

Urgences neurologiques au cours de l'infection par le VIH

● C. Bouchard*

Depuis l'introduction des antirétroviraux, la morbidité et la mortalité liées aux infections opportunistes n'ont fait que décroître. Ce phénomène est encore plus marqué depuis l'utilisation de la classe des anti-protéases (période HAART des Anglo-Saxons), car le maintien d'un bon niveau de défense immunitaire est assuré (1).

Cependant, des complications neurologiques liées à l'infection par le VIH peuvent encore se présenter en urgence :

- les manifestations neurologiques de la primo-infection par le VIH ;
- certaines infections avec atteinte neurologique plus fréquemment rencontrées chez les séropositifs par le VIH : liées au virus varicelle-zona (méningite, méningo-encéphalite, paralysie périphérique), syphilis, complications neurologiques des endocardites, etc. ;

- les infections opportunistes restent encore le mode de révélation le plus fréquent lors de sérologie VIH inconnue ou non avouée. Elles surviennent également chez les patients traités du fait de l'émergence de résistances aux antirétroviraux.

Chez un patient présentant des facteurs de risque de contamination (toxicomanie, homo- ou bisexualité), l'évocation du diagnostic d'infection à VIH est facile, en sachant que ces facteurs de risque exposent à d'autres pathologies (complications liées à la toxicomanie, complications liées à la co-infection par le virus de l'hépatite C, etc.). La difficulté est plus grande chez les patients sans fac-

teur de risque relatif, le plus souvent des hommes de plus de 45 ans n'utilisant pas les moyens de prévention (évitement des conduites à risque, utilisation de préservatifs, etc.).

En urgence, tous les diagnostics doivent être envisagés, qu'ils soient ou non liés au VIH. Les examens complémentaires (prélèvements biologiques et imagerie) doivent permettre de débiter un, voire plusieurs traitements (de première intention) qui ne seront modifiés qu'après certitude diagnostique.

Sous traitement antirétroviral, l'histoire naturelle des atteintes neurologiques ne s'est pas profondément modifiée. Les délais de survenue se sont allongés, mais cet allongement n'est pas actuellement quantifiable (figure 1). La valeur de la charge virale intervient comme facteur de survenue d'une affection opportuniste indépendamment du taux des CD4.

SCHÉMA GÉNÉRAL DE RÉFLEXION

L'examen clinique et les examens complémentaires permettent d'orienter l'attitude thérapeutique initiale. L'examen neurologique doit rechercher des signes neurologiques focaux (épilepsie, déficits de toute nature), des signes méningés, encéphalitiques, médullaires qui déjà auront valeur d'orientation (tableaux I

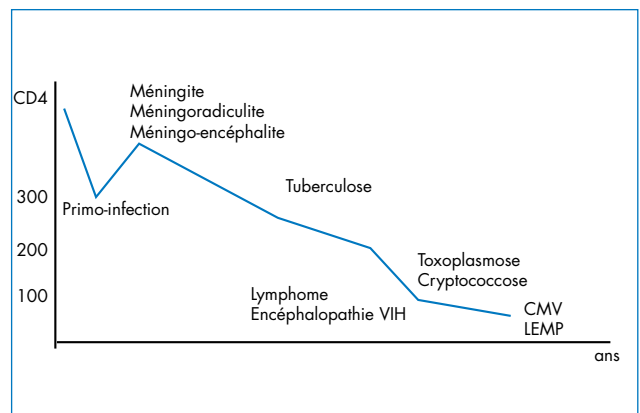


Figure 1. Histoire naturelle des atteintes neurologiques.

et II). L'examen général et l'anamnèse ont également valeur d'orientation. Si la suspicion diagnostique se fait au cabinet de ville, le patient doit être adressé aux urgences de l'hôpital afin de réaliser les investigations. Les prélèvements biologiques sanguins (spécifiés "recherche urgente") comprennent la sérologie VIH – après accord du patient –, le taux des CD4, les sérologies cryptococcose et toxoplasmose, en plus des prélèvements de routine (NFS, plaquettes, ionogramme sanguin, urée, créatinine, bilan hépatique). Puis, l'étude de la charge virale et, en cas de traitement antirétroviral préalable, une recherche de résistance et une étude du génome viral seront effectués.

Devant des céphalées récentes, des troubles de conscience ou du comportement, un syndrome déficitaire ou une suspicion de crise d'épilepsie, un scanner cérébral sans injection de produit de contraste, puis après injection, doit être pratiqué. Au mieux une IRM cérébrale

* CH Orsay, médecine 5, Neurologie.

Tableau I. Étiologies des manifestations neurologiques centrales.

Lésions focales	Syndrome méningé	Syndrome démentiel	Syndrome médullaire
Toxoplasmose	Cryptococcose	Encéphalite VIH	Épidurites
Lymphome primitif	Tuberculose	Encéphalite CMV	HSV et VZV
LEMP	Lymphome	LEMP	Myélopathie CMV
Abcès (nocardia, aspergillome, etc.)	Listériose	Pathologies multiples	Lymphome
AVC			

Tableau II. Symptômes principaux des trois premières causes d'atteinte focale.

	Toxoplasmose	Lymphome	LEMP
Déficit focal	+	+	+
HTIC	+	+	0
Fièvre	+	0	0
Épilepsie	+	+/-	0

Tableau III. Aspects TDM.

	Toxoplasmose	Lymphome	LEMP
Localisation	Proche du cortex Noyaux gris Sus- et sous-tentorial	Noyaux gris Périvericulaire Sus-tentorial	Substance blanche sous-corticale Carrefour
Nombre	> 3	Mono- ou bi-focale	Multifocale
Aspect sans i.v.	Hypodensité arrondie	Iso- ou hyperdensité	Hypodensité
Aspect avec i.v.	Contraste annulaire Bords nets	Contraste nodulaire Bords flous	Exceptionnel
Effet de masse	+++	+	0

avec injection de gadolinium complète ou remplace le scanner. Ces examens permettent de poursuivre les investigations et de poser les premières indications thérapeutiques.

Si le scanner est normal ou ne montre pas de signes d'hypertension intracrânienne, une ponction lombaire sera réalisée avec étude de la pression d'ouverture du LCR, de la biochimie, de la cyto-bactériologie, culture de CMV, étude des PCR (CMV, HSV, EBV, VZV), recherche de *Cryptococcus neoformans* (coloration à

l'encre de chine, antigène soluble et culture), recherche de BK (coloration de Zielh, culture et PCR), recherche du virus JC 40 par PCR, VDRL-TPHA.

• **Face à un déficit neurologique focal (ou une crise d'épilepsie partielle) et une lésion cérébrale focale d'allure tumorale à l'imagerie :** plusieurs étiologies sont à suspecter : principalement la toxoplasmose, le lymphome et la leuco-encéphalite multifocale progressive (**tableau III**). Les abcès d'autre nature (nocardiose, aspergillome, tuberculome,

etc.) sont plus rares, et à moins d'une atteinte extraneurologique (nocardiose pulmonaire ou cutanée, aspergillome pulmonaire ou sinusienne, tuberculose pulmonaire), ces diagnostics ne seront envisagés qu'en seconde intention. Le traitement antitoxoplasmique est de toute façon à débiter.

• **Face à un tableau d'encéphalite rapidement évolutive :** il faut évoquer en priorité l'encéphalite à CMV et la LEMP (leucoencéphalite multifocale progressive), même si les autres causes d'encéphalites doivent également être envisagées. Électroencéphalogramme, imagerie cérébrale et prélèvements biologiques (dans le sang et le LCR) permettront les diagnostics d'encéphalite herpétique, d'encéphalite à VZV, de méningoencéphalite syphilitique. L'encéphalopathie liée au VIH se présente plus comme un syndrome démentiel, d'évolution beaucoup plus lente. Sur plusieurs semaines à plusieurs mois s'installent des troubles cognitifs (troubles de mémoire, de la concentration, apathie) évoquant un syndrome dépressif. Puis des troubles de l'équilibre apparaissent, associés à des troubles de la coordination, voire à d'autres manifestations (akinésie, tremblements, etc.). Durant toute l'évolution, le patient est apyrétique. Le scanner cérébral ne montre qu'une atrophie cortico-sous-corticale parfois importante. La ponction lombaire et les autres prélèvements biologiques ne servent qu'à éliminer les autres diagnostics. Il ne s'agit donc pas d'un diagnostic à évoquer en urgence. L'encéphalopathie due au VIH est régressive sous trithérapie anti-rétrovirale.

• **Face à une crise d'épilepsie :** il convient d'envisager les causes de lésions focales, d'encéphalites, ainsi que la méningite à cryptocoque. Toute crise d'épilepsie fébrile doit conduire à réaliser un scanner cérébral sans injection de produit de contraste et, si possible, une IRM cérébrale, puis après injection. En l'absence d'hypertension intracrânienne, le scanner sera suivi d'une ponction lombaire comprenant toutes les recherches indiquées précédemment.

• **Face à un syndrome méningé :** deux cas de figures peuvent se présenter :

– primo-infection par le VIH : il s'agit, comme tous les autres symptômes neurologiques de primo-infection d'un critère de gravité. Une trithérapie antirétrovirale comprenant une antiprotéase doit être débutée ;

– séropositivité pour le VIH ancienne : il faut envisager la cryptococcose, l'encéphalite à CMV, la méningo-encéphalite à VZV ou à HSV, la syphilis secondaire, la tuberculose.

Dans tous les cas, il faut également évoquer les causes dites "classiques" (pneumocoque, méningocoque, etc.).

• **Face à une suspicion d'accident vasculaire cérébral :**

– chez un sujet séropositif connu, une vascularite doit être recherchée : infection à VZV, syphilis secondaire, vascularite associée à un lymphome. Toutes les infections opportunistes du SNC rencontrées au cours de l'infection à VIH ayant été associées à un accident ischémique ou hémorragique, le bilan étiologique doit cependant être complet ;

– chez un sujet de statut virologique inconnu, les diagnostics cités précédemment ne pourront être envisagés qu'en présence d'une fièvre, d'un facteur de risque tel que la toxicomanie – où la prise de cocaïne devra également être recherchée – ou de signes extraneurologiques d'atteintes liées au VIH (œsophagite candidosique, sarcome de Kaposi, altération de l'état général, etc.) ;

– dans les deux cas, une endocardite bactérienne ou mycotique sera recherchée par échographie transœsophagienne et hémocultures. Le fond d'œil peut orienter le diagnostic en montrant des tubercules de Bouchut, une candidose oculaire, etc.

• **Face à un syndrome de la queue de cheval :** une ponction lombaire sera pratiquée avec recherche de CMV (culture et PCR). Pour affirmer le diagnostic, il est parfois nécessaire d'aller jusqu'à la réalisation d'une biopsie neuromusculaire. Dès les prélèvements réalisés, un traitement antiviral contre le CMV doit être débuté. En dehors de la méningo-radculite à CMV, d'autres diagnostics sont à envisager : tuberculose méningée, méningite bactérienne,

syphilis secondaire, méningo-encéphalite et méningo-radculite herpétique et zostérienne, etc.

PRIMO-INFECTION PAR LE VIH

Les manifestations neurologiques de la primo-infection par le VIH sont variées et fréquentes. Elles représentent un signe de gravité. Les céphalées et les modifications de l'humeur (syndrome dépressif et irritabilité) sont les plus courantes. La paralysie faciale périphérique, la méningite et la méningo-encéphalite, les neuropathies périphériques, le syndrome de Guillain-Barré, l'atteinte des autres nerfs sont plus rares.

Le plus souvent la primo-infection ne se manifeste que par une fièvre (sans porte d'entrée), un syndrome grippal, une pharyngite, un rash cutané ou des adénopathies. Toute autre maladie sexuellement transmissible doit faire envisager ce diagnostic. Le profil biologique standard est celui d'une virose.

La charge virale est très élevée, similaire à celle observée lors du stade ultime de la maladie. La conjonction d'une charge virale positive et d'une sérologie négative confirme le diagnostic. Les anticorps apparaissent progressivement en Western blot. L'antigénémie p24 est encore souvent réalisée en première intention mais sa sensibilité est moindre que celle de la charge virale (3).

La primo-infection par le VIH requiert une trithérapie antirétrovirale dont la durée n'est actuellement pas codifiée (2). Plusieurs schémas sont utilisés. Les plus habituels sont :

– Combivir™ (AZT,3TC) : 1 gélule matin et soir, associé à Crixivan® (indinavir), 2 gélules à 400 mg trois fois par jour ;

– en cas de contre-indications au Combivir™ : Zerit® (d4T) 40 mg : 1 gélule matin et soir, associé à Videx® (ddI) 300 mg en une seule prise et Crixivan® comme précédemment.

Les effets secondaires des antirétroviraux seront évalués par un suivi clinique et biologique (transaminases, amylase, NFS, plaquettes, ionogramme sanguin et urée, créatinine).

INFECTIONS OPPORTUNISTES

Toxoplasmose cérébrale

La réactivation des kystes de *Toxoplasma gondii* survient chez des sujets présentant un nombre de CD4 inférieur à 100/mm³ avec sérologie toxoplasmique positive. Il a été cependant décrit depuis la période HAART des cas de toxoplasmose avec une immunité supérieure mais une charge virale très élevée. La toxoplasmose cérébrale se manifeste par des abcès responsables de déficits focaux d'apparition progressive dans un contexte fébrile. Elle se complique fréquemment de crises d'épilepsie d'emblée ou secondairement généralisées. Parfois les signes d'hypertension intracrânienne sont au premier plan. Un fond d'œil peut aider au diagnostic quand il montre une toxoplasmose rétinienne associée.

L'aspect au scanner est celui d'hypodensité arrondie, de taille variable ; entourée d'une prise de contraste périphérique, unique ou multiple, siégeant le plus souvent à la jonction substance blanche-substance grise, à l'étage sustentoriel. La toxoplasmose cérébrale peut aussi atteindre le cervelet ou les noyaux gris centraux. Elle est exceptionnelle dans la moelle. L'effet de masse peut être important. En IRM, il s'agit d'un hyposignal en T1 prenant le gadolinium en périphérie. Cette lésion est entourée d'un hypersignal de la substance blanche en T2 signant l'œdème.

La ponction lombaire a pour intérêt de rechercher des pathologies associées. La biopsie cérébrale ne s'envisage que lors d'une résistance au traitement antitoxoplasmique, pour diagnostiquer un lymphome, un tuberculome, un aspergillome ou un cryptococcome.

Le traitement doit être instauré en urgence et comporte en première intention l'association :

– Malocide® (pyriméthamine) 50 à 75 mg/jour per os ;

– Adiazine® (sulfadiazine) 4 à 6 g/jour per os ;

– Lederfoline® (acide folinique) 25 mg/jour per os.

Ce traitement d'attaque doit être poursuivi trois semaines au minimum (voire

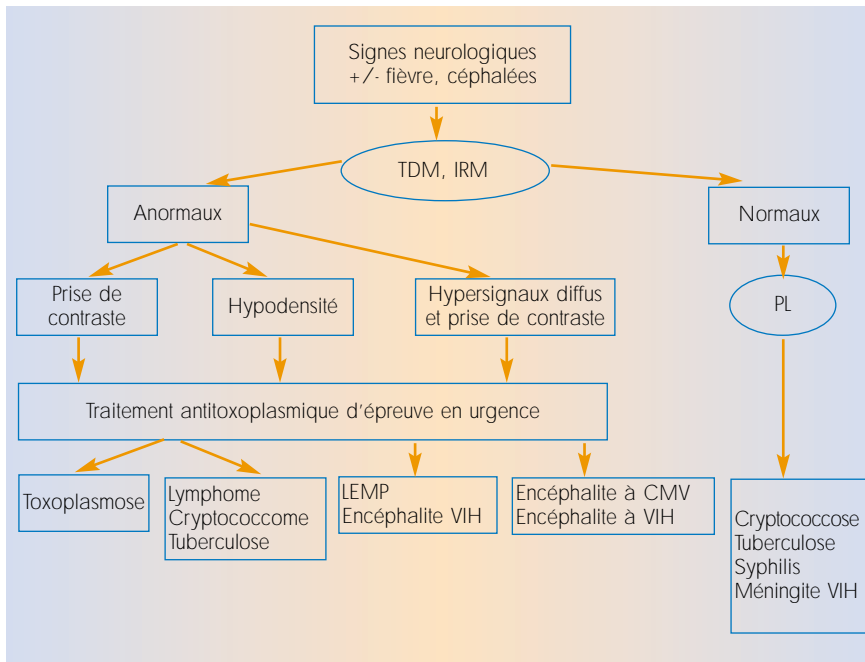


Figure 2. Arbre décisionnel.

six semaines si l'amélioration clinique et radiologique est lente). Il est suivi d'un traitement d'entretien associant :

- Malocide® 25 mg/jour per os ;
- Adiazine® 2 à 3 g/jour per os ;
- Lederfoline® 25 mg trois fois par semaine.

Les effets secondaires de ce traitement sont surtout cutanés et hématologiques. Au dixième jour, une éruption érythémateuse peut apparaître. Il faut alors prescrire des antihistaminiques qui peuvent faire régresser l'éruption ; en cas d'échec, l'Adiazine® doit être remplacé par la Dalacine® (clindamycine) 2,4 g/jour en i.v. Le Malocide® peut être responsable de leucopénie, d'anémie, de thrombopénie. Il est alors nécessaire d'augmenter les doses d'acide folinique, d'arrêter les autres médicaments hématotoxiques et, si ces mesures sont insuffisantes, de remplacer l'Adiazine® par un autre produit. Le Malocide® étant le meilleur antitoxoplasmique ce traitement doit être poursuivi.

L'amélioration clinique est constatée dans les 8 à 10 jours suivant l'introduction du traitement (4). L'amélioration

radiologique peut être plus lente et ce d'autant plus que les lésions sont volumineuses.

Lymphome primitif du système nerveux central

Premier diagnostic différentiel de la toxoplasmose cérébrale, on le suspecte a fortiori lors d'une mauvaise réponse au traitement antitoxoplasmique. C'est également la raison pour laquelle les corticoïdes doivent être évités en première approche.

Les arguments d'imagerie cérébrale en faveur du lymphome sont la localisation périventriculaire prédominante, l'envahissement d'une corne ventriculaire, l'aspect hétérogène de la prise de contraste, l'œdème périlésionnel peu important malgré des tailles souvent supérieures à 3 cm. L'étude anatomopathologique du LCR peut permettre le diagnostic lors d'un envahissement méningé associé. En pratique, un traitement antitoxoplasmique urgent est mis en œuvre. Si au bout de 10 jours de traitement aucune amélioration clinique ou radiologique n'est constatée, une biopsie cérébrale stéréotaxique doit être discutée. Le succès thérapeutique

dépend de la caractérisation précise du type de lymphome.

Une association de chimiothérapie intraveineuse et intrathécale avec éventuellement radiothérapie permet une amélioration qui, le plus souvent, est transitoire. En association avec les antirétroviraux, l'espérance de vie s'est allongée.

Les atteintes neurologiques liées au CMV

• L'encéphalite à CMV

D'apparition rapidement progressive sur quelques semaines, elle est suspectée devant l'association de troubles du comportement, de troubles de la vigilance, parfois de signes déficitaires et d'une fièvre. Elle évolue plus rapidement que l'encéphalite à VIH à laquelle elle peut cependant être associée. Le diagnostic est facilité en cas de rétinite à CMV, préalable ou concomitante.

• La méningo-encéphalite à CMV

Le mode d'installation est beaucoup plus aigu, en quelques jours le plus souvent. La symptomatologie est superposable à celle de l'encéphalite. Le scanner cérébral peut être normal. L'IRM peut montrer une prise de contraste périventriculaire fine associée en T2 à des hypersignaux non spécifiques.

• La myéloradiculite à CMV

La myéloradiculopathie a un début rapidement progressif, avec sur quelques jours douleurs lombaires, paresthésies, déficit moteur et troubles sphinctériens réalisant un syndrome de la queue de cheval. En pratique, tous les types d'atteintes périphériques possibles ont été rapportés au cours des infections à CMV. Ces manifestations surviennent toujours chez des sujets profondément immunodéprimés.

Le diagnostic est confirmé par la ponction lombaire qui montre une polynucléose à PNN, une hypoglycorachie, une positivité de la PCR CMV. La culture virale est positive.

La précocité du traitement augmente les chances de récupération, mais le pronostic reste réservé. L'association de ganciclovir (Cymévan®) 10 mg/kg/jour et foscarnet (Foscavir®) 180 mg/kg/jour est recommandée. Les infections multiples

sont fréquentes. Dans les séries auto-psiques, 20 à 30 % des cerveaux étudiés étaient infectés par le CMV.

Leucoencéphalite multifocale progressive

La LEMP est une infection liée au virus JC 40 dont la réactivation est liée à l'immuno-dépression (80 % des adultes ont une sérologie positive). Le début peut être brutal, mais il est le plus souvent progressif. Les symptômes sont variés : déficits moteurs, sensitifs, syndrome cérébelleux, etc. Le patient est apyrétique. Il n'existe pas d'atteinte extraneurologique liée à ce virus.

L'aspect en IRM est évocateur, montrant des plages d'hypersignal de la substance blanche en T2, respectant le cortex, siégeant le plus souvent dans les régions occipitales, le centre semi-ovale et le cervelet, en "ailes de papillon". Une prise de contraste périphérique est exceptionnelle.

Dans le LCR, on demandera l'étude de la PCR JC dont la positivité est un argument diagnostique supplémentaire. Sa négativité n'exclut toutefois pas le diagnostic.

L'amélioration de l'immunité par une trithérapie antirétrovirale permet dans la majeure partie des cas une amélioration spectaculaire. Il n'existe pas de traitement spécifique à mettre en œuvre (4). En effet, beaucoup d'espoir était fondé sur le cidofovir (Vistide®), qui malheureusement n'apporte aucun bénéfice par rapport à une trithérapie efficacement menée. L'étude française a été interrompue.

Cryptococcose neuroméningée

La symptomatologie est souvent discrète. C'est la raison pour laquelle il faut toujours l'envisager devant une fièvre

associée à des céphalées (avec ou sans syndrome méningé), une altération de l'état général, des troubles de la vigilance et du comportement. Des déficits focaux peuvent se voir en cas de cryptococcose associée (de localisation axiale, souvent multiples, ne prenant pas le contraste ou très faiblement). Les crises d'épilepsies partielles ou généralisées d'emblée sont rencontrées dans moins de 10 % des cas.

Une dissémination extraméningée est fréquente (poumon, moelle, sang). Tous les prélèvements permettant la mise en évidence de *Cryptococcus neoformans* doivent donc être réalisés.

Le diagnostic est porté sur la ponction lombaire. La prise de la pression d'ouverture permet de mettre en évidence une hypertension intracrânienne et de réaliser une soustraction de LCR. L'hypertension intracrânienne est un facteur de mauvais pronostic. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de *Cryptococcus neoformans* (coloration à l'encre de chine, culture et recherche d'antigène). Il existe une lymphocytose modérée, une hyperprotéïnorachie modérée et parfois une hypoglycorachie qui est un signe de gravité.

En fonction des signes cliniques associés, d'autres prélèvements peuvent être effectués : hémocultures, lavage broncho-alvéolaire, prélèvements cutanés, etc.

Le traitement doit être débuté en urgence. Il est préconisé d'utiliser l'association de Fungizone® (amphotéricine B) (0,7 mg/kg/jour) et d'Ancovil® (5-fluorocytosine) (100 mg/kg/jour) pendant 2 semaines, puis du Triflucan® (fluconazole) (400 mg/jour) per os pendant 8 semaines. On surveille la négativation des cultures à 1 semaine et à 2 semaines (5).

En cas d'insuffisance rénale, initiale ou secondaire à l'introduction de l'amphotéricine B, on pourra utiliser la forme liposomique (Ambisome®) à la dose de 3 mg/kg/jour, après une dose test de 1 mg pour juger de la sensibilité au produit. Cette forme nettement moins néphrotoxique nécessite cependant de poursuivre la surveillance de la fonction rénale.

Il faut garder en mémoire la possibilité d'atteintes multiples du SNC et associer les traitements en urgence dès la suspicion diagnostique. Les atteintes opportunistes sont beaucoup plus rares qu'auparavant, mais sont souvent révélatrices de l'infection à VIH. Le degré d'immunodépression reste le facteur prédisposant à ces atteintes.

Beaucoup de pessimistes avaient prédit une recrudescence des pathologies neurologiques... Pour l'instant, elles sont en forte diminution en raison de l'efficacité accrue des thérapeutiques antirétrovirales. ■

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Palela FJ et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 853-60.
2. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection Convened by the Department of Health and Human Services and the Henry J. Kaiser Family Foundation ; December 1998.
3. Vanhems P, Toma E. Recognizing primary HIV-1 Infection *Infect Med* 1999 ; 16 (2) : 104-8, 110.
4. Said G, Saimot AG et al. Opportunistic infections of the central nervous system. In : *Neurological complications of HIV and AIDS*. Saunders, 1997 : 47-116.
5. Van Der Horst CM et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 15-21.