

# Atteintes neurologiques au cours de l'infection par le VIH chez l'adulte

*Neurologic manifestations during HIV infection in adults*

T. de Broucker\*

Le système nerveux, central (SNC) et périphérique (SNP), est le deuxième organe visé par l'infection à VIH. Des manifestations et des complications neurologiques variées peuvent être observées à tous les stades de la maladie. La fréquence de la maladie et, plus encore, celle de la méconnaissance de la séropositivité imposent de l'évoquer largement, car les arbres diagnostiques découlant de la séropositivité et du statut immunologique sont particuliers et conduisent à des mesures thérapeutiques spécifiques, souvent urgentes.

En France, l'infection par le VIH concernait entre 113 000 et 141 000 personnes fin 2007, avec 6 500 nouveaux diagnostics (dont 1 550 diagnostics de sida) en 2008 et 1 700 décès par an (1). Le nombre de nouvelles contaminations par le VIH était évalué à 6 940 en 2008, en diminution régulière et nette (20 %) par rapport à 2003 (InVS 2009) [[http://www.invs.sante.fr/presse/2009/communiqués/incidence\\_vih191109/incidence\\_vih.pdf](http://www.invs.sante.fr/presse/2009/communiqués/incidence_vih191109/incidence_vih.pdf)]. La proportion d'infections datant de moins de 6 mois au moment du diagnostic est de 23 % et la proportion de patients diagnostiqués alors qu'ils sont au stade sida est de 14 %.

Ces données montrent l'importance de connaître toutes les manifestations neurologiques possibles de l'infection par le VIH, quel que soit le stade de la maladie, de la primo-infection au sida, car un tiers des patients ont un statut sérologique inconnu au moment du premier contact médical. La suspicion d'infection par le VIH doit être large et la sérologie facile, car l'infection est fréquente. En outre, la connaissance de la séropositivité et de l'immunosuppression éventuellement associée modifie considérablement l'arbre diagnostique et décisionnel, ainsi

que la mise en route des traitements probabilistes, et conditionne évidemment les décisions thérapeutiques ultérieures, notamment antirétrovirales et de prévention primaire.

La cohorte française *French Hospital Database on HIV* (FHDH) permet une estimation de la fréquence des manifestations neurologiques centrales compliquant l'infection par le VIH (*tableau 1*). La publication régulière des données recueillies prospectivement montre la réduction massive du nombre de décès et de cas de sida sur la période allant de 1995 à 1996, lors de l'introduction des combinaisons antirétrovirales comportant des antiprotéases (*figure 1*). L'effondrement de l'incidence des affections définissant le sida a concerné toutes les pathologies opportunistes, qu'elles touchent ou non le système nerveux, mais aussi les complications dues directement au neurotropisme pathogène du VIH.

**Tableau 1.** Incidence des principales pathologies neurologiques pour 1 000 patients-année. Source FHDH 2009 (retour d'informations clinico-épidémiologiques, 16 octobre 2009, <http://www.ccde.fr>).

Pathologie	Incidence
Encéphalite due au VIH	1,8
Toxoplasmose cérébrale	1,5
Accidents vasculaires cérébraux	1,3
Leucoencéphalite multifocale progressive	1,0
Cryptococcose méningée	0,2
Lymphome primitif du SNC	0,1
Tuberculose extrapulmonaire (dont neurologique)	2,0
Syphilis (toutes formes confondues)	7,0

\* Service de neurologie, hôpital Delafontaine, Saint-Denis.

# Points forts<sup>++</sup>

- » L'infection par le VIH reste pourvoyeuse de nombreuses catégories de complications neurologiques à l'heure des combinaisons antirétrovirales puissantes.
- » L'encéphalite est la première complication neurologique de l'infection par le VIH.
- » La séropositivité est souvent ignorée en cas de première complication opportuniste de l'immunodépression.
- » L'allongement de la survie des patients et leur vieillissement s'accompagnent d'une modification de l'épidémiologie neurologique au cours de l'infection par le VIH.
- » Les neurologues prenant en charge des patients infectés par le VIH doivent connaître le syndrome de reconstitution immunitaire, les spécificités de la pathologie neurovasculaire et les troubles neurocognitifs liés au VIH.

## Mots-clés

Infection par le VIH  
Sida  
Système nerveux

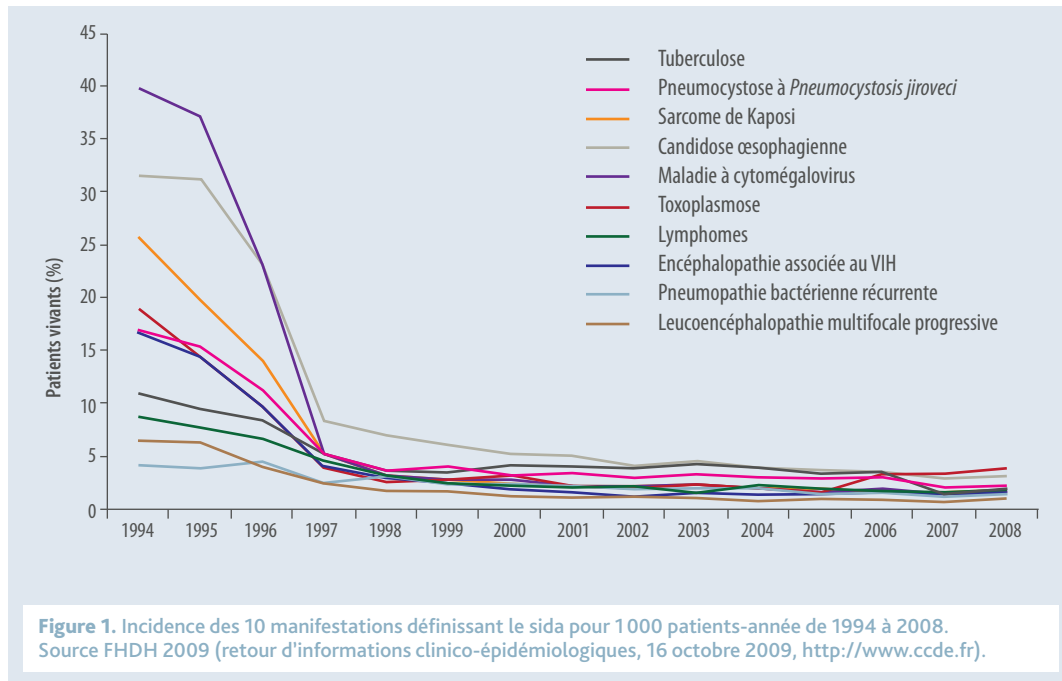


Figure 1. Incidence des 10 manifestations définissant le sida pour 1000 patients-année de 1994 à 2008. Source FHDH 2009 (retour d'informations clinico-épidémiologiques, 16 octobre 2009, <http://www.ccdde.fr>).

Malgré l'ancienneté de l'épidémie (près de 30 ans), les connaissances continuent de s'accumuler et le profil des pathologies se modifie au fil des années, avec la prolongation majeure de la durée de vie, indéfinie pour la plupart des patients traités qui, de ce fait, sont soumis à des pathologies liées à leur âge et aux conséquences de leurs traitements au long cours, notamment métaboliques. Le maniement des traitements antirétroviraux est devenu d'une complexité telle en termes de nombre de molécules, de mode d'action, d'interactions, de tolérance et d'observance qu'il doit rester réservé aux équipes spécialisées, y compris dans le cas de complications purement neurologiques de l'infection.

À côté des succès thérapeutiques majeurs qui ont permis le contrôle de l'infection dans la plupart des cas, l'infection par le VIH et ses complications restent potentiellement graves, voire mortelles. Les manifestations neurologiques sont une des raisons de cette gravité. Elles doivent être connues pour un diagnostic efficace et une prise en charge thérapeutique la mieux adaptée et la plus précoce possible. Les situations à risque grave qui menacent le pronostic fonctionnel et surtout vital sont les complications révélant l'infection à un stade

d'immunodépression sévère d'un côté, les échecs thérapeutiques virologiques ou surtout immunologiques de l'autre.

## Atteintes neurologiques dues à l'infection du système nerveux par le VIH

► Les manifestations cliniques de la primo-infection par le VIH touchent environ la moitié des patients. Elles surviennent de 2 à 6 semaines après le contagement. Il s'agit principalement de céphalées (50% des cas), sans spécificité, au sein du syndrome rétroviral qui comporte fièvre, adénopathies, rashes, érythème, lymphopénie initiale puis lymphocytose à CD8.

Des manifestations neurologiques seraient observées dans 10% des séroconversions (2, 3). Il s'agit de méningites, de méningoradiculites, de méningoencéphalites (4, 5), de méningomyélites, et de polyneuropathies aiguës. L'évolution est le plus souvent spontanément résolutive. Cependant, d'une part, il existe d'exceptionnelles formes

## Highlights

- » HIV infection remains the cause of numerous categories of neurologic complications at the time of combination anti-retroviral therapies.
- » HIV encephalitis is the most frequent neurologic complication of HIV infection.
- » The serologic status of the patient is often unknown in case of a first opportunistic complication of the immunodépression.
- » The improvement of the survival duration and the ageing of the HIV-infected population are the cause of the change of the neuroepidemiology of AIDS.
- » Neurologists dealing with the HIV-infected population need to be aware of the immune reconstitution syndrome, the diverse neurovascular manifestations and the HIV-associated neurocognitive disorders.

## Keywords

HIV infection  
AIDS  
Nervous system

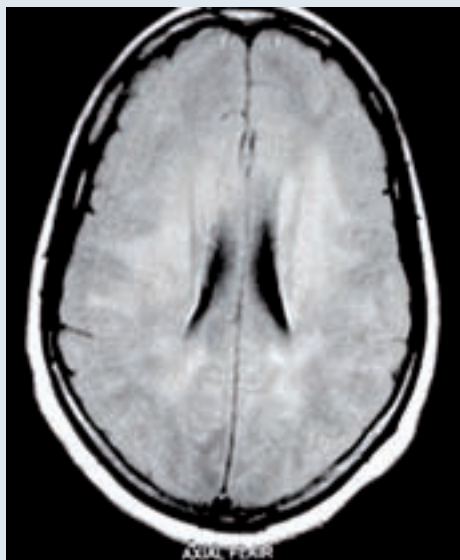
méningoencéphalites mortelles, et, d'autre part, l'expression clinique de la contamination précoce de ce sanctuaire immunologique et pharmacologique qu'est le SNC lors de la primo-infection constitue un risque probablement augmenté d'encéphalite ultérieure due au VIH et une augmentation certaine du risque de déclarer un sida dans les 4 ans (2). La suspicion d'une infection par le VIH (primo-infection ou infection chronique) doit être systématique devant une paralysie faciale périphérique. Les tests diagnostiques doivent être adaptés au délai par rapport à la date présumée du contagement : PCR VIH (première à être positive), recherche de l'antigène p24, transitoire, puis détection des anticorps multiples contre les antigènes viraux par western-blot et, enfin, ELISA.

► L'atteinte encéphalique due au VIH peut être nommée encéphalite, encéphalopathie, complexe démentiel du sida ou démence associée au VIH. Elle est l'objet d'un nombre important de publications depuis le début de l'épidémie. Son incidence relative par rapport aux autres complications de l'infection par le VIH a augmenté après l'arrivée des traitements antirétroviraux combinés. Son incidence absolue a, en revanche, été divisée par 10, comme pour les affections opportunistes. En France, l'encéphalite due au VIH est rapportée avec une incidence de 1,8 pour 1000 patients-année. Elle est l'affection neurologique la plus fréquente définissant le stade C de l'infection à VIH (sida). On peut lui attribuer l'augmentation de l'incidence des crises épileptiques, avec un risque relatif multiplié par 10 dans la population infectée par le VIH, bien qu'une crise isolée ne suffise évidemment pas à poser le diagnostic. Le diagnostic

d'encéphalopathie due au VIH repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et d'imagerie. L'expression clinique peut aller d'un simple ralentissement psychomoteur associé à de discrets troubles mnésiques et à une maladresse d'écriture et de l'équilibre à un tableau plus évolué d'atteinte cognitive sous-cortico-frontale avec apragmatisme plus ou moins massif voire à un tableau ultime de mutisme akinétique. Certaines formes trompeuses commencent par un trouble psychiatrique de type maniaque ou délirant. Dans d'autres cas, il peut s'agir de mouvements anormaux comme une chorée.

De nombreuses études ont recherché systématiquement la présence de troubles cognitifs dans diverses populations infectées par le VIH comparativement à des populations témoins. Il semble que, même à un stade A de l'infection par le VIH (asymptomatique, sans immunodépression), il puisse y avoir des troubles cognitifs mineurs que certains attribuent à la présence persistante et neuropathogène du VIH dans le système nerveux, protégé du système immunitaire et des antirétroviraux par la barrière hémato-encéphalique (6, 7). Si on compare les évaluations neuropsychologiques d'une population de patients infectés par le VIH à celles d'une population témoin non infectée, plusieurs tableaux neurocognitifs de gravité variable sont observés de manière significative dans la population porteuse du VIH, y compris chez les patients contrôlés virologiquement et immunologiquement. Il peut s'agir d'un déficit neuropsychologique asymptomatique, d'un trouble cognitif léger, rarement d'un déficit sévère. Le nadir des CD4 inférieur à 200/mm<sup>3</sup> à une phase antérieure de la maladie et une charge virale détectable dans le sang sont associés à la probabilité de la présence d'un trouble cognitif. D'autres études seraient plutôt rassurantes, au moins pour les populations au stade A (8). Les facteurs de risque de l'encéphalite due au VIH sont l'âge plus élevé lors de la séroconversion, le nombre absolu de lymphocytes CD4, un antécédent de complications définissant le sida et la toxicomanie i.v. (9). L'association d'un tableau clinique évocateur, d'anomalies IRM à type d'anomalies souvent diffuses et mal limitées de la substance blanche sus-tentorielle périventriculaire en IRM (figure 2) et d'une méningite lymphocytaire asymptomatique dans laquelle le VIH peut être détecté et quantifié, ainsi que l'absence d'une autre pathologie permettent d'assurer le diagnostic assez solidement. La prise en charge repose sur le traitement antirétroviral. On choisira au mieux une association antirétrovirale dont le coefficient de pénétration-efficacité (CPE) est le plus élevé en fonction des

**Figure 2.** IRM séquence FLAIR. Encéphalite due au VIH. Noter le caractère modérément hyperintense, mal limité et principalement périventriculaire des hypersignaux de la substance blanche.





**Tableau II.** Coefficient de pénétration-efficacité (*CNS Penetration Effectiveness rank*) des anti-rétroviraux (10).

Classe thérapeutique	Score 1	Score 0,5	Score 0
Inhibiteurs nucléosidiques de la réverse transcriptase	Abacavir Zidovudine	Emtricitabine Lamivudine Stavudine	Didanosine Ténofovir Zalcitabine
Inhibiteurs non nucléosidiques de la réverse transcriptase	Delavirdine Névirapine	Efavirenz	
Inhibiteurs de la protéase	Amprenavir-R Indinavir-R Lopinavir-R	Amprenavir Atazanavir Atazanavir-R Indinavir	Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Saquinavir-R Tipranavir-R
Inhibiteurs de fusion			Enfuvirtide

données de la cohorte CHARTER (*tableau II*) [10]. Son efficacité est parfois spectaculaire, mais parfois aussi décevante. Dans un certain nombre de cas, le diagnostic d'encéphalite due au VIH survient chez des patients dont l'infection apparaît parfaitement contrôlée sur le plan systémique par le traitement antirétroviral (charge virale indétectable, nombre de CD4 élevé). Le recours à une équipe spécialisée trouve ici toute sa justification car il faut adapter le traitement aux géotypages des virus sanguins et du liquide céphalo-rachidien (LCR) et adopter, dans l'attente du résultat, le traitement au plus fort CPE.

➤ La myélopathie vacuolaire est une complication de l'infection par le VIH dont le mécanisme pathogénique n'est toujours pas élucidé. Son incidence est faible. Elle peut être isolée ou toucher un patient présentant une encéphalite due au VIH. Elle est responsable de la paraparésie qui survient dans les formes graves d'encéphalite. Le tableau clinique est très caractéristique et réalise un syndrome de sclérose combinée de la moelle associant syndrome cordonal postérieur et syndrome pyramidal sans syndrome lésionnel. Une IRM médullaire éliminant une cause focale, voire une compression, est indispensable et ne montre en général rien de particulier. La ponction lombaire (PL) peut trouver une méningite lymphocytaire "aseptique". Les dosages de vitamine B12 et de folates sont normaux. Il n'y a pas de traitement efficace. Le traitement antirétroviral est systématique. L'évolution est autolimitée quand l'infection à VIH est contrôlée, mais la régression des symptômes est rare.

➤ Les neuropathies périphériques peuvent survenir à toutes les périodes de l'infection par le VIH. On décrit les atteintes des nerfs crâniens (nerf facial surtout), les polyradiculonévrites inflammatoires aiguës ou chroniques, et surtout les polyneuro-

pathies axonales distales. La prévalence des neuropathies sensitives distales douloureuses a été réduite de façon importante lors de l'arrivée des traitements antirétroviraux combinés, mais aussi depuis la diminution ou l'arrêt de l'utilisation des inhibiteurs nucléosidiques neurotoxiques (ddI, ddC, D4T). Elles restent néanmoins fréquentes et toucheraient près de la moitié des patients d'après l'analyse de la cohorte CHARTER (11). Le traitement symptomatique peut être difficile et il n'y a pas de recommandation particulière en termes de traitement antirétroviral, en dehors de la lutte contre tous les facteurs métaboliques ou toxiques associés.

➤ Les atteintes musculaires de type polymyositique sont devenues rares et nécessitent une biopsie musculaire diagnostique. L'atteinte mitochondriale due à l'AZT en est le diagnostic différentiel : dans ces cas, l'arrêt de l'AZT est la première étape du diagnostic, et la biopsie ne se justifie qu'en cas d'absence de régression de l'atteinte.

➤ Des cas d'atteinte vasculaire cérébrale associant dilatations anévrysmales et sténoses sans autre association retrouvée que l'infection par le VIH ont été décrits. Leur spécificité reste controversée (*cf. Manifestations neurovasculaires*).

## Infections opportunistes

Les principales causes d'infections opportunistes du système nerveux au cours du sida restent la toxoplasmose cérébrale, la leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP), la méningite à cryptocoque et la méningite tuberculeuse.

➤ La toxoplasmose cérébrale reste la plus fréquente des manifestations neurologiques du sida derrière l'encéphalite due au VIH. Son diagnostic est probabiliste. Il est conforté par la présentation clinico-radiologique : abcès cérébraux multiples, contexte infectieux et d'immunodépression sévère (CD4 < 200/mm<sup>3</sup>) chez un sujet séropositif pour la toxoplasmose, réponse favorable sous traitement antitoxoplasmique d'épreuve. Il peut être conforté par la PCR toxoplasmose dans le LCR quand la PL est possible. Les formes atypiques sont fréquentes, mais l'évocation du diagnostic doit être systématique dans le contexte du VIH. Le traitement est bien codifié : association de sulfadiazine et pyriméthamine à dose pleine, puis à demi-dose tant que l'immunité n'est pas restaurée sous l'action du traitement antirétroviral introduit dans un deuxième temps.



► La LEMP, infection démyélinisante due au papovavirus JC, entraîne un tableau de déficits neurologiques progressifs, sans contexte infectieux, dont la nature est fonction de la localisation des lésions. L'immuno-dépression est le plus souvent sévère. L'aspect IRM peut être très évocateur s'il montre des lésions limitées au début, souvent uniques, touchant la substance blanche juxtacorticale, n'exerçant pas d'effet de masse et ne prenant pas le produit de contraste, sauf en cas d'immunité relativement préservée ou de restauration immunitaire (figure 3). Le diagnostic repose sur la mise en évidence du virus JC par PCR dans le LCR, dont l'analyse standard est par ailleurs normale. Aucun traitement antiviral contre le virus JC n'a fait la preuve de son efficacité dans la LEMP. L'évolution est sans rémission tant que l'immunité n'est pas rétablie par le traitement antirétroviral, dont la puissance initiale (association comportant, entre autres, un antiprotéase et un inhibiteur de fusion) est corrélée à la survie. Elle est faite de l'accentuation des déficits initiaux et de l'apparition de nouvelles lésions. Les déficits constitués ne régressent pas, même lorsque le processus infectieux est stoppé, générant des séquelles souvent lourdes. L'évolution est encore fréquemment mortelle, en quelques mois, dans un état de démence par atteinte multifocale extensive du SNC. Des formes particulières et rares de LEMP ont été décrites : formes monofocales limitées à la fosse postérieure, formes neuronales par atteinte élective de la couche granulaire du cervelet, formes neuronales corticales télencéphaliques, attestant de la capacité du virus JC à infecter d'autres lignées cellulaires que les oligodendrocytes et les astrocytes (12).

► La méningite à cryptocoque peut être de présentation plus ou moins bruyante : elle est le plus souvent subaiguë et paucisymptomatique. Des céphalées progressivement croissantes, permanentes, globales, associées ensuite à des symptômes d'hypertension intracrânienne et neurovisuels sont le mode de révélation le plus fréquent. La fièvre peut être torpide. Des manifestations cutanées doivent être recherchées (cryptococcomes). Le diagnostic est très facile à établir sous réserve qu'il soit évoqué, ce qui n'est pas toujours le cas quand la séropositivité VIH n'est pas connue ou n'est pas révélée par le patient. L'existence d'une méningite lymphocytaire hypoglycorachique doit faire pratiquer une coloration par l'encre de Chine, une recherche d'antigène cryptococcique (dans le LCR, le sang et les urines) et une culture sur milieu de Sabouraud. Leurs sensibilité et spécificité permettent de poser le diagnostic plus rapidement et de mettre en route le traitement

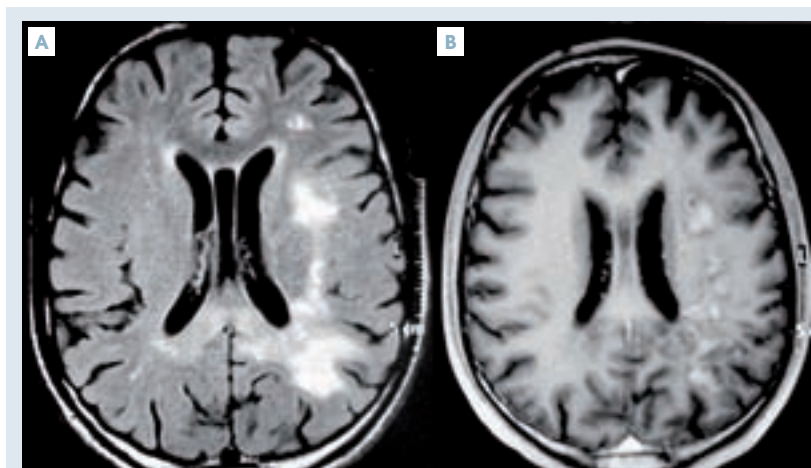


Figure 3. Syndrome de restauration immunitaire dans un cas de LEMP. IRM séquence FLAIR (A), séquence T1 avec injection de gadolinium (B).

antifongique, qui est une urgence. Celui-ci repose sur l'association de l'amphotéricine B au 5-flucytosine en traitement d'attaque, suivie, sous réserve d'efficacité initiale documentée, de l'administration de fluconazole à fortes doses pendant 6 semaines, puis à demi-dose tant que l'immunité n'est pas restaurée et que la négativité des cultures est assurée. La fréquence des troubles de l'hydraulique du LCR et des complications de l'hypertension intracrânienne impose de considérer dès le début du traitement la pression d'ouverture du LCR comme un paramètre guidant la quantité et la périodicité des soustractions de LCR.

► La méningite tuberculeuse n'est pas l'apanage de l'immunodépression ni du sida. C'est même la deuxième cause de méningoencéphalite en France dans la population générale non infectée par le VIH (13). En cas de tuberculose pulmonaire, l'atteinte tuberculeuse des méninges est néanmoins 10 fois plus fréquente dans le contexte du sida que dans la population générale. Cela impose l'évaluation systématique du LCR dans ces cas. La présentation clinique de la méningite tuberculeuse est souvent plus bruyante que celle de la méningite à cryptocoque, avec notamment des signes encéphalitiques survenant en contexte infectieux (14). La méningite tuberculeuse est la deuxième cause d'encéphalite infectieuse en France derrière l'encéphalite herpétique. Son diagnostic est souvent probabiliste, en attendant le résultat des cultures. Il pourrait être amélioré par un prélèvement systématiquement abondant pour l'étude bactériologique (10 ml) et par une étude suffisamment longue des lames. La PCR BK est un outil dont l'utilité est encore controversée mais dont la sensibilité et la spécificité sont en



▶▶▶ constante amélioration : il n'y a pas lieu de se priver d'une telle aide au diagnostic. Une fois le diagnostic suspecté ou posé, le traitement repose sur une quadrithérapie classique, en prenant en compte les interactions pharmacologiques avec les antirétroviraux en cours ou à venir. Une corticothérapie initiale est systématique pendant 2 mois. L'évolution, même sous traitement efficace d'une souche sensible, n'est pas toujours favorable, et la mortalité reste importante du fait notamment des troubles de l'hydraulique du LCR. La surveillance clinico-radiologique doit être attentive, tant l'évolution est incertaine dès le début de la prise en charge. Une dilatation ventriculaire imposerait la pose d'une dérivation sans délai. La fréquence des aggravations paradoxales cliniques et surtout radiologiques est bien connue, même en dehors du syndrome de reconstitution immunitaire (IRIS) du sida. Elles suscitent dans chaque cas des discussions diagnostiques et thérapeutiques difficiles.

▶ Les manifestations dues au cytomégalovirus (CMV) sont devenues très rares depuis les combinaisons antirétrovirales. Toujours possibles en cas d'immunodépression profonde ( $CD4 < 50/mm^3$ ), elles surviennent souvent dans un contexte d'infection à CMV plus ou moins disséminée (rétinienne, pulmonaire, colique). Il peut s'agir d'une myéloradiculopathie du cône terminal et de la queue de cheval avec paraplégie et troubles sphinctériens associés à une méningite normoglycorachique à polynucléaires. Le diagnostic est établi grâce à la PCR CMV dans le LCR ; le traitement repose sur les antiviraux (foscarnet, ganciclovir, cidofovir). L'encéphalite subaiguë est d'évolution le plus souvent catastrophique. Elle était la lésion neuropathologique autopsique la plus fréquente avant l'époque des traitements combinés et se présentait sous la forme de nodules microgliaux disséminés. L'atteinte épendymaire visible en IRM est, dans le contexte du sida, caractéristique de l'encéphalite due au CMV. Une forme de vasculopathie aiguë survenant dans le cadre de la restauration immunitaire a pu être attribuée au CMV (15).

▶ La neurosyphilis doit être suspectée systématiquement devant toute manifestation neurologique au cours de l'infection par le VIH. En effet, outre sa capacité à compliquer n'importe quel stade de l'infection, car elle est indépendante du statut immunitaire, la syphilis est fréquente dans les populations touchées par l'infection au VIH. Les études épidémiologiques ont montré une prévalence de la syphilis corrélée à la prévalence de l'infection par le VIH, avec des taux jusqu'à 10 fois supérieurs

par rapport à ceux de la population générale. C'est dire l'importance de sa recherche systématique par les sérologies et d'une PL systématique en cas de diagnostic de syphilis primaire ou secondaire. En effet, les neurosyphilis asymptomatiques nécessitent une prise en charge thérapeutique identique à celle des neurosyphilis symptomatiques. L'infection par le VIH s'accompagne par ailleurs d'un raccourcissement des phases évolutives de la syphilis, d'où la méfiance indispensable quant à l'atteinte possible du système nerveux devant toute syphilis, y compris banale (16).

▶ D'autres agents infectieux bactériens, fongiques, parasitaires et viraux peuvent compliquer l'immunodépression due au sida. Ils doivent être recherchés dans des contextes systémiques particuliers ou en cas d'incertitude diagnostique persistante après recherche des causes les plus fréquentes de méningites, d'encéphalites, d'abcès ou de tumeur dans le contexte du sida. Ce sont, entre autres, les mycobactérioses atypiques, les listérioses, les nocardioses, les infections dues aux herpès virus (virus varicelle-zona [VZV], virus Herpès simplex 1 et 2 [HSV-1 et 2]), les champignons en fonction du contexte (candidose, aspergillose) ou de la région (coccidioïdomycose, blastomycose), les parasites (*Trypanosoma cruzi*) [17].

## Complications tumorales dues à l'immunodépression

Le lymphome primitif du SNC est la troisième cause de manifestations neurologiques centrales à l'origine de signes de localisation après la toxoplasmose cérébrale et la LEMP. Sa physiopathologie fait intervenir l'Epstein-Barr virus (EBV), dont la positivité de la PCR dans le LCR est sensible et constitue un argument diagnostique solide. Néanmoins, la présentation clinico-radiologique ne permet pas, le plus souvent, de se passer d'un traitement antitoxoplasmique d'épreuve initial. Le diagnostic repose sur l'anatomopathologie après biopsie neurochirurgicale. La conjonction dans le LCR de PCR EBV-positif et toxoplasmose-négative pourrait théoriquement garantir la solidité du diagnostic de lymphome cérébral primitif, mais la lourdeur du traitement oncologique impose encore une certitude diagnostique neuropathologique. Le traitement repose sur une chimiothérapie à base de fortes doses de méthotrexate associée au traitement antirétroviral combiné. Sous ce protocole, des cas de survie longue, voire indéfinie, ont été observés,

mais le pronostic global est sévère (18). La radiothérapie encéphalique, auparavant systématique, est actuellement discutée.

## Syndromes de reconstitution immunitaire

Les IRIS sont de description relativement récente, notamment dans le domaine neurologique. Ils surviennent chez des patients profondément immunodéprimés, manifestant une restauration rapide et robuste de leur système immunitaire lors de la mise sous combinaison antirétrovirale (19). L'incidence de l'IRIS, toutes manifestations confondues, serait de 15 à 45 %. L'IRIS neurologique toucherait 0,9 % de la population VIH mise sous traitement antirétroviral (20). Le délai de survenue est de 2 à 25 semaines après le début du traitement. Les patients présentant un IRIS neurologique peuvent avoir été symptomatiques ou non d'une infection opportuniste préalable (cryptococcose, tuberculose, LEMP, toxoplasmose cérébrale). Le contexte est important à considérer : introduction récente du traitement antirétroviral, réponse immunologique rapide avec augmentation du taux de lymphocytes CD4. Les manifestations cliniques comportent soit l'apparition soit l'aggravation, paradoxale sous traitement, de l'une de ces pathologies du SNC. Le diagnostic repose sur la clinique et l'imagerie. Cette dernière montre une accentuation des anomalies préexistantes, voire de nouvelles anomalies témoignant d'une accentuation de l'inflammation (prises de contraste, effet de masse) [figure 3, p. 333]. Il peut aussi s'agir de la survenue d'une encéphalite diffuse sans pathogène autre que le VIH en rapport avec une infiltration diffuse de lymphocytes CD8. La prise en charge thérapeutique n'est pas codifiée et dépend de chaque cas : gravité des manifestations, nature du pathogène en cause. L'abstention comme les corticoïdes peuvent être discutés.

## Manifestations neurovasculaires

Les atteintes neurovasculaires touchant la population infectée par le VIH ont été décrites précocement chez l'enfant sous la forme d'angiopathies calcifiantes des noyaux gris centraux sans autre cause que l'infection à VIH elle-même et associées à l'encéphalopathie due au VIH. Chez l'adulte, l'intérêt pour les manifestations vasculaires non vasculitiques/infectieuses est apparu

avec les complications métaboliques des antiprotéases (anomalies lipidiques, résistance à l'insuline) et l'augmentation du risque coronarien. La prévalence des accidents vasculaires cérébraux est multipliée par 10 par rapport à la population générale dans les tranches d'âge comparables. L'éventail des causes décrites dépend du contexte d'observation. Une série sud-africaine récente a retrouvé principalement des causes infectieuses à l'origine des infarctus cérébraux : VZV, neurosyphilis, méningites tuberculeuses ou mycosiques, mais aussi des troubles de l'hémostase, la présence d'anticorps antiphospholipides, et des cardiopathies, notamment valvulaires, dont des endocardites. Les causes toxiques (cocaïne) sont rencontrées dans la population toxicomane. Les causes classiques athérotrombotiques sont retrouvées de façon plus banale dans la population VIH+ des pays développés. Cependant, une étude madrilène montre que les facteurs qui ressortent de façon significative sont la consommation d'alcool, le tabac, un antécédent de sida, le moins bon contrôle virologique de l'infection et la récente mise sous traitement combiné (21). Ainsi, le traitement antirétroviral et le bon contrôle virologique protègent les patients infectés par le VIH d'une complication neurovasculaire. L'implication physiopathologique du VIH dans la constitution de lésions vasculaires cérébrales spécifiques de type ectasiant et sténosant reste discutée, le rôle primaire du VZV dans la constitution de lésions artérielles de ce type ayant également été décrit.

## Conclusion

La fréquence des atteintes neurologiques au cours de l'infection par le VIH et leur gravité imposent de les envisager fréquemment dans les hypothèses diagnostiques suscitées par des tableaux neurologiques centraux ou périphériques variés, ainsi qu'une bonne connaissance des principaux diagnostics et des algorithmes de raisonnement. Les connaissances concernant les atteintes neurologiques au cours de l'infection par le VIH comprennent à la fois des invariants qui concernent surtout les manifestations dues à l'immunodépression cellulaire, et des progrès constants, dans les domaines extrêmement variés que recouvrent les disciplines impliquées dans la prise en charge thérapeutique et la recherche. Pour le neurologue, la connaissance des diverses pathologies rencontrées au cours de l'infection est indispensable pour la détection éventuelle des cas, mais aussi pour l'évaluation et la prise en charge – avec les équipes spécialisées – des troubles neurocognitifs qui peuvent compliquer l'infection chronique du SNC. ■

Références bibliographiques ►►

### Références bibliographiques

1. *Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Rapport 2010. Sous la direction du Pr P. Yeni.* <http://www.sante-sports.gouv.fr/IMG/pdf/>
2. Boufassa F, Bachmeyer C, Carré N et al. Influence of neurologic manifestations of primary human immunodeficiency virus infection on disease progression. SEROCO Study Group. *J Infect Dis* 1995;171(5):1190-5.
3. Singer EJ, Valdes-Sueiras M, Commins D et al. Neurologic presentations of AIDS. *Neurol Clin* 2010;28(1):253-75.
4. Newton PJ, Newsholme W, Brink NS et al. Acute meningoencephalitis and meningitis due to primary HIV infection. *BMJ* 2002;325(7374):1225-7.
5. Saz SVD, Sued O, Falcó V et al. Acute meningoencephalitis due to human immunodeficiency virus type 1 infection in 13 patients: clinical description and follow-up. *J Neurovirol* 2008;14(6):474-9.
6. Brew BJ. Evidence for a change in AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy and the possibility of new forms of AIDS dementia complex. *AIDS* 2004;18(Suppl.1):S75-8.
7. Ances BM, Ellis RJ. Dementia and neurocognitive disorders due to HIV-1 infection. *Semin Neurol* 2007;27(1):86-92.
8. Cole MA, Margolick JB, Cox C et al. Longitudinally preserved psychomotor performance in long-term asymptomatic HIV-infected individuals. *Neurology* 2007;69(24):2213-20.
9. Bhaskaran K, Mussini C, Antinori A et al. Changes in the incidence and predictors of human immunodeficiency virus-associated dementia in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ann Neurol* 2008;63(2):213-21.
10. Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E et al. Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch Neurol* 2008;65(1):65-70.
11. Ellis RJ, Rosario D, Clifford DB et al. Continued high prevalence and adverse clinical impact of human immunodeficiency virus-associated sensory neuropathy in the era of combination antiretroviral therapy: the CHARTER Study. *Arch Neurol* 2010;67(5):552-8.
12. Tan CS, Koranik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2010;9(4):425-37.
13. Maillles A, Stahl J. Infectious encephalitis in France in 2007: a national prospective study. *Clin Infect Dis* 2009;49(12):1838-47.
14. Vinnard C, Macgregor RR. Tuberculous meningitis in HIV-infected individuals. *Curr HIV/AIDS Rep* 2009;6(3):139-45.
15. Anderson AM, Fountain JA, Green SB et al. Human immunodeficiency virus-associated cytomegalovirus infection with multiple small vessel cerebral infarcts in the setting of early immune reconstitution. *J Neurovirol* 2010;16(2):179-84.
16. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM et al. Neurosyphilis in a clinical cohort of HIV-1-infected patients. *AIDS* 2008;22(10):1145-51.
17. Cohen BA, Berger JR. Other opportunistic infections of the central nervous system in AIDS. *Handb Clin Neurol* 2007;85:185-219.
18. Newell ME, Hoy JF, Cooper SG et al. Human immunodeficiency virus-related primary central nervous system lymphoma: factors influencing survival in 111 patients. *Cancer* 2004;100(12):2627-36.
19. Müller M, Wandel S, Colebunders R et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010;10(4):251-61.
20. McCombe JA, Auer RN, Maingat FG et al. Neurologic immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV/AIDS: outcome and epidemiology. *Neurology* 2009;72(9):835-41.
21. Corral I, Quereda C, Moreno A et al. Cerebrovascular ischemic events in HIV-1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: incidence and risk factors. *Cerebrovasc Dis* 2009;27(6):559-63.