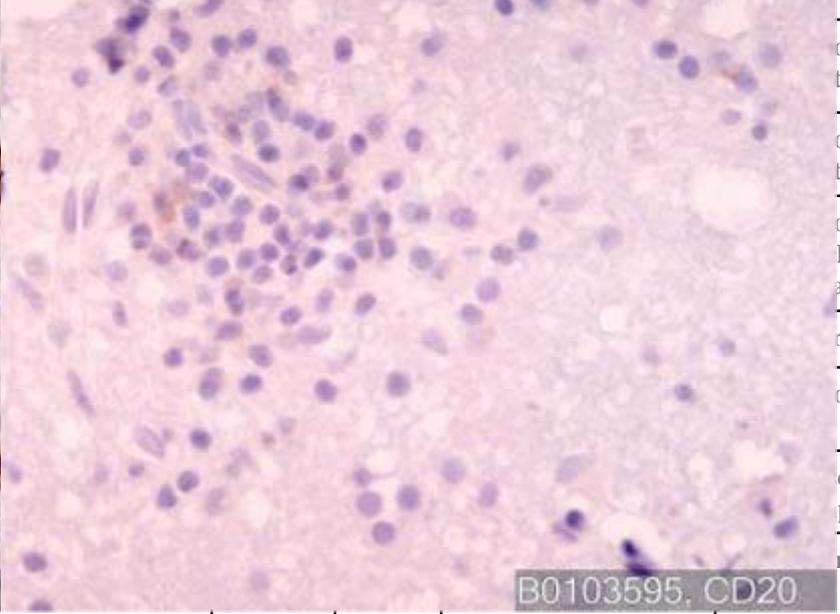
B0103595, CD3



B013595, CD4



B0103595, CD8



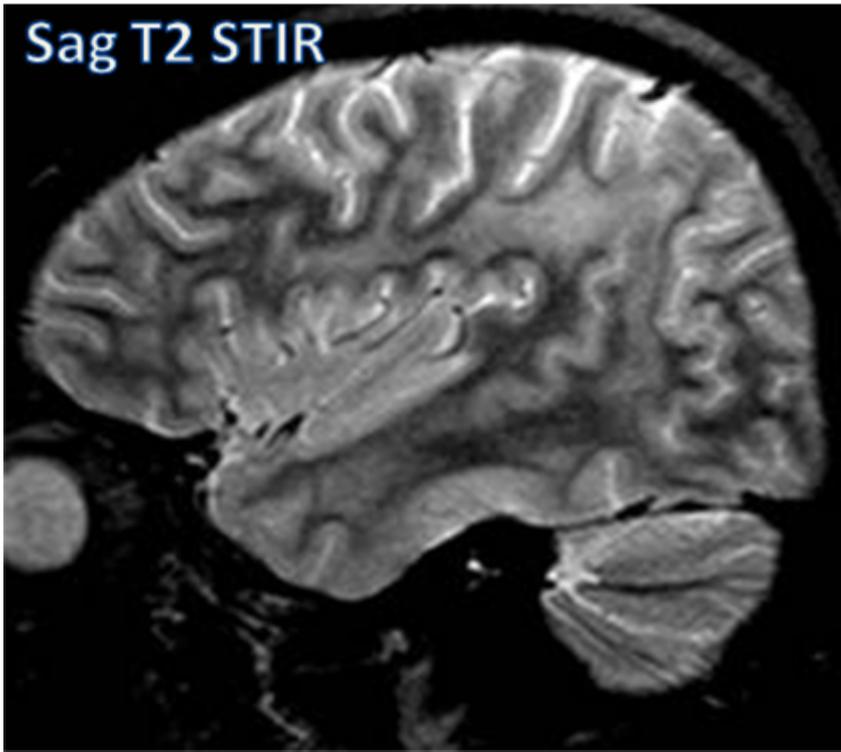
B0103595, CD20

Pt	Année DG	Clinique	Délai	IRM	T4	CV VIH	LCR	Biopsie	CV VIH LCR	Ttt	PC
1	2005	Céphalées Vertiges Déficit M D	SubA	HyperT2 SB	275	692	80 L prot 0.9	+ mixte	2236	/	DC / empyème
2	2007	Céphalées Vertiges Diplopies Convulsions Coma	SubA	HyperT2 SB	84	2765	46 L prt 1.1	+	36242	<b>AINS puis corticoïdes</b>	<b>Amélioration rechute amélioration</b>
3	2008	Tbles mémoires labilité humeur	Chro	HyperT2 SB	742	201	26 L prot 1.1	-	3294	<b>Corticoïdes</b>	<b>Guérison</b>
4	2007 echap	Ralentissement Comitialité	SubA	HyperT2 SB	210	2379	1 él P 0.42	+	1230	<b>Corticoïdes Modif ARV (2)</b>	<b>PNP noso, EP CMV, amélio</b>
5	<p style="text-align: center;"><b>Les corticoïdes rapidement efficaces</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Mais rechute fréquente et PC sans séquelle sombre</b></p> <p style="text-align: center;"><b>(//ADEM)</b></p>									<b>Modif ARV (2.5) puis endoxan</b>	<b>Amélioration puis rechute Puis décès</b>
6										<b>Corticoïdes Endoxan Modif ARV (2)</b>	<b>Séquelle état végétatif</b>
7										<b>Corticoïdes Endoxan</b>	<b>Amélioration Rechute décès</b>
8										<b>Modif ARV (2.5)</b>	<b>Amélioration Rechute décès</b>
9	1999	Sd démentiel	Aigu	HyperT2 SB	214	21700	80 ly P 0.8	-	1200	<b>Modif ARV (4)</b>	<b>Amélioration Rechute Pathol sanctuaire</b>
10	2005	sd démentiel	SubA	HyperT2 SB	?	?	?	+	?	<b>Modif ARV (2.5)</b>	<b>guérison</b>
11	2006 STI	Vertiges Paresthésies MI		démyel						<b>Corticoïdes Modif ARV (2.5)</b>	<b>Amélioration</b>
12	2006	sd démentiel Coma état de mal	Aigu	HyperT2 SB	378	30	216 L 98% LT8	-	1100	<b>Corticoïdes Modif ARV (2)</b>	<b>Guérison ET8 DC/complication</b>
13	2005	Sd démentiel STI? SRI?	Aigu	HyperT2 SB	120	35561		+ mixte		<b>HAART</b>	<b>Guérison</b>
14	2003	AIC sylvien	Aigu	vascularite	93	0	40 ly P 0.63	+		<b>maintien du ttt</b>	<b>Guérison</b>

# Comment faire le DG

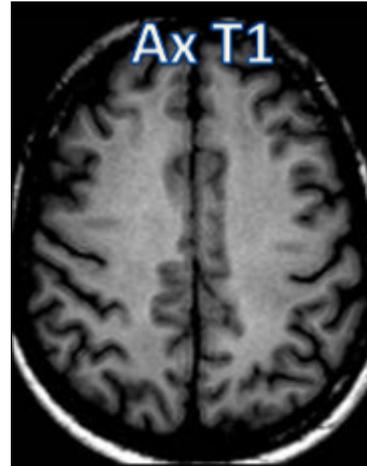
- Même profil de patient
  - patients stables sur le plan immunologique et clinique mais imparfaitement contrôlés sur le plan virologique
  - Une majorité de patients africains ou nord-africains
- Plusieurs voies d'entrée dans la maladie
  - Echappement virologique (Langford et al. 2002)
  - Interruption de traitement
  - Restauration immune (Miller et al. 2005)
- Critères sensibles
  - Apparition aigue d'une encéphalite diffuse
  - méningite lymphocytaire CD8+
  - IRM

Sag T2 STIR

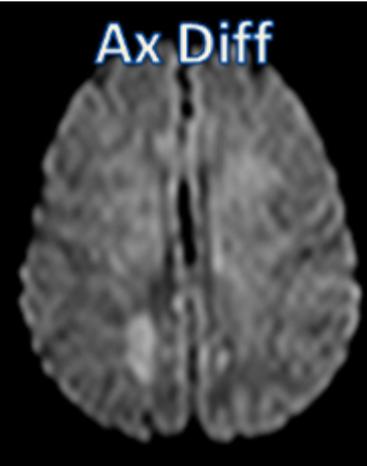


HS T2 bilatéraux confluent, n'épargnant pas les fibres en U ou la SB sous-tentorielle +/- extension SG.  
Pas d'hypoT1 franc ( $\neq$ LEMP). +/- HS Diffusion.

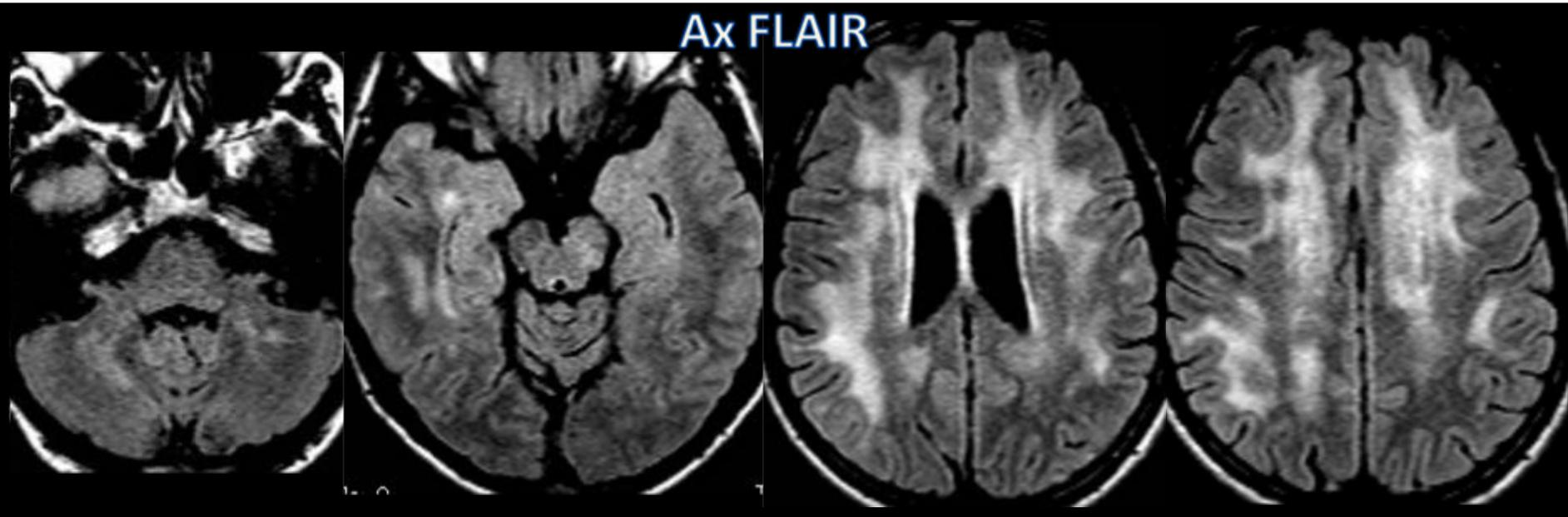
Ax T1

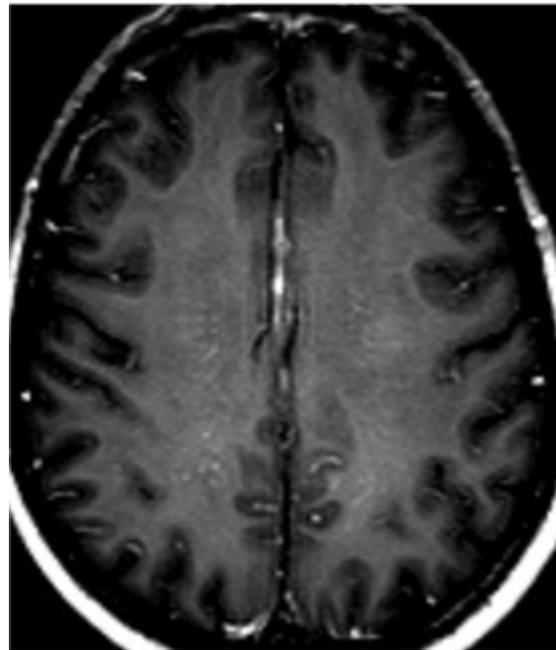
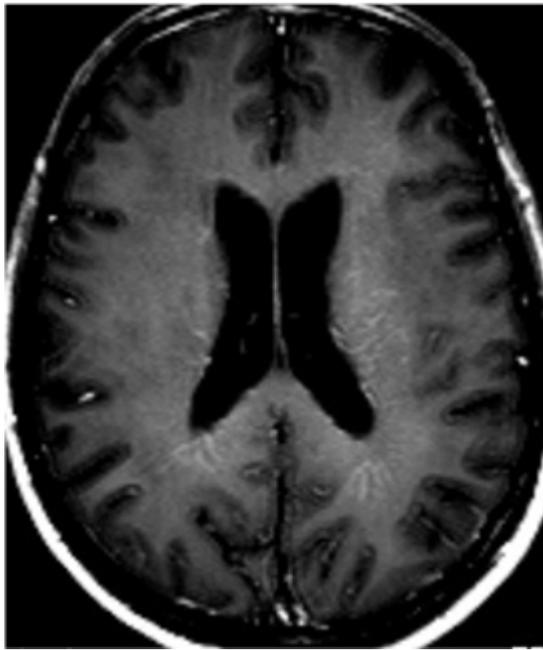


Ax Diff



Ax FLAIR



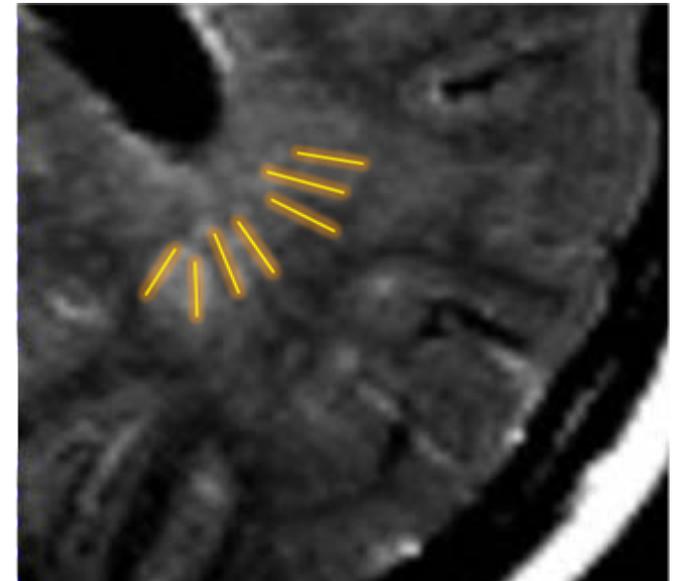
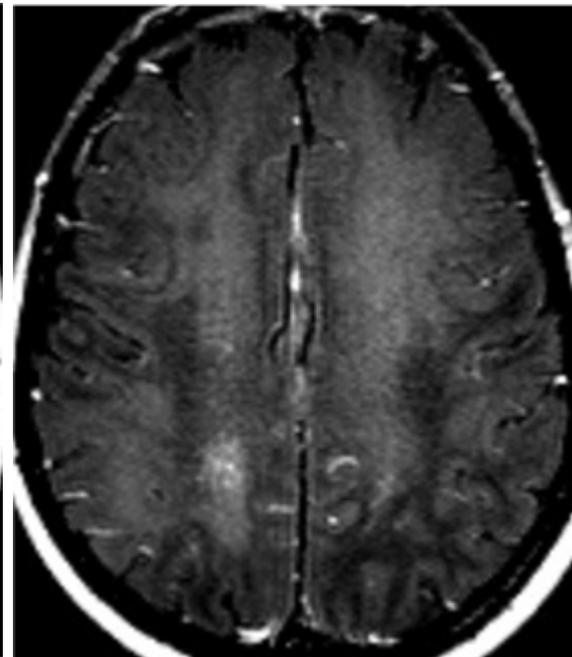
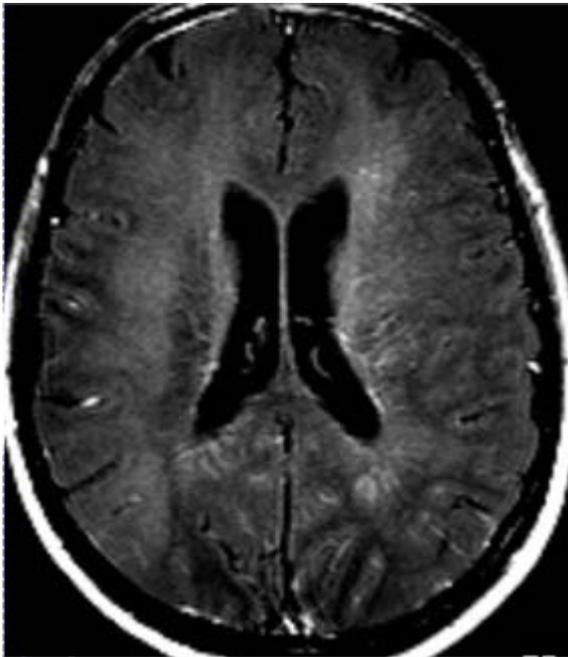


PDC radiaires suivant les espaces périvasculaires distaux (images linéaires ou punctiformes).

Peuvent être non vues si mauvaise technique IRM pour la séquence injectée (par exemple 3D T1 fait dans la plupart des centres : très peu sensible)

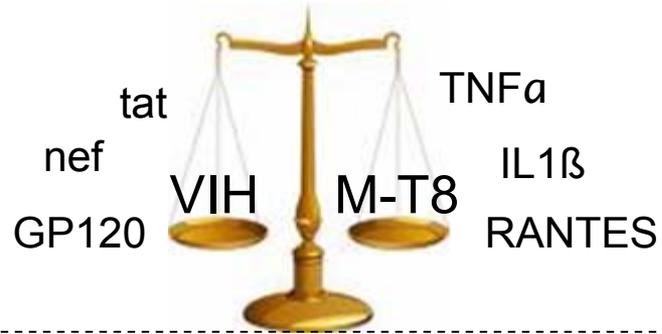
Idéalement : demander un T1 echo de spin avec transfert d'aimantation

### T1 Gado



### T1 Gado + Transfert d'aimantation

Equilibre stable



Patients  
asymptomatiques

Equilibre stable



Patients  
asymptomatiques

---

Equilibre  
instable



Neuro  
inflammation  
persistante ?



TNC

---

Equilibre stable



Patients  
asymptomatiques

Equilibre  
instable



Neuro  
inflammation  
persistante ?



TNC



EVIH  
dissociée

Phénomènes aigus  
ou subaigus

Théorie domino, trebuchet,  
« hit and run » ou « push  
and pull »



ET8

Wang et al. 2006, Scaravilli et al. 2007, McCrossan et al. 2006,  
Price et al. 2000, Tsunoda et al. 2005, Shacklett et al. 2004

# Comment avancer

- Thérapeutique
  - Corticoïdes
    - rapidement efficace
    - Durée du traitement?
  - Intensification ARV ? (CHARTER à 1.6)
  - CD8 R5 et VIH LCR R5 : antiCCR5 ?
- Pour aller plus loin
  - Tests de fonctionnalité
  - Cytokines
  - Phylogénie du VIH
  - Piste génétique ?

# Remerciements

- Fondation Ophtalmologique Rothschild :
  - Antoine Moulignier, Julien Savatovsky
- Hôpital Bichat :
  - Homa Adle-Biassette
- Hôpital La Pitié Salpêtrière :
  - Brigitte Autran, Guislaine Carcelain, Christine Katlama, Ana Canestri, Roland Tubiana
- Hôpital Lariboisière :
  - Françoise Gray, Jacqueline Mikol
- Hôpital Saint Antoine :
  - Jean-Luc Meynard, Jérôme Pacanowsky, Pierre-Marie Girard
- Hôpital Saint Louis :
  - Jean Michel Molina
- Hôpital Tenon :
  - Corinne Amiel, Gilles Pialoux