

Perspectives futures pour la prise en charge des troubles neurocognitifs

Dr Matteo Vassallo
Service d'Infectiologie
Hôpital L'Archet
CHU Nice Sophia Antipolis

Dans la prise en charge des troubles neurocognitifs liés au VIH (HAND) deux aspects sont à affronter:

- 1) Diagnostiquer les troubles neurocognitifs
- 2) Définir le caractère d'activité de la maladie

Si diagnostic de troubles neurocognitifs, 3 scénarios possibles

1) Patient non traité: nécessité de démarrer la thérapie

2) Patient traité et en échec virologique dans le plasma et/ou dans le LCR: nécessité de modifier la thérapie, avec l'aide des génotypes et des antécédents thérapeutiques

3) Patient traité, avec charge virale indétectable dans les 2 compartiments (plasma/LCR): faut-il modifier la thérapie?
Il faut surtout distinguer les formes évolutives des formes séquellaires

Quel est le rôle de la ponction lombaire?

Si charge virale indétectable dans le plasma, seulement 3% des patients ont une charge < 40 cp/ml dans le LCR, 26% si technique ultrasensible (< 2 cp/ml).

(Étude CHARTER, CROI 09)

Si patient sous HAART, la charge dans le LCR peut être indétectable même chez les patients en échec virologique plasmatique (réduction de l'activation cellulaire, Spudich et al. – JID 2006)

La PL reste utile pour éliminer JC et CMV.

Certaines cytokines dans le LCR semblent plus élevées chez les patients ayant des troubles neurocognitifs

Facteurs pour un changement de la thérapie malgré la charge virale indétectable dans les compartiments plasma/LCR:

- présence de troubles neurocognitifs, qui pourraient devenir plus sévères et donc plus difficilement réversibles
- La charge virale dans le LCR ne reflète pas forcément la charge virale du tissu cérébral

Facteurs contre:

- Un changement thérapeutique pourrait engendrer des effets secondaires ou un rebond de la charge virale
- les troubles neurocognitifs diagnostiqués ne sont pas forcément destinés à s'aggraver
- La majorité des études qui montrent le rôle bénéfique du changement de la HAART a été effectuée chez les sujets pas traités ou en échec viral plasmatique

Quel est le rôle de l'imagerie dans le diagnostic des troubles neurocognitifs liés au VIH?

- Spectro-IRM
- IRM avec mesure volumétrique
- IRM fonctionnelle

Spectro-IRM

Mesure du métabolisme cérébral grâce aux concentrations des métabolites

Pas d'injection de matériel de contraste

Principaux métabolites: N-acetyl aspartate (NAA), Choline (Cho), Créatinine (Cr), Mioinositol (Mi)

NAA: marqueur neuronal

Cho, Cr et Mi: prolifération gliale

NAA/Cr: réduction si destruction neuronale

Cho/Cr et Mi/Cr: augmentation si procès inflammatoire

Navia et al. (CROI 09): 3 groupes de patients et 3 régions explorées
(substance blanche, cortex frontal et noyaux gris)

- 1) VIH négatifs
- 2) VIH neuro-asymptomatiques
- 3) HIV-associated dementia (HAD)

Groupe 2 vs Gr.1: augmentation de Mi/Cr et Cho/Cr

Gr. 3 vs Gr. 2: baisse de NAA/Cr

Altération plus importante dans les noyaux gris pour Mi/Cr et Cho/Cr,
et dans le cortex frontal pour NAA/Cr

IRM avec mesure morphologique

Possibilité de diagnostiquer une hypertrophie ou une atrophie

Les techniques actuelles permettent de diagnostiquer des anomalies précocement

- Atrophie cortico-sous corticale dans les formes de démence
- Atrophie de la substance blanche du corps calleux chez les patients VIH+ non déments (Kallianpur, CROI 2009)

Anomalies des noyaux gris a l'IRM

Putamen et caudate les plus étudiés

A l'époque pre-HAART: atrophie

Post-HAART: data moins univoques

- Atrophie de caudate et putamen chez les patients VIH+ (Paul et al. – J of Intern Neuropsychol Soc, 2008)
- Hypertrophie du putamen chez les patients VIH+ non déments (Castelo et al. , Arch Neurol 2007)

IRM-fonctionnelle

- Hypoactivation du cortex préfrontal et du caudate chez les patients VIH+ et hyperactivation du système caudate-parietale (Melrose et al., Behavioural Brain Research 2008)
- Ances, CROI 2009: comparaison entre VIH+ et VIH- en mesurant la perfusion sanguine cérébrale (CBF):
infection à VIH et âge représentent 2 facteurs additifs, mais indépendants, d'anomalie cérébrale.
Les valeurs de CBF d'un patient VIH sont les mêmes que celles d'une personne VIH négative avec 15 ans de plus: le VIH accélère le vieillissement cérébrale

Les techniques d'imagerie actuelles suggèrent que les patients VIH ayant des troubles neurocognitifs ont une atteinte très précoce des noyaux gris, y compris les sujets asymptomatiques.

Parmi les noyaux gris, les plus fréquemment décrits sont le putamen et le caudate (striatum):

- 1) Anomalies volumétriques (IRM)
- 2) Anomalies métaboliques (Spectro, Cho/Cr et Cho/NAA)
- 3) Anomalies fonctionnelles (IRM fonctionnelle)

Nécessité de comprendre les mécanismes physiopathologiques corrélés à l'hypertrophie des noyaux gris:

- 1) Mécanisme viral?
- 2) Mécanisme inflammatoire?
- 3) Hypertrophie compensatoire?

Quel est le rôle de l'immunologie?

CD38: corrélés à l'activation immunitaire, mécanisme viral direct (gp120, nef) ou indirect (déplétion lymphocytaire intestinale)

MCP-1: marqueur d'immunoactivation intracérébrale et de chimiotaxie, qui est associé à HAND

Neoptérine: marqueur d'activation macrophagique

Mais la HAART réduit ces marqueurs, en plus de la charge virale

Nécessité de mieux comprendre les mécanismes immunologiques dans les 2 compartiments plasma/LCR chez les patients avec et sans troubles neurocognitifs, sous thérapie stable

Probablement plusieurs marqueurs immunologiques doivent être pris en compte et pas un seul

En conclusion le diagnostic de troubles neurocognitifs est relativement simple grâce aux progrès effectués dans les tests neuropsychologiques et dans l'imagerie.

Il est plus difficile de diagnostiquer le caractère évolutif de ces troubles

La corrélation entre les données radiologiques, immunologiques et virologiques pourrait permettre d'identifier les patients qui nécessitent de modifier la thérapie.

Le choix des molécules pourrait être amélioré par la connaissance de la diffusion réelle dans le cerveau et pas seulement dans le LCR

Nécessité de répéter les tests neurocognitifs et l'imagerie pour une surveillance longitudinale (délai minimum 15 mois entre une séance et l'autre)

Quelles perspectives thérapeutiques en dehors de la HAART?

- Minocycline (réduction de stress oxydatif, inflammation et apoptose chez la souris)
- Memantine
- AINS (rôle protecteur dans le Parkinson)
- Statines