



**HAL**  
open science

# Imagerie fonctionnelle et troubles neurocognitifs du VIH : évolution après intensification du traitement antirétroviral

David Peyrassou

► **To cite this version:**

David Peyrassou. Imagerie fonctionnelle et troubles neurocognitifs du VIH : évolution après intensification du traitement antirétroviral. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03184637

**HAL Id: dumas-03184637**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03184637>**

Submitted on 29 Mar 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

## AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4*

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10*

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N°193

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

Imagerie fonctionnelle et troubles neurocognitifs du VIH :  
évolution après intensification du traitement antirétroviral

Présentée et soutenue publiquement  
le 11 octobre 2019

Par

***David PEYRASSOU***

Né le 11 décembre 1989 à Issy Les Moulineaux

Dirigée par Mr le Professeur Robert-Yves Carlier, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Laurent Lechowski, PU-PH ..... Président

M. Le Professeur Jean-François Emile, PU-PH

M. Le Professeur Nicolas Mansencal, PU-PH

M. Le Professeur Robert-Yves Carlier, PU-PH

*[Il y a des illusions touchantes qui sont peut être des vérités sublimes]*

# Remerciements

**A Messieurs le Pr De TRUCHIS et le Dr Gilles FORCE,**

Je vous remercie de m'avoir confié la réalisation de votre article ainsi que pour vos précieux conseils et explications.

**A Monsieur le Professeur CARLIER,**

Je vous remercie de m'avoir confié ce travail, de m'avoir encadré et orienté.

**A Monsieur le Dr Bruno LAW-YE, mon directeur de thèse,**

Je te remercie d'avoir dirigé ma thèse. Un grand merci pour tout le travail et le temps passé sur ce projet. Merci de m'avoir redonné la motivation et la confiance dans les moments compliqués. Tu as été une aide indispensable et d'une disponibilité sans faille. Merci d'avoir partagé cette épreuve avec moi.

**A l'ensemble des médecins qui ont participé à ma formation,**

Merci pour vos enseignements et votre patience.

Merci au Dr Bendayan pour son aid en statistique.

**Aux manipulateurs, aux secrétaires et aux aides soignants croisés lors de mes stages,**

Merci pour votre accueil dans vos services.

Merci à Cidalia d'avoir précieusement conservé les données des patients pour l'étude.

Une pensée spéciale pour l'équipe de l'hôpital Bécélère (mon stage actuel) où il y a une très bonne ambiance, ne changez rien.

**A mes co-internes,**

Merci, mon internat n'aurait pas été le même sans vous.

**A mes amis,**

De la maternelle à l'internat, des personnes très différentes qui font ma richesse aujourd'hui.

Merci à Loyal, la copine de toujours qui me suit depuis 27ans.

Merci à la brigade pour tous ses délires, les vacances, les barbecues, les soirées...

Merci Shumin pour ton écoute. Je suis sûr qu'un jour tu pourras intégrer la brigade.

Je n'oublie pas tous les autres : Alex, Erwan, Jacques, Julia, Soumya, Kenza, Bastien...

**A ma belle famille,**

Merci pour votre accueil, pour les bons moments, pour les débats interminables, pour tous les projets (passés, en cours et à venir).

**A Marie-claude et Olivier,**

Merci pour les bons moments partagés et d'être toujours là en cas de besoin.

**A Manuela,**

Merci ma grande sœur de me précéder de quelques années et d'être toujours de bon conseil (surtout pour les épreuves à venir).

**A Eva,**

Merci d'être une super petite sœur. Merci pour ton (plutôt) bon caractère. Merci pour ton coup de main en anglais. J'espère que tu trouveras la voie qui te correspond et que tu te rendras compte qu'on n'est pas si mal en France.

**A grand-Ma qui est partie il y a quelques années maintenant,**

Merci pour les histoires que tu racontais. Sur la famille, sur ta vie, sur la France d'avant et sur plein d'autres choses.

**A mes grand-parents,**

Vous avez pris une place importante dans ma vie et mon éducation. Merci pour tous ces bons moments (les vacances à Lalinde, les WE à Pressagny, les visites de musées, château...).

Merci pour votre soutien moral et logistique, pour toutes ses valeurs que vous portez et que vous m'avez transmises. Vous êtes des exemples que je m'efforcerai de suivre. Pépé Roger, qui n'est plus des nôtres, pour ton courage, ton humilité. Mami Liliane pour ton altruisme, ton engagement. Papi Jacques pour ta jovialité, ta responsabilité et ton honnêteté. Mami Gisèle pour ta gentillesse et ton amour, merci d'être mon plus grand soutien.

**A mes parents,**

Merci de m'avoir accompagné, soutenu, guidé depuis ma naissance jusqu'ici. Merci d'avoir permis mon épanouissement et ma réussite. Merci d'avoir partagé avec moi votre goût pour la raison et la science (en particulier la médecine).

Papa, tu m'as transmis ton goût de l'effort, ta détermination et ta rationalité.

Maman, merci d'être une personne aussi libre, merci pour ton franc-parler, ton anticonformisme. Merci pour ton courage et ta force.

**A ma femme Ursula,**

Merci de me rendre meilleur chaque jour, de m'apporter la joie. Merci pour ton amour, ta tendresse et tes attentions.

**A ma future petite fille,**

Merci d'être patiente et de bien attendre le 21 octobre pour arriver.

# Abréviations

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

HAND : HIV Associated Neurocognitive Disorder (troubles neurocognitifs associés au VIH)

CPE : CNS Penetration Effectiveness (pénétration effective dans le système nerveux central)

GDS : Score de Déficit Global

ADC : Coefficient Apparent de Diffusion

HAD : Démence Associée au VIH

TNL : Troubles Neurocognitifs Légers

ANI : Asymptomatic Neurocognitive Impairment

# Sommaire

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>9</b>
<b>[LE VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE]</b> .....	<b>11</b>
[STRUCTURE DU VIRUS] .....	11
[CYCLE DE REPLICATION DU VIH] .....	13
[INFECTION PAR LE VIH] .....	18
[NEUROPATHOGENESE] .....	24
[PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES PATIENTS VIH] .....	32
[DIAGNOSTIC DES TROUBLES NEUROCOGNITIFS LIES AU VIH] .....	35
[TRAITEMENT DU VIH ET SYSTEME NERVEUX CENTRAL] .....	38
<b>[IRM DE DIFFUSION]</b> .....	<b>39</b>
[BASES PHYSICO-CHIMIQUES DE LA DIFFUSION :] .....	39
[LA DIFFUSION EN IRM] .....	40
[IRM ET TROUBLES NEUROCOGNITIFS ASSOCIES AU VIH :] .....	41
<b>[PRESENTATION DE L'ETUDE]</b> .....	<b>44</b>
[INTRODUCTION ET PROBLEMATIQUE:] .....	44
[PATIENTS ET METHODE:] .....	45
[RESULTATS:] .....	47
[CONCLUSION:] .....	54
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>55</b>
<b>TABLE DES MATIERES</b> .....	<b>63</b>
<b>RESUME</b> .....	<b>67</b>

# Introduction

L'apparition du VIH en occident se fait dans les années 80, Michael Gottlieb, immunologue, publie un article dans le CDC *Morbidity and Mortality Weekly Report* relatant le cas de patients gays ayant un taux de lymphocytes T CD4 indosable et souffrant de pneumopathies à *Pneumocystis carinii*, un germe habituellement retrouvé chez les patients transplantés.

C'est la découverte du syndrome d'immuno-déficience acquise (SIDA) dont l'étiologie reste à l'époque inconnue. (1).

En 1983 Luc Montagnier et Françoise Barré-Sinoussi isolent le virus de l'immuno-déficience humaine.

L'histoire serait en fait bien plus ancienne puisqu'on estime que la première personne aurait été infectée en Afrique en 1921. Le virus se serait alors répandu au gré des campagnes de soin et vaccination puisqu'il était courant à l'époque de réutiliser les aiguilles après les avoir rincées. Le virus gagna ensuite l'occident par le biais notamment du tourisme sexuel. (2).

En 2017, 36,9 millions de personnes vivaient avec le VIH dans le monde et il y a eu 1,8 millions de primo-infection. En France, 170 000 personnes vivaient avec le VIH et il y a eu 5 300 nouvelles infections (3).

En l'absence de traitement efficace, l'infection aboutie au SIDA et au décès du patient des suites de maladies opportunistes.

En 1996, le pronostic des patients vivant avec le VIH (PVVIH) va être transformé avec l'avènement des antirétroviraux (ARV) et des trithérapies.

La maladie devient chronique et les infections opportunistes laissent place aux complications chroniques comme les troubles neurocognitifs liés au VIH (HAND). (4)

Les troubles cognitifs liés au VIH concernent entre 50 et 70% des patients vivants avec le VIH (5,6). Ils sont le fruit de dommages causés directement par la présence du VIH et la réponse immunitaire. Ils se traduisent par des troubles cognitifs, moteurs et comportementaux. Ils sont répartis dans trois classes selon la classification de Frascati récemment révisée (7) : asymptomatique (ANI), troubles neuro-cognitifs légers (TNL) et démence liée au VIH (HAD).

Lors de l'introduction de la trithérapie antirétrovirale en 1996, il y a eu une baisse majeure de la proportion de HAD. Toutefois, on observe une majoration de la prévalence des HAD ces

dernières années probablement du fait de l'augmentation de l'espérance de vie des patients et de l'acquisition de nouvelles résistances du VIH.

Les antirétroviraux peuvent être classés selon leur capacité de pénétration dans le système nerveux central et le score CPE (CNS Penetration Effectiveness) peut être calculé en faisant la somme pour chaque ARV.

Les études ont donné des résultats contradictoires, certaines montrant qu'un score CPE élevé était associé à une plus faible prévalence de HAND (8,9) tandis que d'autres démontraient l'inverse (10,11,12).

La première partie de ce travail concerne différents aspects du VIH : données virologiques, physiopathologie de l'infection, atteinte du système nerveux central (SNC)...

La seconde partie est consacrée à l'IRM et en particulier à la séquence de diffusion.

Enfin, la troisième partie est une présentation de l'étude Neuro+3.

# [LE VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE]

## [Structure du virus]

Le VIH appartient à la famille des rétrovirus, il s'agit de virus à ARN de masse moléculaire, doté d'une enzyme spécifique dénommée la transcriptase inverse (TI). Cette enzyme permet de synthétiser l'ADN bicaténaire dite « provirale » à partir de l'ARN virale avant de s'intégrer dans le génome de la cellule hôte (14).

Au sein de cette famille le VIH appartient à la sous-famille des lentivirus.

### **Morphologie :**

Le VIH est une particule sphérique de quatre-vingt à cent nanomètres.

Le virus possède :

- une enveloppe externe composée d'une bicouche lipidique. On y trouve également la protéine gp41 en position transmembranaire et la protéine gp120 en surface du virus. Ces protéines vont jouer un rôle lors de la fixation à la cellule cible.
- une matrice composée de protéine p17
- une capsid : composée de protéine p24, elle renferme le génome viral, et les protéines virales : la transcriptase inverse, la RNase, l'intégrase et la protéase.

### **Génome viral :**

Il est composé de deux copies d'ARN simple brin d'environ 9200 nucléotides, de polarité positive.

Il comporte trois régions distinctes classiques chez les rétrovirus:

- le gène gag (*group antigen*) codant pour les protéines de la matrice, de la capsidie et de la nucléocapsidie (p17, p24, p9 et p6) (15)
- le gène env (*enveloppe*) code un précurseur gp160 qui sera glycosilé et clivé pour former les glycoprotéines de l'enveloppe gp41 et gp120 (16)
- le gène pol (*polymérase*) code pour les enzymes nécessaires à la réplication virale : transcriptase inverse, RNase, protéase et intégrase (16)

En plus de ces trois régions, il existe deux régions situées entre *env* et *pol* et à l'extrémité finale de *env* qui code pour six protéines :

- vif (p23) : à l'origine du pouvoir infectieux du virus
- vpr (p15) : permet le passage dans le noyau.
- tat (p14) : active fortement la transcription de l'ADN proviral
- rev (p19) : permet l'exportation des ARNm du noyau
- nef (p27) : augmente la réplication virale et diminue le nombre de cellules hôtes.
- vpu (p16) : nécessaire à l'assemblage virale et au bourgeonnement

Ces protéines ont la capacité de modifier le fonctionnement des cellules hôtes. (17)

On trouve à chaque extrémité une même séquence de taille variable LTR (Long Chain Repeat) qui sert à l'intégration de l'ADN proviral dans le génome de la cellule hôte et qui contient les éléments promoteurs nécessaires à l'expression des gènes (18)



Une fois fixée sur CD4, gp120 va subir une modification conformationnelle qui permet sa reconnaissance par les co-récepteurs via son domaine V3.

Gp41 entre alors en contact avec la membrane cytoplasmique cellulaire et entraîne la fusion du virus avec la cellule aboutissant à la pénétration du contenu viral dans la cellule.

Les deux principaux co-récepteurs sont CXCR4 qui se trouve dans les lignées de cellules T et CCR5 qui se trouve à la surface des macrophages et lymphocytes mémoire (19 20)

Le co-récepteur utilisé détermine la dénomination du virus R5 (souches à tropisme macrophagique), X4 (souches à tropisme lymphocytaire) ou R5X4 (21).

Certains individus possèdent une mutation du gène CCR5 (délétion de 32 bases). CCR5 est alors instable. Les homozygotes n'expriment pas CCR5 à la surface de leurs cellules et sont donc protégés des virus à tropisme macrophagique (13).

Il existe d'autres mécanismes d'entrée du virus : par exemple par l'intermédiaire du récepteurs Fc des immunoglobulines ou du récepteurs du complément sous la forme d'un complexe virus-anticorps ou par endocytose selon la voie CD4 indépendante pour la pénétration dans le trophoblaste placentaire (19, 22)

## **Deuxième étape : intégration du virus**

L'ARN viral est ensuite rétrotranscrit en ADN bicaténaire par la transcriptase inverse. L'ADN obtenu est très compacté grâce à son association avec des protéines virales : la protéine de matrice p17, la transcriptase inverse, l'intégrase et la protéine vpr formant le complexe de pré-intégration (PIC).

Le PIC migre dans le noyau cellulaire via le pore nucléaire grâce à la protéine vpr. Cette fonction de vpr est cruciale car contrairement à d'autres rétrovirus elle permet au VIH une réplication au sein de cellules qui ne sont pas en cours de division cellulaire.

L'intégrase va intégrer au hasard l'ADN proviral dans le génome de la cellule. (23). L'intégrase assure à la fois la coupure et la finition de l'ADN viral, la coupure de l'ADN de l'hôte et la ligature des deux ADN.

La transcriptase inverse va faire de nombreuses erreurs de copies lors de la rétro-transcription à l'origine de la variabilité génétique du VIH.

La protéine vpr possède la capacité de bloquer les cellules infectées en phase G2 de la mitose. Ce blocage en phase G2 placerait le virus dans un contexte transcriptionnel favorable et serait à l'origine d'une augmentation de l'activité LTR du VIH (24)

## Troisième étape : Production ARNm viral

Le virus va utiliser la machinerie cellulaire de l'hôte pour se multiplier. L'ADN proviral intégré dans le génome de l'hôte va être transcrit en ARN par l'ARN polymérase II de l'hôte. Lorsqu'un lymphocyte T infecté est stimulé il va produire dans un premier temps quelques copies d'un ARNm viral précoce et court (2kb) qui va être totalement épissé et être à l'origine des protéines virales « précoces » : *tat*, *rev* et *nef* qui vont ensuite permettre la production ARNm tardif.

La protéine *tat* joue un rôle essentiel dans cette étape. En son absence la transcription est faible et avorte prématurément conduisant à la production ARN précoce. *Tat* se fixe sur l'ADN viral au niveau de la séquence TAR formant une épingle à cheveux sur une petite bosselure de 3 nucléotides non hybridés. *Tat* va ensuite recruter un complexe dont le composant principal est Cdk9 (sérine kinase) et une cycline T qui permet l'activation de Cdk9. Le complexe phosphoryle alors le domaine carboxy-terminal de l'ARN polymérase II déclenchant la transcription.

La protéine *rev* va se fixer sur le brin d'ARN viral au niveau d'une structure nommée RRE (*Rev Responsive Element*). *Rev* va modifier profondément l'épissage (épissage partiel voire absent) aboutissant à deux types d'ARNm viral de 4 et 9kb puis à l'exportation vers le cytoplasme de l'ARN viral. (13)

## Quatrième étape : constitution des virus

Une fois dans le cytoplasme, les ARNm viraux vont être traduits en protéine. Deux types de polyprotéines vont être produites *gag* (p55) et *gag-pol* (p160).

P55 migre vers la membrane cellulaire. Elle entraîne avec elle deux copies ARN viral complet qui serviront pour la production du virus. Gag est clivée en quatre protéines : protéine de matrice (p17), protéine de capsid (p24), protéine de la nucléocapsid (p9) et la protéine p6.

La polyprotéine *gag-pol* est clivée en protéine *gag* et *pol* qui va permettre de produire : la protéase (p10), la transcriptase inverse (p50), la RNase (p15), et l'intégrase (p31).

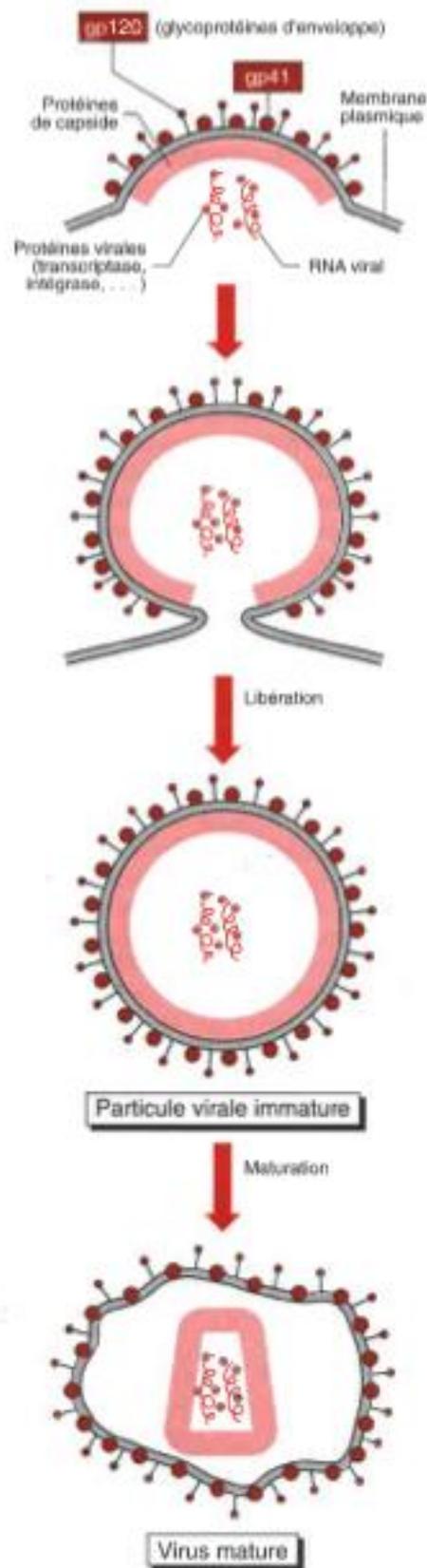
Les glycoprotéines gp120 et gp41 sont produites à partir du gène *env* sous forme d'un précurseur (gp160).

Les protéines *nef* et *vpu* vont provoquer la destruction des récepteurs CD4 pour éviter leurs interactions avec les gp41 et gp120 des virus en cours de production.

Une fois tous les éléments réunis le virus va bourgeonner et être libéré dans la circulation.

(13)

## Mécanisme de bourgeonnement du VIH



*Biologie moléculaire. Jean-Claude Kaplan et Marc Delpech*

# [Infection par le VIH]

## Les cellules cibles :

Les cellules cibles du VIH sont celles qui expriment le récepteur CD4 ou les co-récepteurs CCR5 et CXCR4. Les principales populations de cellules cibles sont (25):

- Les lymphocytes CD4 helper ou auxiliaires en particulier les LT CD4 mémoires qui permettent l'initiation de la réponse T auxiliaire et l'amplification des diverses fonctions du système immunitaire.
- Les cellules présentatrices d'antigènes (macrophages, cellules dendritiques, cellules de Langerhans)
- Les cellules de la lignée monocytaire : les macrophages, les monocytes et les cellules microgliales du cerveau.

## Transmission du VIH :

La transmission du VIH se fait principalement par voie sexuelle (26). La probabilité de transmission est de 0,3% lors d'un rapport sexuel avec une personne infectée (26, 27).

Elle représente entre 50 et 60% des nouveaux cas dans les pays développés et 90% dans les pays en voie de développement (28)

Le risque de transmission lors d'un rapport dépend :

- du type de rapport : les rapports réceptifs sont plus à risque que les rapports insertifs. Les rapports anaux sont les plus à risque. Les rapports oro-génitaux bien que moins risqués ne sont pas dénués de risque (29, 30).
- de la charge virale : la quantité de virus dans les sécrétions sexuelles suit celle dans le plasma. Elle est particulièrement élevée dans les semaines suivant la contamination (31).
- certaines maladies entraînant une érosion ou une inflammation de la muqueuse génitale (herpès, syphilis, gonocoque, chlamydia...) favorisent la contamination.
- les rapports sexuels pendant les menstruations ou les rapports traumatiques avec saignement augmentent le risque de transmission.

La transmission peut également se faire par voie sanguine :

- la réutilisation de seringues contaminées lors de l'usage de drogues injectables présente un risque majeur (31).
- La transmission par transfusion de sang ou produits sanguins est devenue pratiquement nulle en Europe grâce au dépistage systématique des donneurs de sang. Le risque est évalué à un pour un million. (26)
- La contamination peut également se produire lors de blessures accidentelles, notamment dans le cadre professionnel.

La transmission materno-fœtale a lieu principalement au moment de l'accouchement qui représente 65% des cas de transmissions materno-foetale. Elle peut aussi avoir lieu en fin de grossesse (20% des cas) et lors de l'allaitement (15%). La trithérapie ARV et la modification des pratiques obstétricales ont fait fortement diminuer le taux de transmission à 0,54% (32).

## **Primo-infection :**

Lors de cette phase il va y avoir une réplication intense du VIH puis l'infection va être « contrôlée » par la réponse immunitaire.

La présence du VIH va induire une réponse immunitaire à la fois humorale et cellulaire.

La réponse humorale correspond à la production d'anticorps dirigés spécifiquement contre les protéines du VIH : protéines d'enveloppe (gp120 et gp41) et protéines de capsid (p24 et p18...) et protéines virales circulantes (nef) (33,34).

La réponse cellulaire correspond à la production de lymphocyte T CD4 et CD8.

Les LT CD4 auxiliaires vont produire de l'interleukine 2 (IL-2) et de l'interféron gamma (IFN gamma). La proportion IL-2 et IFN gamma est inversement proportionnelles à la réplication virale et est l'un des meilleurs indicateurs d'une réponse immune efficace (35, 36). Les LT CD4 amplifient la réponse cytotoxique et jouent un rôle majeur pour contrôler la réplication virale lors de la primo-infection.

Les LT CD8 cytotoxiques reconnaissent des déterminants antigéniques dans les protéines du VIH présentées à la surface cellulaire. Elles sont capables de détruire les cellules infectées par le VIH et vont donc limiter le réservoir de cellules infectées (37).

Lors de la phase de primo-infection, 90% des sujets infectés vont présenter des signes cliniques. Ces manifestations surviennent environ 2 semaines après la contamination et s'apparentent à celles d'un syndrome pseudo-grippal ou d'une mononucléose infectieuse (38).

On peut également retrouver des signes (39):

- cutanéomuqueux : pharyngite, éruption cutanée, ulcérations des muqueuses buccales et génitales
- ganglionnaires : adénopathies superficielles cervicales, axillaires et inguinales
- digestifs : diarrhées et douleurs abdominales
- neurologiques : méningo-encéphalites et méningites lymphocytaires isolées. Des atteintes neurologiques périphériques (mononévrites et polyradiculonévrites)

D'un point de vue biologique, trois marqueurs virologiques plasmatiques sont présents :

- L'ARN VIH est détectable 10 jours après une contamination (40)
- l'Ag p24 est détectable environ 15 jours après comptage par test ELISA et persiste une à deux semaines (41)
- Les Anticorps anti-VIH (anti p24 et anti ENV) sont détectables 20-25 jours après comptage.

## **Phase asymptomatique :**

Cette phase correspond à une charge virale stable, contrôlée par la réponse immunitaire. L'infection évolue de façon latente.

Le taux de lymphocytes CD8 et d'anticorps anti-VIH est stable.

Par contre le taux de lymphocytes CD4 diminue progressivement jusqu'à atteindre un seuil critique et l'individu entre alors en phase SIDA.

La phase asymptomatique peut durer plusieurs années (42)

## **Phase symptomatique mineure :**

Elle correspond à un taux de CD4 compris entre 350 et 500/mm<sup>3</sup> (43).

On retrouve les symptômes et manifestations suivantes (44, 45):

- des infections cutanéomuqueuses non spécifiques mais plus fréquentes que dans la population non infectée : dermatites séborrhéiques, candidoses buccales, génitales et péri-anal, prurigo, zona...

- des manifestations dysimmunitaires : parotidite, syndrome sec, syndrome de Raynaud, atteintes articulaires inflammatoires, myosites
- des atteintes des éléments figurés du sang : leucopénie, thrombopénies
- des symptômes généraux : altération de l'état général, fièvre prolongée, sueurs nocturnes, perte de poids, diarrhée

## **Phase SIDA:**

Elle survient lorsque les capacités immunitaires faiblissent, les infections opportunistes sont d'autant plus fréquentes que le taux de CD4 est inférieur à 200/mm<sup>3</sup>. Les principales infections opportunistes selon le taux de CD4 sont :

- De 500 à 200 CD4 :
  - candidose orale
  - tuberculose
  - maladie de Kaposi
  - lymphome
- De 200 à 100 CD4 :
  - Candidose oesophagienne
  - pneumocystose
  - Toxoplasmose cérébrale
- Moins de 100 CD4 :
  - Infection à CMV
  - Cryptococcose neuroméningée
  - Infection à mycobactéries atypiques
  - Leucoencéphalopathie multifocale progressive à virus JC

La pneumocystose est l'une des principales infections opportunistes, inaugurale de la maladie dans 25% des cas (46, 47) Elle est due à *Pneumocystis Jirovecii* (anciennement *Pneumocystis Carinii*). Il s'agit d'un champignon atypique ubiquitaire classé dans la famille Ascomycètes (48). Des études autopsiques démontrent qu'au moins 50% des individus seraient porteurs asymptomatiques (49, 50).

Le tableau clinique n'est pas spécifique : toux sèche, dyspnée et fièvre s'installant progressivement sur 2-3 semaines (51, 52). L'évolution est plus rapide chez les PVVIH. La radiographie thoracique est normale dans 30% des cas. Au scanner on observe des plages de verre dépoli évocatrices, confluentes, bilatérales et symétriques, prédominant en péri-hilaire épargnant la périphérie et les culs de sac pleuraux (53, 54). Plus rarement on observe des plages de condensation, des micronodules, des épaissements septaux ou des images kystiques pouvant se compliquer de pneumothorax. (48, 50, 53,55, 56).

Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence de *Pneumocystis Jirovecii* à l'examen direct sur lavage broncho-alvéolaire ou sur crachats en cas de contre-indication (48, 57, 58).

Le traitement de référence est une association de molécules : sulfaméthoxazole et triméthoprime (= cotrimoxazole) (47, 52, 59). On y associe une corticothérapie permettant de réduire la mortalité et les complications (49, 60, 61).

Le cotrimoxazole est également utilisé en prophylaxie primaire chez les sujets ayant moins de 200 CD4. Il permet de prévenir d'autres infections fongiques (toxoplasmose) ou les infections bactériennes des voies aériennes ou urinaires (62).

La toxoplasmose cérébrale est due au *Toxoplasma gondii*. Il s'agit d'un parasite ubiquitaire cosmopolite de la famille des protozoaires (63). Le toxoplasme présente trois stades lors de son évolution : le trophozoïtes, le bradyzoïte regroupé au sein de kystes et les sporozoïtes

Son hôte définitif est le chat. Il existe de nombreux réservoirs animaux mais aussi telluriques et hydriques. La contamination de l'Homme se fait lors d'ingestion de viande infestée mal cuite ou de crudités ou par voie materno-fœtale. Une fois ingéré il survit dans les muscles sous forme kystique et dans certains tissus (œil, muscles, cerveau, cœur). Le parasite se réactive lors de l'immunodéficience.

En IRM, les lésions siègent à la jonction substance blanche - substance grise (du fait de la dissémination hématogène). Elles peuvent être unique ou multiples. Il s'agit de masse dont la taille est variable parfois très volumineuses, en signal intermédiaire T1 et T2. Le coefficient Apparent de Diffusion (ADC) est le plus souvent élevé mais peut être variable (64). En spectroscopie il existe un pic de lipides et de lactates et une chute du NAA (N-Acetyl-Aspartate). La choline peut être normale ou basse (permettant de faire la différence avec le lymphome) (65).

Le traitement est basé sur l'association pyriméthamine et sulfadiazine associée à de l'acide folique pour prévenir les complications neurologiques.

Une prophylaxie primaire par cotrimoxazole est mise en place dès que le taux de CD4 est inférieur à 200.

La cryptococcose neuroméningée est due à *Cryptococcus neoformans*. Il s'agit d'un champignon ubiquitaire de la famille des levures encapsulées. (66, 67). La contamination de l'Homme se fait par inhalation de poussières contenant des fientes de pigeon (68, 69). La levure persiste sous forme latente dans les macrophages alvéolaires et se réactive à la faveur de l'immunodéficience (70).

Cliniquement on observe un tableau de méningo-encéphalite avec atteinte basilaire (71) dans la plupart des cas. On peut aussi observer des formes focales (cryptococcomes) (72, 73). La clinique est variable et aspécifique allant de la simple fièvre à la méningite fulminante (74).

On peut observer des localisations extra-cérébrales : pulmonaire, cutanée, prostatique, osseuse, fongémie... (68, 71, 75, 76).

Le diagnostic repose sur l'examen direct du LCR après coloration par encre de chine et sur la culture et la détection du polysaccharide capsulaire par agglutination de particules de latex (77).

Radiologiquement, elle peut se présenter sous plusieurs formes : hydrocéphalie, pseudo-kystes, méningites, cryptococcomes. Les pseudo-kystes gélatineux ont un signal hyperintense en T2 et hypointense en T1 et ne se rehaussent pas après injection. La méningite se traduit par un rehaussement leptoméninge nodulaire après injection. Les cryptococcomes sont des petites formations hypointense en T1 et hyperintense en T2/FLAIR et peuvent présenter un rehaussement annulaire ou nodulaire (78, 79, 80). Ils peuvent se situer dans le parenchyme mais sont fréquemment retrouvés dans les plexus choroïdes. L'atteinte des noyaux gris centraux associée à une méningite est évocatrice du diagnostic.

Le traitement repose sur l'amphotéricine B et le flucytosine. Il est recommandé de pratiquer des ponctions lombaires de décharge 2 à 3 fois par semaine si la pression d'ouverture du LCR dépasse 25 cmH<sub>2</sub>O (81).

Une prophylaxie secondaire par fluconazole est proposée jusqu'à restauration de l'immunité (75, 77, 81).

La leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est causée par le virus JC de la famille des papovavirus. Près de 80% de la population mondiale est porteuse du virus. Il subsiste à l'état latent au niveau des reins et dans les tissus lymphoïdes. Lors de l'immunodépression le virus est réactivé et gagne le cerveau. Il cible exclusivement l'oligodendrocyte résultant en une affection démyélinisante pure.

Elle se manifeste par un déficit neurologique focal avec une symptomatologie dépendant du siège de l'atteinte. Le déficit est assez rapidement évolutif (82). La mise sous traitement antirétroviral permet d'arrêter l'évolution de la maladie.

En IRM les lésions apparaissent en hypersignal T2 et FLAIR, en hyposignal T1 et diffusion avec un liseré en hypersignal en périphérie. Il n'y a pas de rehaussement après injection dans la plupart des cas, mais il est possible de voir une prise de contraste périphérique formant un front de démyélinisation. Les lésions siègent dans la substance blanche avec atteinte des fibres en U sous-corticales et donc des limites nettes avec le cortex alors que les limites avec la substance blanche saine sont floues (83). Les noyaux gris centraux peuvent être atteints mais cela est rarement visible en imagerie.

Le diagnostic est établi par PCR dans le liquide céphalo-rachidien ou par biopsie cérébrale dans de rares cas.

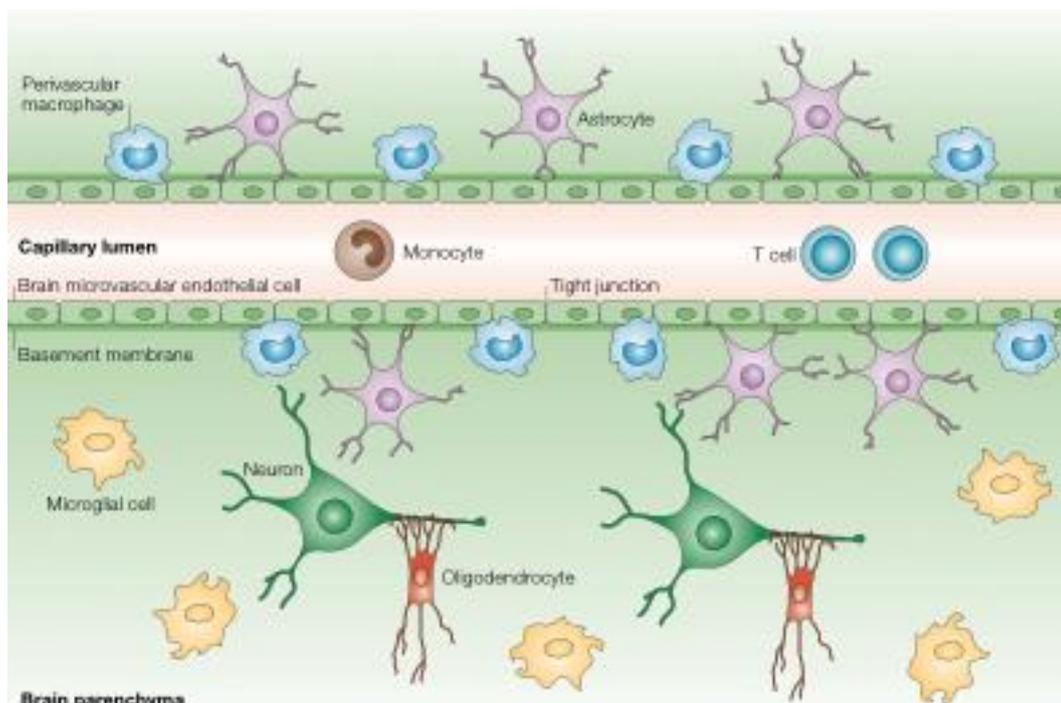
## **[Neuropathogénèse]**

### **Infection du système nerveux central par le VIH:**

La barrière hémato-encéphalique (BHE) est une protection du système nerveux central (SNC) limitant le passage des éléments circulant vers le SNC.

Elle est formée par des cellules endothéliales liées par des jonctions étanches qui expriment des récepteurs et des transporteurs membranaires permettant le transport actif des nutriments du sang vers le cerveau ou l'efflux de toxiques du cerveau vers le sang (84).

## Barrière hémato-encéphalique



*The neuropathogenesis of AIDS. F. Gonzalez-Sacarano and J Martin-Garcia*

Le VIH pénètre de façon précoce dans le cerveau lors de la primo-infection selon la méthode du cheval de Troie traversant la barrière hémato-encéphalique (85) par le biais d'un monocyte infecté qui se transformera ensuite en macrophage périvasculaire (86).

Le VIH va alors infecter les cellules porteuses du récepteur CD4 et des co-récepteurs CXCR4 et CCR5 : les monocytes et macrophages périvasculaires et les cellules de la microglie.

D'autres auteurs ont imaginé que le VIH pouvait infecter directement les cellules endothéliales et traverser la BHE de cette manière. Toutefois, les cellules endothéliales ne sont pas porteuses de récepteurs CD4.

La possibilité pour le VIH de traverser la BHE par transcytose n'est pas exclue mais ne semble pas être la voie de passage principale (85, 87, 88, 89, 90, 91).

Une fois infecté, le SNC va devenir un réservoir viral dans lequel les virus soumis à un environnement différent de ceux se développant dans le reste du corps vont pouvoir acquérir des mutations et donc des résistances différentes aux antirétroviraux.

## **HIV et cellules du SNC :**

Au sein du SNC on trouve principalement six populations cellulaires : les macrophages périvasculaires, les cellules de la microglie, les astrocytes, les oligodendrocytes, les neurones et les cellules endothéliales.

Les macrophages et les cellules de la microglie sont les seules à exprimer le récepteur CD4 et les co-récepteurs CCR5 et CXCR4 et sont donc les cibles privilégiées du virus pour se développer au sein du SNC

Les macrophages sont des cellules terminales se reproduisant peu, le renouvellement cellulaire très important provient principalement de la différenciation de monocytes ayant migrés dans le cerveau.

Les macrophages sont des cellules plates et allongées situées proches de la BHE et exprimant les marqueurs CD14 et CD45 (92).

D'après les études immunohistochimiques, les macrophages sont la population cellulaire la plus infectée par le VIH.

Les cellules de la microglie proviennent du mésoderme tandis que les autres cellules du SNC (astrocytes, neurones, oligodendrocytes) proviennent de l'ectoderme. Ceux sont des cellules très ramifiées à l'état de repos et plus arrondies après activation (on parle de microglie amiboïde). La microglie amiboïde n'est pas présente dans le cerveau adulte normale mais se retrouve au moment du développement cérébral et lors de processus inflammatoires ou démyélinisants. (93).

Les cellules microgliales n'expriment pas CD14 et faiblement CD45 (92, 94). Ce sont des cellules plutôt quiescentes qui se renouvellent peu.

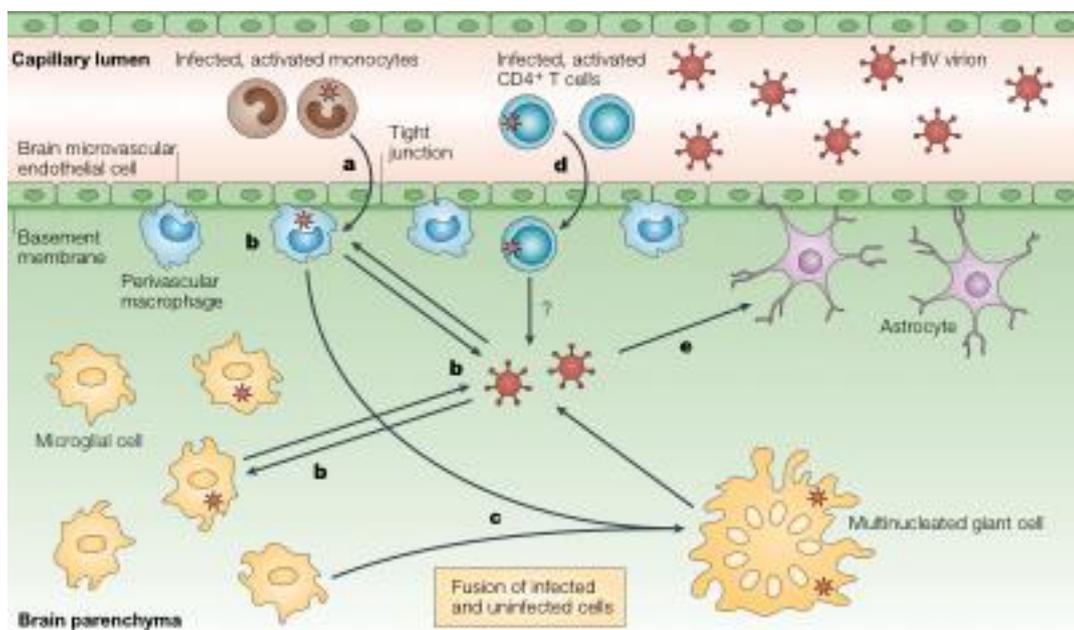
Les cellules infectées par le VIH vont exprimer les glycoprotéines d'enveloppe du VIH ce qui va conduire à la fusion de cellules infectées et non infectées (macrophage et microglie) aboutissant à la formation de cellules géantes multinucléées (MNGC) exprimant CD14 et CD45 (95-97)

La présence de MNGC dans le cerveau est la principale anomalie retrouvée lors des explorations anatomopathologiques et est considérée comme le marqueur de l'encéphalite à VIH.

Les astrocytes pourraient être infectés bien qu'ils n'expriment pas de quantité décelable de CD4 (95, 98). Toutefois cette infection ne peut être à l'origine d'une réplication virale importante.

Il n'y a par contre aucune preuve que le HIV puisse infecter les neurones et les oligodendrocytes. Toutefois, les neurones sont impactés par l'infection VIH et il y a une importante mort neuronale lors de l'infection (99, 100, 101).

### Neuro-invasion par la VIH et formation de cellule géante multinucléée



*The neuropathogenesis of AIDS. F. Gonzalez-Sacarano and J Martin-Garcia*

## Compartmentalisation :

Le VIH traverse la BHE au bout de 1-2 semaines après l'infection périphérique (86, 102) et garde la capacité de traverser la BHE à tout moment de l'infection (103).

Les virus présents dans le SNC vont présenter un phénotype particulier permettant de s'adapter aux conditions répliquatives du SNC. Des auteurs ont comparé des virus issus du

SNC et des virus issus de ganglions démontrant une meilleure capacité à infecter des cellules présentant une faible quantité de CD4 ou CCR5 (104)

## **Mécanismes de neurodégénérescence :**

La neuro-toxicité est liée à plusieurs phénomènes : mort neuronale, dysfonction synaptique, et blocage de la neurogénèse (105, 106).

Les dommages et la mort neuronaux sont clairement associés avec la survenue des HAND. (107) Les neurones n'étant pas (ou peu) infectés par le VIH, d'autres mécanismes doivent être recherchés pour expliquer la destruction neuronale.

On peut imaginer deux types de mécanismes : toxicité directe des protéines virales circulantes (gp120, Tat, Vpr) sur les neurones ou une toxicité indirecte liée à la neuroinflammation en partie médiée par les chimiokines.

Lors de l'infection par le VIH les macrophages et la microglie infectés vont produire : des protéines virales, des chimiokines, des métalloprotéases matricielles, des cytokines pro-inflammatoires (dont le TNF) des acides quinolinique et arachidonique, des anions superoxydes, de l'oxyde nitrique...

### **Toxicité directe**

#### Gp120

De nombreuses études in vitro ont montré une interaction entre gp120 et CXCR4 menant à des dommages neuronaux (108, 109, 110, 111, 112, 113). Toutefois au niveau cérébral, la compartimentalisation virale aboutie à une sélection de virus utilisant principalement CCR5. De plus, une interaction avec CD4 est nécessaire pour que gp120 se lie à CXCR4 or les neurones ne portent pas CD4. Une interaction directe de gp120 et du récepteur de chimiokines reste donc à démontrer in vivo.

Gp 120 peut aussi induire la mort neuronale via une interaction directe avec le récepteur N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) (114,115, 116, 117) ou par un mécanisme impliquant la production de TNF (Tumor Necrosis Factor) engendrant une apoptose par l'intermédiaire du système des caspases (118,119).

Le rôle principal de gp 120 semble être dans l'activation des macrophages et de la microglie menant à une activation cellulaire et une inflammation majeure du SNC.

## TAT

Une sécrétion de la protéine *tat* par les cellules infectées a pu être démontrée (120). Cette sécrétion se fait directement au travers de la membrane de la cellule infectée. *Tat* est également capable de pénétrer dans les cellules non infectées (121).

Lorsqu'elle pénètre dans les lymphocytes, les monocytes ou les macrophages, *tat* va entraîner une augmentation de l'expression de certains co-récepteurs du VIH, et la production de cytokines conduisant à la neuroinflammation.

Mais *tat* est également capable de pénétrer au sein des neurones. Dans le neurone, *tat* se lie au phospholipide phosphatidylinositol 4,5- biphosphate (PIP2) présent à la face interne de la membrane plasmique et ayant un rôle crucial dans le processus d'exocytose (122,123). *Tat* va donc perturber l'exocytose des vésicules synaptiques et donc la neurotransmission.

*Tat* est également capable d'altérer l'expression des protéines de jonction de la BHE et d'activer la sécrétion de médiateurs inflammatoire comme CCL2 (124-127).

## VPR

La protéine *vpr* à plusieurs rôles importants dans le cycle cellulaire : translocation nucléaire du PIC (complexe de pré-intégration), arrêt de cycle cellulaire en phase G2 et amélioration de la transcription. *Vpr* a pu être détecté dans le LCR des patients infectés (128). Sous sa forme circulante *Vpr* est capable d'induire l'apoptose des neurones et des cellules précurseurs de neurones (NT2) par l'intermédiaire du système de la caspase 8 (129, 130).

## Toxicité indirecte

La présence du VIH au sein du SNC va enclencher une spirale inflammatoire avec la production de chimiokines, facteur de croissance cytokine pro-inflammatoire (TNF, IL-1beta), menant à une activation cellulaire générale et au recrutement de cellules inflammatoires (lymphocytes T activés, monocytes...) aboutissant à la production de plus de chimiokines ... Le tout aboutissant à une activation cellulaire et immunitaire démesurée par rapport à la quantité de virus en présence.

Les principaux effets neurotoxiques sont la neuro-inflammation, l'excitotoxicité et le stress oxydatif.

Les principaux effets neuroprotecteurs sont médiés par les chimiokines Beta et certains facteurs de croissance qui vont avoir un effet anti-apoptotique, réguler l'homéostasie calcique et diminuer la toxicité de gp120.

### Les chimiokines

Elles font partie de la famille des cytokines. Elles agissent par l'intermédiaire de leurs récepteurs.

Il en existe 4 sous-groupes : les CXC-chimiokines (alpha-chimiokines), les CC-chimiokines (beta-chimiokine), les C-chimiokine et les CX3C-chimiokines.

Elles sont impliquées dans la migration, la différenciation, et l'activation de certaines cellules et dans la prolifération des neurones et de la glie. (131)

Lors de l'infection par le VIH, il y a une perturbation de l'expression des chimiokines et de leurs récepteurs.

L'altération de l'expression des alpha et bêta chimiokines pourrait contribuer à la dysfonction et à la dégénération neuronale (110, 132, 133).

CXCL10 et CXCL12 sont présentes à des niveaux élevés lors de l'infection par le VIH et pourraient être impliquées dans la neuropathogénèse (110, 112, 134, 135).

CXCL12 peut avoir un effet neuroprotecteur ou neurodégénératif selon les conditions. Une fois clivé par une matrice métalloprotéique (produite en quantité par les macrophages activés), CXCL12 change de récepteur et se fixe non plus sur CXCR4 mais sur CXCR3 (présent sur les neurones) aboutissant au rôle neurotoxique de CXCL12. CXCL10 se fixe de façon constitutive sur CXCR3 induisant une élévation de la concentration calcique et une activation de la caspase 3.

CCL2 est une Bêta-chimiokine. Elle joue un double rôle contradictoire : d'une part, elle est chimio-attractrice pour les monocytes majorant la réponse inflammatoire (106), d'autre part, elle joue un rôle protecteur pour les astrocytes et les neurones contre l'apoptose induite par *tat*.

Dans l'étude que nous présenterons en partie 3 nous nous sommes intéressés à certaines de ces chimiokines. Nous allons donc voir ici quel est leur mécanisme d'action.

L'interleukine 8 (ou CXCL8) fait partie des CXC-chimiokines.

Sa production est induite par la protéine *tat* au sein des astrocytes et de la microglie activés. Elle peut se fixer sur les récepteurs CXCR1 et CXCR2 que l'on trouve au niveau de la microglie, des astrocytes, des oligodendrocytes et de certains neurones. Au niveau cérébral elle intervient dans la plasticité cérébrale, la transmission synaptique et l'inhibition de la potentialisation à long terme dans l'hippocampe (mécanisme sous-tendant l'apprentissage et la mémoire).

L'IP 10 (ou CXCL10) est produite par les astrocytes sous l'effet de *tat*, par la microglie et les cellules endothéliales. Elle se fixe sur le récepteur CXCR3 présent au niveau de la microglie, des astrocytes et de certains neurones. Elle altère la plasticité synaptique et est capable de recruter des leucocytes.

CCL2 est produite par la microglie et les astrocytes. Son récepteur CCR2 se situe principalement sur la glie et les neurones à l'état fœtal, et sur les astrocytes à l'état adulte. Elle joue un rôle protecteur pour les astrocytes et les neurones contre l'apoptose induite par *tat*.

### L'excitotoxicité

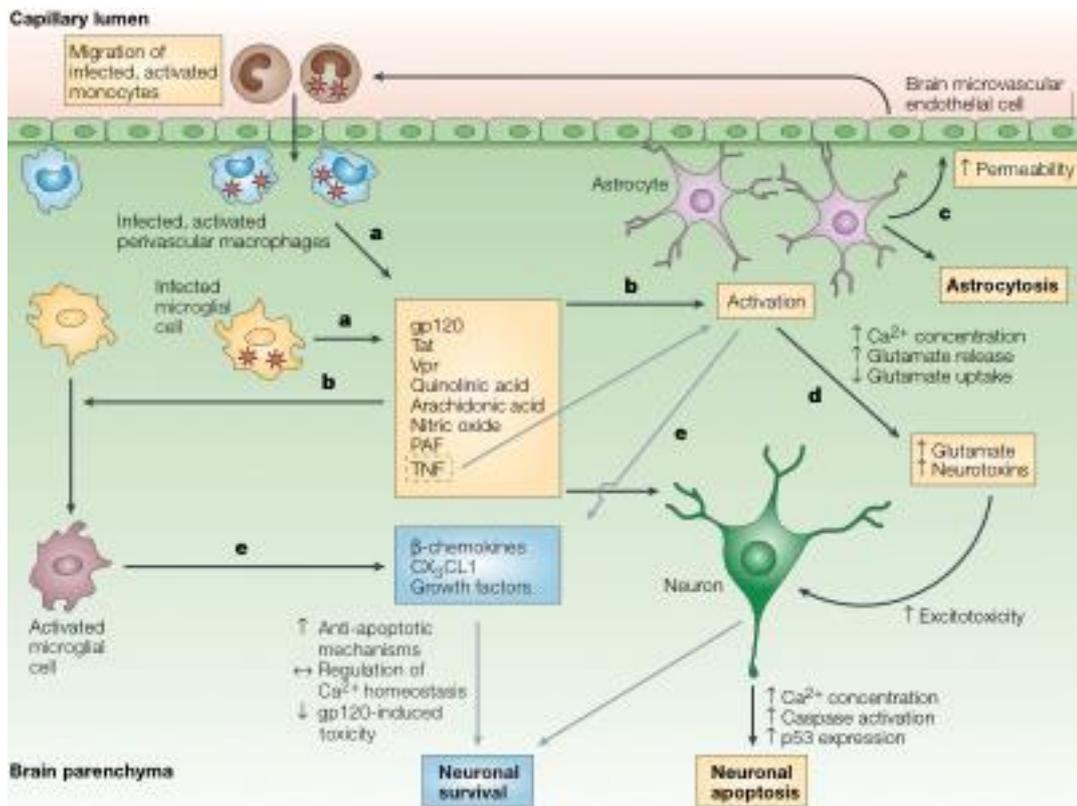
L'excitotoxicité correspond à une dépolarisation prolongée de la membrane neuronale qui va, par l'intermédiaire d'une augmentation de la concentration calcique, activer des protéases et des endonucléases aboutissant à des dommages neuronaux. Le principal responsable de l'excitotoxicité est le glutamate dont la proportion va augmenter du fait de l'action des macrophages activés (136, 137, 138). Son activité est médiée par le récepteur de NMDA (NMDA-R), il s'agit de canaux calcium qui s'ouvrent en présence de glutamate ou d'un agoniste.

Les macrophages activés vont sécréter du glutamate et des agonistes, et du TNF qui va agir sur les astrocytes et bloquer leur fonction de pompe à glutamate. Le tout va contribuer à une augmentation de la concentration de glutamate et donc à une augmentation du calcium intra-neuronale (139).

### Le stress oxydatif

Les protéines virales vont déclencher la production d'oxyde de nitrite et de dérivés réactifs de l'oxygène en induisant des dysfonctions mitochondriales et par leurs interactions avec des protéines membranaires et cytosoliques.

## Mécanismes de dégénérescence et de protection du SNC



*The neuropathogenesis of AIDS. F. Gonzalez-Sacarani and J Martin-Garcia*

## [Prise en charge thérapeutique des Patients VIH]

### Les différentes classes d'antirétroviraux:

La compréhension des mécanismes moléculaires sous-tendant le cycle du virus permet d'élaborer des stratégies thérapeutiques. Les molécules vont être classées en fonction de l'étape du cycle virale sur laquelle elles agissent. :

- entrée et fusion du virus avec la cellule cible
- transcription inverse de l'ARN viral
- intégration de l'ADN viral au sein du génome cellulaire
- inhibition de la protéase qui permet de cliver les polyprotéines virales

## Les inhibiteurs de la transcriptase inverse :

Il existe deux types d'inhibiteurs de la transcriptase inverse : les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques et les inhibiteurs non nucléotidiques.

Les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) :

Ils ont été les premiers antirétroviraux commercialisés en 1987 avec le Rétrovir (AZT).

Ils doivent être phosphorylés pour être actifs.

Ils agissent par inhibition compétitive, une fois intégrés dans la chaîne d'ADN à la place d'un nucléoside naturel ils vont interrompre l'élongation de celle-ci.

Les principales molécules disponibles sont l'Abacavir, le tenofovir, le lamivudine...

Il existe des formes combinées permettant de limiter le nombre de pilule à ingérer.

Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) :

Les INNTI sont directement actifs.

Ils agissent par inhibition non compétitive en se fixant sur le site catalytique de la transcriptase inverse bloquant l'élongation de la chaîne d'ADN lors de la transcription.

Les principales molécules disponibles sont l'efavirenz, la névirapine et l'etravirine.

## Les inhibiteurs de la protéase:

Leur apparition en 1995 a été un élément majeur et a permis de développer les trithérapies actuellement disponibles avec une transformation du pronostic de la maladie.

Ce sont des peptidomimétiques qui se lient de manière compétitive sur le site actif de la protéase et bloque le clivage des polyprotéines virales. Ceci va conduire à la production de particules virales tronquées incapables d'infecter de nouvelles cellules.

Les principales molécules disponibles sont le ritonavir, le nelfinavir, l'indinavir.

## Les inhibiteurs de l'intégrase :

Il n'existe qu'une seule molécule : le raltégavir.

Il bloque le transfert et l'insertion de l'ADN virale au sein du génome cellulaire.

Il n'est pas utilisé en première intention mais chez les patients ayant une charge virale détectable malgré le traitement bien conduit.

## Les inhibiteurs d'entrée :

Les inhibiteurs de fusion :

Il n'existe qu'une seule molécule l'enfuvirtide.

Elle peut être administrée par voie sous cutanée.

Elle est utilisée chez les patients multirésistants en échec thérapeutique.

Les inhibiteurs de CCR5 :

Il existe une seule molécule : le maraviroc.

Il s'utilise chez les patients en échec thérapeutique et ayant un tropisme R5.

C'est une molécule antagoniste de CCR5 qui agit par un mécanisme allostérique non compétitif.

## Objectifs du traitement:

L'objectif principal de la trithérapie anti-rétrovirale est de ralentir la progression de la maladie vers le stade SIDA. Le traitement est considéré comme efficace d'un point de vue immunovirologique s'il permet de restaurer un taux de CD4 supérieur à 500/mm<sup>3</sup> et d'obtenir une charge virale plasmatique indétectable (en pratique l'objectif est d'avoir une charge virale <50copies/mL).

Des objectifs secondaires sont également recherchés :

- Empêcher la survenue de maladies opportunistes
- Limiter la toxicité des traitements
- Préserver la qualité de vie des patients
- Prévenir les phénomènes de résistances du VIH aux ARV
- Diminuer la transmission du VIH

## **Instauration du traitement :**

Tous les patients vivants avec le VIH ont une indication de traitement anti-rétroviral quelque soit le taux de CD4 et la charge virale.

Il n'y a pas d'urgence à initier le traitement anti-rétroviral sauf exceptions.

L'initiation du traitement doit être préparée en amont pour optimiser l'adhésion et la compréhension du traitement.

Si le taux de CD4 est supérieur à 500/mm<sup>3</sup> et stable, il est préférable de reporter l'initiation du traitement en cas de non adhésion du patient au projet thérapeutique.

Avant d'initier le traitement il faut réaliser un test génotypique de résistance du virus à la recherche de mutations qui sont associées à une résistance aux antirétroviraux. En fonction des résultats du test, il sera possible d'élaborer une combinaison optimale de trois antirétroviraux afin d'obtenir une bonne efficacité immunovirologique et de limiter le risque de sélection de résistance.

En première intention on privilégie une association de 2 INTI avec soit 1 INNTI, soit un inhibiteur de la protéase, soit un inhibiteur de l'intégrase.

## **[Diagnostic des troubles neurocognitifs liés au VIH]**

### **Classification de Frascati:**

En 2007, A. Antinori *et al.* ont publié une version actualisée de la classification des HAND, dite échelle de Frascati (140).

Leur classification comprend trois groupes :

- Déficits neurocognitifs asymptomatiques (ANI).
- Troubles neurocognitifs légers (MND)
- Démence associée au VIH (HAD).

Le stade asymptotique est défini par un déficit d'au moins une déviation standard (SD) dans au moins deux domaines cognitifs. Le déficit ne doit pas interférer avec les activités de la vie quotidienne.

Les troubles neurocognitifs légers sont définis par un déficit d'au moins une déviation standard dans au moins deux domaines cognitifs associé à un déclin fonctionnel au moins modéré dans les activités instrumentales de la vie quotidienne.

La démence est définie par l'altération d'au moins deux déviations standards d'au moins deux domaines cognitifs associée à une dysfonction marquée dans les activités de la vie quotidienne.

## **Les tests neurocognitifs :**

Il faut tester au moins cinq domaines cognitifs parmi :

- Attention et traitement de l'information
- Processus attentionnels : capacité à être attentif à son environnement et à maintenir son attention sur une durée de temps.
- Fonctions exécutives : ensemble de fonctions dont l'objectif est de coordonner efficacement les autres.
- Mémoire épisodique : mémoire à long terme des événements vécus et localisés dans l'espace temps.
- Vitesses de traitement de l'information : rythme auquel les différentes opérations mentales peuvent être exécutées.
- Performances visuo-spatiales : permet de s'orienter dans l'espace, de percevoir des objets de notre environnement, de les organiser dans une scène visuelle cohérente et d'imaginer mentalement un objet physiquement absent.
- Langage : capacité à exprimer une pensée et à communiquer au moyen d'un système de signes.
- Praxies : ensemble de mouvements coordonnés en fonction d'un but.

Les tests pratiqués et la norme comparative utilisée doivent être appropriés à la personne. En effet, il est démontrés que l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, et l'ethnie peuvent influencer les résultats des tests (140).

## **Déclin fonctionnel :**

L'altération des fonctions quotidiennes peut être rapportée par la personne ou par une personne tierce (famille, ami, infirmière) ou par une évaluation objective de la capacité du patient à effectuer les activités instrumentales de la vie quotidiennes (IAVQ) comme la gestion des médicaments ou des finances. Il existe des questionnaires ou des tests pour objectiver les difficultés dans les IAVQ.

Un déclin fonctionnel modéré requiert au moins deux critères parmi :

- Majoration de l'aide nécessaires dans au moins deux IAVQ.
- Le patient n'est plus capable de remplir l'ensemble des fonctions dans un emploi précédemment occupé.
- Le patient se plaint d'être moins efficace, moins productif, de rencontrer des difficultés dans des tâches habituellement simples ou de devoir faire plus d'efforts.
- En absence de dépression, le patient se plaint de difficultés cognitives dans au moins deux domaines cognitifs (mémoire d'épisodes récents, compréhension de conversation ou de texte, fluence verbale, programmation d'activités ...)
- En cas de réalisation de tests : altération d'une déviation standard dans une tâche.

Un déclin fonctionnel majeur requiert au moins deux critères parmi :

- Le patient est incapable de conserver son emploi.
- Le patient a besoin de plus d'aides dans plus de deux IAVQ.
- Le patient ou ses proches rapportent des difficultés cognitives dans au moins quatre domaines cognitifs.
- En cas de réalisation de tests : altération d'au moins deux déviations standards dans au moins une tâche ou une déviation standard dans au moins deux tâches.

## **Facteurs confondants :**

Il est important de s'assurer que les troubles neurocognitifs observés soient bien liés à l'infection par le VIH. Ceci nécessite d'éliminer d'autres diagnostics pouvant causer des troubles neurocognitifs : dépression, consommation d'alcool ou drogues, pathologies neurologiques (maladie d'Alzheimer, SEP, tumeurs, AVC, traumatismes ...).

# **[Traitement du VIH et système nerveux central]**

Les molécules sont classées selon leur capacité à pénétrer et agir au sein du système nerveux central (141), on parle du score de Charter ou CPE (CNS penetrance effectiveness).

Le score CPE comporte 4 niveaux, il est basé sur des données d'efficacité clinique et virologique au niveau du SNC, de dosages pharmacologiques dans le LCR et des propriétés pharmacochimiques. Le score correspond à la somme des scores des différentes molécules combinées dans le traitement ARV du patient.

La prise en charge des HAND est un enjeu majeur, en effet, une atteinte même modérée est associée à une moins bonne observance (142), une moindre réalisation des tâches quotidiennes complexes (143, 144, 145, 146), une détérioration de la qualité de vie (147), un risque accru de chômage et une espérance de vie réduite (147).

La conduite à tenir demeure peu consensuelle et les résultats sont parfois contradictoires.

Certaines études ont pu démontrer que un score CPE bas était associé avec une augmentation de la réplication virale au sein du SNC (148-151) tandis que d'autres (10, 11, 12) n'ont pas pu mettre en évidence de différence.

Une étude a pu mettre en évidence qu'un score CPE plus élevé était associé à une moindre incidence de HAND (9).

# [IRM DE DIFFUSION]

## [Bases physico-chimiques de la diffusion :]

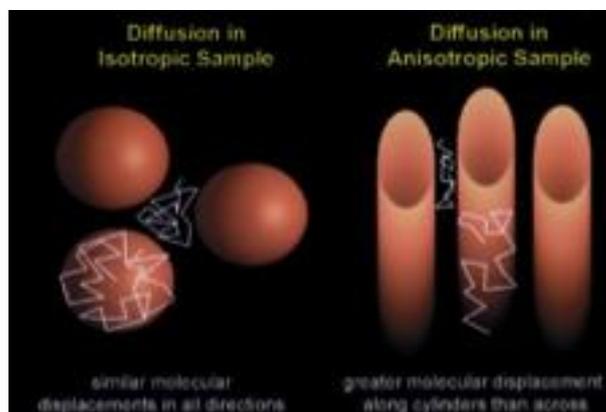
La diffusion est basée sur les mouvements browniens des molécules d'eau. Albert Einstein publia l'article princeps sur le sujet en complément des observations de Fick, dans lequel il démontrait que la moyenne du carré de la distance parcourue par les molécules d'eau était proportionnelle au temps ( $T_d$ ) et à  $D$  (coefficient de diffusion).  $D$  est proportionnel à la température et inversement proportionnel à la viscosité du milieu.

$$R^2=6DT_d$$

Ce modèle décrit les mouvements d'une molécule d'eau au sein d'un milieu supposé homogène sans contrainte de directivité de mouvement, on parle de milieu isotrope.

La microstructure cellulaire apporte de la complexité au phénomène, influence la mobilité des particules en créant des barrières et des compartiments distincts (10), on parle de milieu anisotrope. La fraction d'anisotropie (FA) représente le degré d'alignement des structures cellulaires ainsi que leur intégrité.

Diffusion dans deux systèmes différents



*The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system. C Beaulieu*

# [La diffusion en IRM]

En IRM, l'étude de la diffusion est basée sur l'évolution de la phase des spins mobiles et immobiles lorsqu'ils sont soumis à des gradients de champ magnétique compensés. La première séquence de diffusion a été décrite par Stejskal et Tanner en 1966 (153). A l'époque ils utilisaient une séquence de spin écho T2 et y ajoutaient deux gradients (gradient de codage et décodage) électromagnétiques égaux en intensité. Le premier gradient a pour effet de déphaser l'aimantation transversale des spins. Le second gradient compense le premier et permet aux spins de retrouver leur position initiale.

Lorsqu'une molécule d'eau est immobile les deux échos se compensent et la séquence se comporte comme une séquence écho T2. Lorsque la molécule d'eau se déplace le décodage par le deuxième gradient est imparfait et on observe une diminution de l'amplitude de l'écho aboutissant à une perte de signal.

Le signal obtenu en IRM répond à l'équation suivante :

$$S_i = S_{i_0} \exp(-bxD)$$

$b$  est le paramètre de diffusion déterminé par la relation suivante :

$$b = (\delta \text{ Gy})^2 (\Delta T - \delta / 3)$$

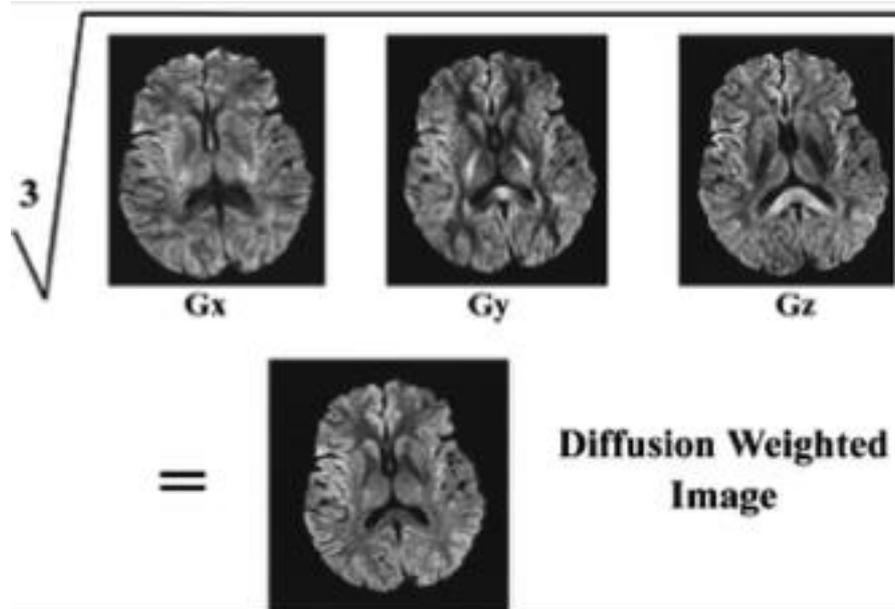
Toutefois l'IRM ne permet pas d'accéder réellement au coefficient de diffusion mais au coefficient apparent de diffusion (ADC) qui contrairement au coefficient de diffusion de Fick et Einstein ne dépend pas seulement des différences de concentration. En effet, l'ADC est également influencé par des gradients de pression, de température, d'interaction ionique,... La bonne équation est donc :

$$S_i = S_{i_0} \exp(-bxADC)$$

Dans le cerveau, la présence d'axone et de myéline formant des fibres entraîne une importante anisotropie. En pratique on acquiert trois images avec trois gradients de diffusion

orthogonaux (un dans le sens des  $x$ , des  $y$  et  $z$ ) puis l'image reconstruite de diffusion correspond à la moyenne des trois images.

Calcul de l'intensité du signal de diffusion



*Diffusion-weight MR. Imaging of brain. PW Schaefer*

De nos jours les séquences de diffusion utilisent des séquences écho planar (EPI) qui permettent d'acquérir l'image en une seule excitation. Il en résulte un temps d'acquisition plus court et donc un gain en résolution temporelle et une minimisation des artéfacts de mouvements.

## **[IRM et troubles neurocognitifs associés au VIH :]**

De nombreux auteurs se sont intéressés à l'étude du cerveau des patients VIH en IRM. Plusieurs modalités ont été utilisées : analyse morphologique, Spectro-IRM, diffusion et dérivés (comme le tenseur de diffusion).

### **Analyse morphologique:**

L'intérêt principal de l'étude morphologique est le dépistage de lésions associées au VIH : lymphome, LEMP, cryptococcose, abcès...

Dans le cadre des HAND, plusieurs études ont démontré l'incapacité des séquences morphologiques à rendre compte des modifications microstructurelles responsables de la symptomatologie des patients (154, 155, 156).

Toutefois, depuis quelques années avec l'avènement des séquences 3D et des études volumétriques, il a été mis en évidence des pertes statistiquement significatives de volume au niveau de la substance grise (157, 158).

Toutefois, on constate que bien que statistiquement significatives ces pertes de volumes sont de l'ordre de quelques mL et on peut se poser la question de leur significativité clinique.

De plus, une étude de Jonathan Underwood (159) a démontré que les zones touchées par ces pertes volumiques n'étaient pas les zones impliquées dans les fonctions altérées.

## **Spectro-IRM:**

Peu après la séroconversion (<1an) on observe une baisse de N-Acetyl-Aspartate, et une augmentation de la choline, en rapport avec une perte neuronale et la neuro-inflammation. Ces changements sont principalement observés au niveau des noyaux gris centraux et du cortex frontal et pariétal. (160-163)

Les patients dont l'infection est plus ancienne présentent une baisse du N-Acetyl-Aspartate et une augmentation de la choline et du myo-inositol. En rapport avec une persistance de la perte neuronale et de la neuro-inflammation et une apparition de gliose. (164, 165, 166, 167). Les résultats varient en fonction de la sévérité de l'atteinte (164, 166).

La trithérapie engendre une amélioration mais pas un retour à la normale (167, 168, 169).

Après 10 à 15 ans d'évolution, les métabolites ont tendance à se normaliser (170).

## **Diffusion:**

Les techniques de diffusion et en particulier le tenseur de diffusion (DTI) ont été beaucoup utilisées pour étudier les patients atteints de HAND.

La plupart des études retrouvent une diminution de la fraction d'anisotropie (171, 172, 173). Des résultats contradictoires ont été observés sur l'impact du traitement par trithérapie.

La diminution de la fraction d'anisotropie est souvent interprétée comme étant due à la perte axonale. Mais la DTI peut être pris en défaut face à des pathologies complexes comme les HAND. La DBSI (Diffusion Basis Spectrum Imaging) permet de quantifier d'une part la

fraction d'anisotropie, la démyélinisation et l'inflammation. Strain et al ont réalisé une étude (174) comparant la fraction d'anisotropie (FA) issue du DTI et la FA issue du DBSI chez des patients VIH et des patients contrôles. La FA basée sur le DTI est bien diminuée dans leur étude par contre la FA dérivée de la DBSI est normale et les anomalies observées sur les séquences de DTI seraient en fait dues à une persistance de la neuro-inflammation.

# [PRESENTATION DE L'ETUDE]

## [Introduction et problématique:]

Alors que la prévalence des HAND est en augmentation du fait de l'allongement de la durée de vie des personnes infectées par le VIH, la conduite à tenir reste non consensuelle.

Certaines études plaident pour une intensification, selon le score CPE, du traitement antirétroviral. Cysique et al (8), et Vassalo et al (9) ont pu démontrer que chez des patients avec une réplication active du VIH au sein du plasma ou du SNC, les trithérapies avec un score CPE élevé étaient associées à une moindre survenue des HAND. Laissant supposer qu'un meilleur contrôle de la réplication du VIH serait la clef pour éviter la survenue des HAND.

D'autres études n'ont pas mis en évidence de différence de réplication du VIH chez les patients ayant une trithérapie avec un score CPE élevé (10, 11, 12), remettant en question les premiers résultats.

Dans deux études rétrospectives (150, 151) il a été observé qu'une intensification selon le score CPE de la trithérapie menait à une amélioration clinique et à un contrôle de la réplication virale au sein du SNC.

L'étude Neuro+3 a été menée dans le but de valider l'hypothèse que chez les patients virologiquement bien contrôlés, la survenue de HAND pouvait être expliquée par la réplication du VIH au sein du SNC et que l'état clinique des patients pouvait être amélioré en procédant à une intensification selon le score CPE de la trithérapie.

Le second objectif était de déterminer la place de l'imagerie et en particulier de la mesure de l'ADC global dans le diagnostique, l'évaluation et le suivi des patients. Nous avons donc évalué la corrélation entre l'imagerie et la gravité initiale de l'atteinte clinique puis l'évolution de l'imagerie en fonction de l'évolution clinique après intensification du traitement.

# [Patients et méthode:]

## **Inclusion:**

Les patients éligibles étaient des adultes de 18 à 65 ans, infectés par le VIH1, traités par trithérapies antirétroviral avec un bon contrôle virologique (ARN-VIH < 50 copies/mL depuis plus d'un an).

Les investigations ont eu lieu au sein de huit centres différents à Paris.

Une information écrite et orale était donnée aux patients et un consentement écrit était recueilli.

Les patients passaient une batterie de 9 tests neuropsychologiques standards permettant d'évaluer 6 domaines cognitifs:

- Grooved Pegboard for dominant and non-dominant hand
- Grefex Verbal Fluency
- California Verbal Learning test
- Digit Span Wechsler Adult Intelligence Scale III
- Modified Paced Auditory Serial Addition Test (60 items)
- WAIS III Digit Symbol Test
- Trail Making Test A&B
- Recall of CVLT
- Wisconsin Card Sorting Test

Les scores des tests étaient convertis pour obtenir un score global de déficit (GDS) et les patients étaient classés dans l'une des trois catégories de l'échelle de Frascati en utilisant un questionnaire sur les IAVQ et un questionnaire de plainte cognitive (Cognitive Complaint Questionnaire CCQ). Les patients devaient également passer le test de dépression selon Beck (BDI II).

Une altération d'au moins deux domaines cognitifs d'au moins une déviation standard était nécessaire et le score BDI devait être <29.

Les patients n'étaient pas inclus si leur score CPE ne pouvait être amélioré d'au moins 3 points, ou s'ils souffraient d'une pathologie susceptible de biaiser les résultats : co-infection

VHB ou VHC, déficit en vitamine B, mésusage d'alcool ou drogue ou s'ils recevaient un traitement pouvant interférer avec les évaluations neurologiques.

## **Intensification de la trithérapie :**

Le score CPE correspondait à la somme des scores de chaque ARV en accord avec la dernière publication (175). Le score CPE était corrigé selon le statut de résistance génotypique virale (176, 177).

## **Suivi clinico-biologique :**

Après inclusion le comité d'expert Neuro+3 donnait une recommandation au clinicien pour une nouvelle combinaison d'antirétroviraux.

La surveillance était prévue pour 96 semaines. Tous les 3 mois : IAVQ, CCQ, charge virale plasmatique (CV), dosage des lymphocytes CD4 et CD8, recherche d'évènement indésirables. Tous les 6 mois : marqueurs biologiques (chaîne légère du neurofilament (NF-L), CCL2, IL6, IL8, CXCL10, CD14)) et dosage ultrasensible de l'ARN-VIH plasmatiques.

La concentration d'antirétroviraux plasmatique était mesurée à J0, S4, S48 et S96. Les tests neuropsychologiques, le dosage de l'ARN viral, les marqueurs biologiques et la concentration d'antirétroviraux dans le LCR ont été mesurés à J0, S48 et S96.

## **Suivi en imagerie :**

Les patients ont eu deux IRM à J0 et une IRM de contrôle.

Les IRM ont été pratiquées dans différents centres de radiologie de la région parisienne, privés ou publiques, avec des machines 1,5 T ou 3T.

Les IRM analysées comprenaient une séquence pondérée en T1, T2 FLAIR et une séquence de diffusion.

Certaines IRM comprenaient également des séquences pondérées T2 echo de gradient, T1 après injection, un tenseur de diffusion ou une spectroscopie par résonance magnétique.

L'ensemble des images a été transféré sur le PACS de l'hôpital Raymond POINCARRE à Garches utilisant le logiciel Carestream©.

Sur les séquences morphologiques nous avons analysé les données suivantes : hypersignaux T2 FLAIR de la substance blanche classés selon l'échelle de Fazekas et Schmidt, évaluation de l'atrophie cérébrale par la mesure du troisième ventricule et du diamètre transverse, évaluation de l'atrophie hippocampique selon l'échelle de Scheltens et recherche d'évènements indésirables comme la survenue d'infection opportunistes.

Les images de diffusion ont été traitées avec le logiciel OLEAsphere© (olea medical, La Ciotat FRANCE).

L'ADC cérébral global a été calculé par un contourage semi-automatique sur chaque coupe en excluant les ventricules.

Le delta ADC était calculé entre l'IRM initial et l'IRM de contrôle.

## **Analyse statistique :**

Les données qualitatives sont présentées comme des pourcentages et les variables continues comme des médianes.

Le critère d'efficacité clinique était une amélioration clinique selon l'échelle de Frascati ou le GDS. Le GDS était amélioré s'il s'améliorait d'au moins 0,5 points. Le Frascati était amélioré si le patient changeait de catégorie.

La corrélation entre ADC initial et la sévérité a été testée par *t-test* de Student pour données non appariées. L'évolution de l'ADC et la comparaison des delta-ADC ont été testées par un *t-test* de Student pour données appariées.

Un  $p < 0,05$  était considéré comme significatif.

## **[Résultats:]**

### **Caractéristiques initiales:**

Sur les 63 patients présélectionnés, 31 ont finalement été inclus entre juillet 2012 et Mars 2014. 32 patients n'ont pu être inclus car 12 ont refusé, 12 avaient des facteurs confondants (4 co-infections par VHC, 4 troubles psychiatriques, 1 abus de drogue, 1 pour atteinte cérébrale aiguë récente, 1 pour une charge virale plasmatique >500 copies, 1 déficit en B12, 1 score CPE non amélioré et 7 qui n'entraient pas dans la définition de HAND).

Les caractéristiques clinico-biologiques sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques clinico-biologiques

	Nbre(%)/ médiane
<b>Démographie:</b>	
Age (année)	55 [47-58]
Sexe	28 H, 5 F
Niveau d'éducation (année)	11 [9-14]
<b>Risque cardio-vasculaire</b>	
Framingham	12 [7-20]
SCoRE	8 [3-14]
model DAD	4 [2-6]
<b>Troubles Neurocognitifs</b>	
<u>Frascati criteria</u>	
HAD	2 (6%)
MND	22 (71%)
ANI	7 (23%)
Score GDS	1.4 [0.8-2.2]
Domaines altérés	5 [3-5]
Score BDI II	14 [5.5-24.5]
Score CCQ	4 [3-5]
<b>Antirétroviraux</b>	
Durée (année)	14 [6-17]
traitement actuel (année)	3 [2-5]
CPE initial	6 [4-7]
CPE <sub>≤6</sub> (n)	18 (58%)
CPE après intensification	10 [9-11]
Δ CPE	+4 [3-4]

16 patients avaient une charge virale plasmatique inférieure à 5 copies/mL, 12 entre 5 et 20 copies et 3 au-delà de 20 copies.

9 patients avaient une charge virale dans le LCR inférieure à 5 copies, 3 entre 5 et 20 copies et 6 au-delà de 20 copies et 13 avaient une CV indétectable dans le LCR.

Nous avons pu analyser les images initiales de 30 patients. Les caractéristiques en imagerie sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2 : caractéristiques IRM initiales

	nbre
Délai entre 2 IRM (mois)	35,6+/-7,2
Diamètre bicaudé (mm)	15+/-5,3
Diamètre V3 (mm)	5,3+/-2,8
Score de Fazekas (n)	
0	6
1	18
2	4
3	2
Scheltens (n)	
0	24
1	5
2	1
3	0
4	0
ADC initial	877,6+/-62,6

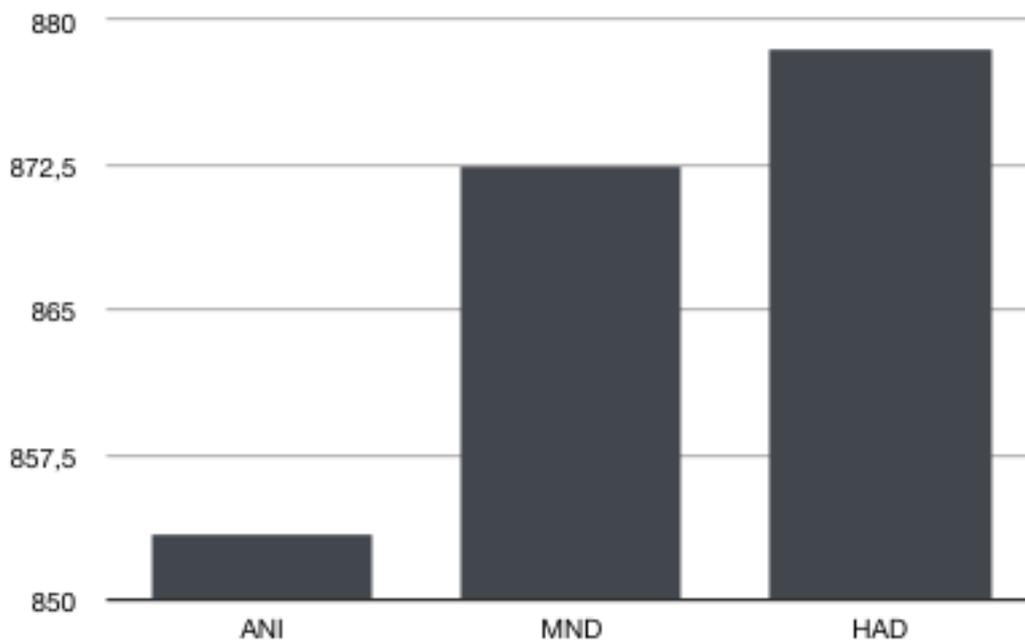
Vingt-quatre patients avaient des hypersignaux FLAIR de la substance blanche : 18 patients présentaient des lésions minimales (grade 1 de Fazekas), 4 des lésions modérées (grade 2) et 2 des lésions sévères (grade 3) dont un avait une séquelle de leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP).

Huit patients avaient une atrophie cérébrale dont quatre importantes.

Six patients avaient une atrophie hippocampiques : 5 discrètes (grade 1) et une modérée (grade 2) en rapport avec l'atrophie globale du cerveau.

Les patients ont été classés dans les trois groupes de la classification de Frascati : les patients ANI avaient un ADC de 853,4+/-64,1 ; TNL : 872,4+/-45,1 et HAD : 878,5+/-20 (p=0,23). La différence n'est pas statistiquement significative mais nous notons une tendance à l'augmentation de l'ADC avec la sévérité (graphique 1).

Graphique 1 : ADC initial selon sévérité



Ces résultats peuvent être comparés à des valeurs d'ADC chez des patients témoins dans d'autres études qui retrouvent un ADC moyen aux alentours de 780 (178) et 840 (179) chez l'adulte stable entre 20 et 60 ans (180).

## Evolution clinique et biologique :

Vingt deux patients (71%) ont vu leur état cognitif s'améliorer selon le GDS et/ou Frascati : 7 patients (23%) étaient améliorés selon les deux critères, 6 patients (19%) selon le GDS uniquement et 9 (29%) selon le Frascati uniquement.

Chez 8 patients (25%) le Frascati et le GDS étaient stables, chez un patient (0,3%) le GDS était stable et le Frascati dégradé.

Le GDS a significativement décru de 1.4 [0.8-2.2] à J0 à 0,8 [0.6-1.6] à S48 ( $p=0,012$ ) et 1,0 [0.6-2.0] à S96 ( $p=0,009$ ).

Il y avait également une amélioration selon Frascati passant à J0 de 2HAD/ 22 TNL/ 7 ANI à 1HAD/ 12TNL/ 11 ANI et 7 patients ne présentant plus qu'un seul domaine altéré à S48 ( $p=0,004$ ) et à 1HAD/ 8 TNL/ 17 ANI et 2 et 3 patients présentant un seul ou aucun domaine altéré à S96 ( $p=0,001$ ).

Les 13 patients améliorés selon le GDS à S96 ont été comparés au 18 patients non améliorés : les patients améliorés avaient un taux de CXCL10 plasmatique supérieur à J0 (519pg/mL vs. 254pg/mL,  $p=0.032$ ), avec une décroissance significativement plus marquée à S96 ( $p=0,003$ ).

Le taux plasmatique de neoptérine montrait également une décroissance plus marquée chez les patients améliorés ( $p=0,005$  à S48 et  $p=0,006$  à S96).

Les 16 patients améliorés selon Frascati ont été comparés aux 15 patients non améliorés selon Frascati. A J0 ils avaient un taux de sCD14 et CCL2 dans le LCR inférieur aux patients non améliorés.

Le nombre de patients ayant une charge virale plasmatique  $>5$  copie/mL à diminué de 15 à J0 à 4 à S48 ( $p=0,006$ ) et 6 à S96 ( $p=0,12$ ). Dans le LCR 22 patients avaient une charge virale  $>5$  copies/mL à J0, 13 à S48 et 19 à S96 mais la CV du LCR était toujours  $<100$  copies/mL. L'évolution cognitive n'était pas liée à la CV du LCR à J0.

Le nombre de CD4 dans le plasma est passé de  $619/\mu\text{L}$  à J0 à  $693/\mu\text{L}$  à S96 ( $p=0,001$ ). Il n'y avait pas de corrélation entre la concentration d'ARV dans le plasma ou le LCR avec l'évolution cognitive.

## **Evolution en imagerie :**

Le délai moyen entre deux IRM était de 35,6 mois.

Il y avait une diminution significative de l'ADC entre l'IRM initial et l'IRM de contrôle passant de  $877,6\pm 62,6$  à  $847,9\pm 60,6$  ( $p=0,041$ ).

Les patients ont été classés dans deux groupes selon qu'ils étaient améliorés ou non selon le GDS et/ou le Frascati à S96.

Les patients améliorés présentaient une baisse significative de l'ADC avec un ADC initial de  $891,2\pm 65,8$  et un ADC contrôle de  $846,4\pm 65,9$  ( $p=0,031$ ) et les patients non améliorés n'avaient pas de modification significative de leur ADC avec un ADC initial de  $862,3\pm 67,2$  et un ADC contrôle de  $842,8\pm 64,7$  ( $p=0,31$ ). Le delta ADC n'était pas significativement différent dans les deux groupes.

Nous avons regardé l'évolution de l'ADC chez les patients améliorés selon Frascati uniquement.

Les patients améliorés selon Frascati présentaient une baisse significative de l'ADC avec ADC initial de  $892,8\pm 71,9$  contre  $837,5\pm 70,2$  ( $p=0,035$ ) ; tandis que les non améliorés n'avaient pas de modification significative de l'ADC :  $873,6\pm 60,4$  vs  $855,6\pm 58,5$  ( $p=0,24$ ). Le delta ADC était significativement plus élevé chez les patients améliorés :  $55,3$  vs  $18,0$  ( $p=0,043$ )

Nous avons ensuite regardé l'évolution de l'ADC chez les patients améliorés selon le GDS uniquement.

Il n'y avait pas de modification significative de l'ADC chez les patients améliorés et les non améliorés selon le GDS. Le delta ADC n'était pas significativement différent même si l'on observe les mêmes tendances que précédemment.

Les résultats sont récapitulés dans les tableaux 3 et 4.

Tableau 3 : évolution de l'ADC après traitement

	ADC initial	ADC Contrôle	p
<b>Population totale (n=20)</b>	877,6+/-62,6	847,9+/-60,6	0,041
<b>GDS et/ou Frascati</b>			
Patients améliorés	891,2+/-65,8	847,4+/-65,9	0,031
Patients non améliorés	862,3+/-67,2	842,8+/-64,7	0,31
<b>Frascati</b>			
Patients améliorés	892,8+/-71,9	837,5+/-70,2	0,035
Patients non améliorés	873,6+/-60,4	855,6+/-58,5	0,24
<b>GDS</b>			
Patients améliorés	895,9+/-84,3	854,5+/-78,2	0,13
Patients non améliorés	874,2+/-49,0	839,8+/-53,4	0,061

Tableau 4 : Δ ADC selon les groupes

	Δ ADC	p
<b>Frascati et/ou GDS</b>		
Patients améliorés	43,8+/-41,1	0,31
Patients non améliorés	18,3+/-72,2	
<b>Frascati</b>		
Patients améliorés	55,3+/-34,9	0,045
Patients non améliorés	18,0+/-58,7	
<b>GDS</b>		
Patients améliorés	41,4+/-41,4	0,37
Patients non améliorés	27,5+/-54,6	

## [Discussion:]

Après une intensification du traitement antirétroviral, l'étude Neuro+3 a mis en évidence une amélioration significative des troubles neurocognitifs associés au VIH chez 22 patients sur 31 (71%). Un résultat différent d'études plus anciennes qui trouvaient une dégradation (181,

182). Deux études plus récentes ont également mis en évidence des résultats similaires (183, 184) mais avec des petits groupes de patients.

Sur le plan de l'imagerie, nous avons montré une augmentation de l'ADC liée à la sévérité comme dans d'autres études (171, 185, 186). Notre étude est la première à démontrer une normalisation de l'ADC après traitement ce qui est d'autant plus important qu'en accord avec la littérature nous n'avons pas trouvé de modification morphologique notable.

Ceci suggère des modifications micro-structurelles non visibles sur les séquences morphologiques pouvant être en lien avec différents mécanismes: entrée du VIH dans le SNC, dérégulation immunitaire ou dysfonction de la BHE (187). La réversibilité de l'augmentation de l'ADC peut être en lien avec des phénomènes comme un oedème vasogénique, une perte neuronale, de la gliose, une augmentation de l'eau libre...

On constate une baisse des marqueurs de l'inflammation dans le plasma après intensification particulièrement marquée chez les patients ayant une amélioration neurocognitive selon le GDS, mais avec une concentration constante de CXCL10 au sein du LCR probablement due à la persistance d'antigènes viraux aboutissant à une activation chronique des lymphocyte T CD8 (188). Ceci laisse supposer un rôle plus important de l'inflammation systémique dans la physiopathologie des HAND.

Les facteurs confondant ont été limités par une population homogène: infection VIH > 15 ans, nadir CD4 < 300/μL, charge virale indétectable pendant plus de 6 ans, et l'exclusion de patients présentant des comorbidités neurologiques ou psychiatriques. Nous avons respecté la recommandation d'évaluer au moins six domaines cognitifs avec une large batterie de test neuropsychologiques.

Initialement il n'y avait pas de corrélation entre le score CPE et les performances neurocognitives des patients. Ceci peut être dû à plusieurs facteurs: interruption de traitement, délai entre la primo-infection et la mise sous ARV (10), utilisation de traitement avec un score CPE plus élevé chez les patients ayant des troubles neurocognitifs.

L'étude comporte quelques limitations: petit nombre de patients, manque d'homogénéité dans les protocles d'IRM (les patients étant ambulatoires). De plus, il existe maintenant des séquences plus sophistiquées comme le tenseur de diffusion qui fournit des informations comme la fraction d'anisotropie mais non réalisées en contexte clinique (174, 189), la spectroscopie (190,191) et le 3D FLAIR pour les études volumétriques (192, 193).

## **[Conclusion:]**

L'étude Neuro+3 a permis de mettre en évidence une amélioration significative des troubles neurocognitifs liés au VIH après intensification du traitement antiretroviral.

Elle permet aussi de confirmer l'intérêt de la technique de diffusion pour étudier des atteintes neurologiques diffuses micro-structurelles liées au VIH (171, 185, 186, 189).

La mesure de l'ADC cérébral global présente l'avantage d'être simple, automatisable et repose sur une séquence rapide à acquérir et fréquemment utilisée rendant les comparaisons possibles avec les futures études.

# Bibliographie

- 1- Elizabeth Free and Theodore m.Brown. Michael S. Gottlieb and the Identification of AIDS. American Journal of Public Health June 2006
- 2- Jacques PEPIN. The origins of AIDS.
- 3- UNAIDS DATA 2018
- 4- Ledergerber et al. AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *Jama* 1999
- 5- Valcour et al. HIV, Aging and Cognition: Emerging Issues. *Top. Antivir. Med.* 2013
- 6- Heaton et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent anti retroviral therapy: Charter study. *Neurology* 2010
- 7- Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*, 2007
- 8- Cysique LA, Vaida F, Letendre S, et al. Dynamics of cognitive change in impaired HIV-positive patients initiating antiretroviral therapy. *Neurology*, 2009, 73: 342-348
- 9- Vassallo M, Durant J, Biscay V, et al. Can high central nervous system penetrating antiretroviral regimens protect against the onset of HIV-associated neurocognitive disorders? *AIDS*, 2014, 28(4) : 493-501
- 10- Eden A, Fuchs D, Hagberg L, et al. HIV-1 Viral Escape in Cerebrospinal Fluid of Subjects on Suppressive Antiretroviral Treatment. *JID*, Dec 2010. 202, 1819-25
- 11- Dahl V, Peterson J, Fuchs D, et al. Low levels of HIV-1 RNA detected in the cerebrospinal fluid after up to 10 years of suppressive therapy are associated with local immune activation. *AIDS*, Sep 2014. 28, 2251-58
- 12- Nightingale S, Geretti AM, Beloukas A, et al. Discordant CSF/plasma HIV-1 RNA in patients with unexplained low-level viraemia. *J Neurovirol*, Dec 2016. 22, 852-60
- 13- Kaplan JC et Delpech Marc. *Biologie moléculaire et médecine* 3<sup>e</sup> éd Flammarion 2007 815p
- 14- Fleury H.J.A. *Virologie Humaine*. 5<sup>e</sup> éd. Paris: Masson, 2009, 288 p
- 15- Fernandez TF, Saad JS. Role of the HIV-1 matrix protein in Gag intracellular trafficking and targeting to the plasma membrane for virus assembly. *Front Virol.* 2012;3:55.
- 16- Hill M, Tachedjian G, Mak J. The packaging and maturation of the HIV-1 Pol proteins. *Curr HIV Res.* 2005 Jan;3(1):73–85
- 17- Seelamgari A, Maddukuri A, Berro R, de la Fuente C, Kehn K, Deng L, et al. Role of viral regulatory and accessory proteins in HIV-1 replication. *Front Biosci J Virtual Libr.* 2004 Sep 1;9:2388–413
- 18- Liu M, Eiden MV. Role of Human Endogenous Retroviral Long Terminal Repeats (LTRs) in Maintaining the Integrity of the Human Germ Line. *Viruses.* 2011 Jun 21;3(6):901–5.
- 19- Weiss RA. HIV receptors and cellular tropism. *IUBMB Life.* 2002 May; 53(4D5):201–5
- 20- Cashin K, Roche M, Sterjovski J, Ellett A, Gray LR, Cunningham AL, et al. Alternative Coreceptor Requirements for Efficient CCR5 and CXCR4 Mediated HIV-1 Entry into Macrophages. *J Virol.* 2011 Oct; 85(20):10699–709.
- 21- Loftin LM, Kienzle M, Yi Y, Collman RG. R5X4 HIV-1 coreceptor use in primary target cells: implications for coreceptor entry blocking strategies. *J Transl Med.* 2011 Jan 27;9(Suppl 1):S3
- 22- Nielsen MH, Pedersen FS, Kjems J. Molecular strategies to inhibit HIV-1 replication. *Retrovirology.* 2005 Feb 16; 2:10
- 23- Saluzzo JDF. *La guerre contre les virus*. Paris: Plon, 2002. 286p
- 24- Gozlan J et Mackiewicz V. La protéine Vpr du VIH1 et le cycle cellulaire. *J. Libbey Eurotext* 2000 Feb Vol4 n°1.
- 25- Lekkerkerker AN, van Kooyk Y, Geijtenbeek TBH. Viral piracy: HIV-1 targets dendritic cells for transmission. *Curr HIV Res.* 2006 Apr; 4(2):169–76
- 26- Rozema W. ed. *Guide infection à VIH* 2001. Paris: Impac Médecin, 2000. 208p
- 27- Katlama C, Ghosn J. *VIH et sida : Prise en charge et suivi du patient*. 2<sup>e</sup> éd. Paris: Masson, 2008, 74-93.
- 28- Bélec L. *Transmission sexuelle de l'infection par le VIH*. Montrouge: J. Libbey Eurotext, 2007. 654p.
- 29- *Prise en charge des patients vivant avec le VIH (rapport 2018) disponible sur: <https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/#Recommandations>, consulté en mai 2019.*

- 30- Boily M, Baggarely RF, Wang L et al. Heterosexual risk of HIV-1 infection per sexual act: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Lancet Infect Dis*, Février 2009,9 (2) :29-118.
- 31- HIVbook 2015-2016 disponible sur <https://www.hivbook.com/wp-content/uploads/2016/04/hiv-2015-16-complete-1.pdf> consulté en mai 2019.
- 32- Tubiana R, Chenadec JL, Rouzioux C, Mandelbrot L, Hamrene K. Factors Associated with Mother-to-Child Transmission of HIV-1 Despite a Maternal Viral Load <500 Copies/mL at Delivery: A Case Control Study Nested in the French Perinatal Cohort (EPF-ANRS CO1). *Clin Infect Dis*. 2010 Feb 15;50(4):585–96.
- 33- Shingai M, Nishimura Y, Klein F, et al. Antibody-mediated immunotherapy of macaques chronically infected with SHIV suppresses viraemia. [En ligne]. *Nature*. 2013 Oct 30 ; advance online publication. Disponible sur : [http://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/full/nature12746.html?WT.mc\\_id=TWT\\_NatureMagazine](http://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/full/nature12746.html?WT.mc_id=TWT_NatureMagazine) (consulté en mai 2019).
- 34- Baum LL. Role of Humoral Immunity in Host Defense Against HIV. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2010 Feb. 7, 11–8.
- 35- Martinez V, Costagliola D, Bonduelle O et al. Combination of HIV-1 specific CD4 Th1 cell responses and IgG2 antibodies is the best predictor for persistence of long-term nonprogression. *J Infect Dis*. 2005 Jun 15;191(12):2053–63.
- 36- Rosenberg DE, Billingsley DJ, Caliendo DA, et al. Vigorous HIV-1-specific CD4+ T cell responses associated with control of viremia. *Science* 1997 Nov Vol 278 1447-50
- 37- Mollet L, Autran B. Lymphocytes T cytotoxiques spécifiques du virus de l'immunodéficience humaine. *Virologie*. 2001 Mar 2; 5(1):23–34.
- 38- Adler MW, Edwards SG, Miller RF. ABC of HIV and AIDS. Oxford : John Wiley & Sons, 2012.149p
- 39- Cohen MS, Gay CL, Busch MP. The Detection of Acute HIV Infection. *J Infect Dis*. 2010 Oct 15;202(S2):S270–S277.
- 40- Daar ES, Pilcher CD, Hecht FM. Clinical presentation and diagnosis of primary HIV-1 infection. *Curr Opin HIV AIDS*. 2008 Jan;3(1):10–5
- 41- Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS Lond Engl*. 2003 Sep 5;17(13):1871–9.
- 42- Connor RI, Ho DD. Human immunodeficiency virus type 1 variants with increased replicative capacity develop during the asymptomatic stage before disease progression. *J Virol*.1994 Jul 1;68(7):4400–8.
- 43- Van Dyk A. HIV/AIDS Care & Counselling, 4th edition. Cape Town: Pearson South Africa, 2008.540p.
- 44- Morgan D, Mahe C, Mayanja B. Progression to symptomatic disease in people infected with HIV-1 in rural Uganda: prospective cohort study Commentary: Virus, host, or environment? *BMJ*. 2002 Jan 26;324(7331):193–7
- 45- Benito N, Moreno A, Miro JM, Torres A. Pulmonary infections in HIV infected patients: an update in the 21st century. *Eur Respir J*. 2012 Mar 1;39(3):730–45.
- 46- Magne D, Angoulvant A, Botterel F. Réseau pneumocystose francilien : bilan de cinq années de surveillance (2003—2007). *J Mycol Med* 2009;19:290—3.
- 47- Adler D, Chenivresse C, Similowski T. Pneumocystose chez le patient immunosupprimé non VIH. *Rev Med Suisse* 2008;4:2525—30.
- 48- Denis B, Lortholary O. Infections fongiques pulmonaires chez les patients séropositifs pour le VIH. *Rev Mal Respir* 2013;30:682—95.
- 49- Mamoudou S, Bellaud G, Ana C. Co-infection pulmonaire par *Pneumocystis jirovecii* et *Pseudomonas aeruginosa* au cours du sida : à propos de deux cas. *Pan Afr Med J* 2015;21:95.
- 50- De Castro N, Scemla A, Gallien S. Pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* chez les patients infectés par le VIH. *Rev Mal Respir* 2012;29:793—802.
- 51- Huang L, Morris A, Limper AH, et al. An official ATS workshop summary: recent advances and future directions in *Pneumocystis pneumonia* (PCP). *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:655—64.
- 52- Lacombe K, Girard PM. A 2004 update on treatment and prophylaxis of opportunistic infections in the course of HIV disease. *Med Mal Inf* 2004;34:239—45.
- 53- Lacombe C, Lewin M, Monnier-Cholley L, et al. Imagerie des pathologies thoraciques chez le patient VIH au stade sida. *J Radiol* 2007;88:1145—54.
- 54- Kennedy CA, Goetz MB. Atypical roentgenographic manifestations of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Arch Intern Med* 1992;152:1390—8.
- 55- Martinez S, Sellam V, Marco S. Tuberculose—pneumocystose : une association à ne pas méconnaître. *Rev Mal Respir* 2011;28:92—6.
- 56- Sokulska M, Kicia M, Wesołowska M, Hendrich AB. *Pneumocystis jirovecii* from a commensal to pathogen: clinical and diagnostic review. *Parasitol Res* 2015;114:3577—85.

- 57- Kaouech E, Kallel K, Anane S, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: comparison between conventional PCR and staining techniques. *Pathol Biol* 2009;57:373—7.
- 58- Li W, Guo Y, Liu T, Ke Wang K, Kong J. Diagnosis of *Pneumocystis* pneumonia using serum (1-3)- $\beta$ -D-glucan: a bivariate meta-analysis and systematic review. *Thorac Dis* 2015;7: 2214—25.
- 59- Barbier F, Coquet I, Azoulay E. Acute respiratory failure in HIV-infected patients. *Réanimation* 2010;19:310—8.
- 60- Wang L, Liang H, Ye L, et al. Adjunctive corticosteroids for the treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with HIV: a meta-analysis. *Exp Ther Med* 2016;11:683—7.
- 61- Fillâtre P, Revest M, Belaz S, et al. Pneumocystose chez les patients immunodéprimés non infectés par le VIH. *Rev Med Int* 2015, <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2015.10.002>.
- 62- Morlat P. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH/recommandations du groupe d'experts; 2013. p. 253.
- 63- Deigendesch N, Schlüter D, Siebert E et al. *Nervenarzt* (2019). <https://doi.org/10.1007/s00115-019-0719-1>
- 64- Schroeder J, Donovan Post J, Oschatz E et al. Analysis of the utility of diffusion-weighted MRI and apparent diffusion coefficient values in distinguishing central nervous system toxoplasmosis from lymphoma. *Neuroradiology* 2006;48:715—20.
- 65- Barelo C, Catalaa I, Loubes-Lacroix F, et al. Apport de l'IRM de perfusion et de la spectroscopie dans le diagnostic de toxoplasmose cérébrale atypique. *J Neuroradiol* 2010;37:68—71.
- 66- Kwon-Chung KJ, Sorrell TC, Dromer F, Fung E, Levitz SM : Cryptococcosis: clinical and biological aspects. *Med Mycol* 2000 ; 38 : 205- 13 (suppl 1).
- 67- Sarosi GA : Cryptococcal pneumonia. *Respir Infect* 1997 ; 12 : 50-53.
- 68- Charlier C, Chrétien F, Lortholary O. Cryptococcus neoformans change de capsule après la traversée de la barrière hématoencéphalique. *Med Sci* 2005;21:685—7.
- 69- Frencha N, Gray K, Watera C, et al. Cryptococcal infection in a cohort of HIV-1-infected Ugandan adults. *AIDS* 2002;16:1031—8.
- 70- Kilani B, Ammari L, Marrakchi C, et al. Retrospective study of neuromeningeal cryptococcosis in aids patients in La Rabta hospital in Tunis (Tunisia). *J Mycol Med* 2005;15:114—5.
- 71- Bamba S, Barro-Traoré F, Sawadogo E, et al. Étude rétrospective des cas de cryptococcose neuroméningée au centre hospitalier universitaire de Bobo Dioulasso depuis l'accessibilité aux antirétroviraux au Burkina Faso. *J Mycol Med* 2012;22:30—4.
- 72- Lortholary O, Nunez H, Brauner NW, et al. Pulmonary cryptococcosis. *Semin Resp Crit Care Med* 2004;25:145—57.
- 73- Neuville S, Dromer F, Chrétien F. Physiopathologie des méningo-encéphalites dues à *Cryptococcus neoformans*. *Ann Med Interne* 2002;153:323—8.
- 74- Kaouech E, Kallel K, Belhadj S, et al. Vingt-deux cas de cryptococcose neuroméningée en Tunisie. *Med Mal Inf* 2009;39: 914—9.
- 75- Dromer F et Lortholary O. Cryptococcose. In: EMC Maladies infectieuses; 2003 [8-613-A-10, 10].
- 76- Kadjoa K, Ouattara O, Adoubrynb K et al. Aspects actuels de la cryptococcose neuroméningée chez des sujets adultes infectés par le VIH dans le service de médecine interne du CHU de Treichville d'Abidjan (Côte d'Ivoire). *J Mycol Med* 2011;21:6—9.
- 77- Millogo A, Ki-Zerbo GA, Andonaba JB, et al. Cryptococcal meningitis in HIV-infected patients at Bobo-Dioulasso hospital (Burkina Faso). *Bull Soc Pathol Exot* 2004;97:119—21.
- 78- Awasthi M, et al. Cerebral cryptococcosis : Atypical appearances on CT. *Br J Radiol* 2001;74:83-5.
- 79- Miskiel KA, et al. The spectrum of MRI findings in CNS cryptococcosis in AIDS. *Clin Radiol* 1996;51:842- 50.
- 80- Smith AB, Rushing EJ, Smirniotopoulos JG. From the archives of the AFIP : Lesions of the pineal region : Radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2010;30: 2001-20.
- 81- Mbuagbaw J, Bihilong M, Alfred KN. Cryptococcal meningitis and HIV in the internal medicine service at the yaoundé university teaching hospital, Cameroon. *AJNS* 2006;25:13—20.
- 82- Gasnault J, Taoufik Y. Données récentes sur la leuco-encéphalopathie multifocale progressive. *Rev Neurol* 2006;162(1):43—5.
- 83- Sarrazin JL, Soulié D, Derosier C, Lescop J, Schill H, Cordoliani YS. MRI aspects of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neuroradiol* 1995;22(3):172—9.
- 84- Weiss N, Miller F, Cazaubon S, Couraud PO. Biologie de la barrière hématoencéphalique : Partie I. *Revue neurologique*. Elsevier Masson. 2009 Nov ; 165/11 : 863-74
- 85- Liu NQ, Lossinsky AS, Popik W, et al Human immunodeficiency virus type 1 enters brain microvascular endothelia by macropinocytosis dependent on lipid rafts and the mitogen-activated protein kinase signaling pathway. *J Virol* 2002 Jul 76(13):6689–700

- 86- Davis LE, Hjelle BL, Miller VE, et al. Early viral brain invasion in iatrogenic human immunodeficiency virus infection. *Neurology* 1992 Sep 42 (9):1736-9.
- 87- Bomsel M. Transcytosis of infectious human immunodeficiency virus across a tight human epithelial cell line barrier. *Nature Med.* 1997 Jan ; 3, 42–7.
- 88- Banks WA et al. Transport of human immunodeficiency virus type 1 pseudoviruses across the blood–brain barrier: role of envelope proteins and adsorptive endocytosis. *J. Virol.* 2001 May ; 75, 4681–91.
- 89- Argyris EG et al. Human immunodeficiency virus type 1 enters primary human brain microvascular endothelial cells by a mechanism involving cell surface proteoglycans independent of lipid rafts. *J. Virol.* 2003 Nov ; 77, 12140–51.
- 90- Bobardt MD et al. Contribution of proteoglycans to human immunodeficiency virus type 1 brain invasion. *J. Virol.* 2004 Jun ; 78, 6567–84.
- 91- Edinger AL et al. CD4-independent, CCR5-dependent infection of brain capillary endothelial cells by a neurovirulent simian immunodeficiency virus strain. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1997 Dec 23 ; 94, 14742–7.
- 92- Ulvestad E et al. Human microglial cells have phenotypic and functional characteristics in common with both macrophages and dendritic antigen-presenting cells. *J. Leukoc. Biol.* 1994 Dec ;56, 732–40.
- 93- Legendre P, et Le Corronc H cellules microgliales et développement du système nerveux central chez l'embryon. *Med Sci* 2014 Feb. Vol30, n°2 ; 147-52
- 94- Ulvestad E, Williams K, Mork S et al. Phenotypic differences between human monocytes/macrophages and microglial cells studied *in situ* and *in vitro*. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1994 Sep 53, 492–501.
- 95- Wiley CA, Schrier RD, Nelson JA, et al. Cellular localization of human immunodeficiency virus infection within the brains of acquired immune deficiency syndrome patients. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1986 Sep ; 83, 7089–93.
- 96- Sharer LR. et al. Pathologic features of AIDS encephalopathy in children: evidence for LAV/HTLV-III infection of brain. *Hum. Pathol.* 1986 Mars, 17, 271–84.
- 97- Sharer LR, Cho ES, Epstein, LG. Multinucleated giant cells and HTLV-III in AIDS encephalopathy. *Hum. Pathol.* 1985 Aug 16, 760.
- 98- Takahashi K et al. Localization of HIV-1 in human brain using polymerase chain reaction/in situ hybridization and immunocytochemistry. *Ann. Neurol.* 39, 1996 Jun ; 39 705–11.
- 99- Adle-Biassette, H., Levy Y, Colombel M et al. Neuronal apoptosis in HIV infection in adults. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 1995 Jun ; 21, 218–27.
- 100- Gelbard HA, James HJ, Sharer LR. et al. Apoptotic neurons in brains from paediatric patients with HIV-1 encephalitis and progressive encephalopathy. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 1995 Jun 21, 208–17.
- 101- Petit CK. et Roberts B. Evidence of apoptotic cell death in HIV encephalitis. *Am. J. Pathol.* 1995 May ; 146, 1121–30.
- 102- An SF, Groves M, Gray F et Scaravilli F. Early entry and widespread cellular involvement of HIV-1 DNA in brains of HIV-1 positive asymptomatic individuals. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1999 Nov ; 58, 1156–62.
- 103- Shapshak, P. et al. Independent evolution of HIV type 1 in different brain regions. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 15, 811–820 (1999).
- 104- Peters PJ, Bhattacharya J, Hibbits S. et al. Biological analysis of human immunodeficiency virus type 1 R5 envelopes amplified from brain and lymph node tissues of AIDS patients with neuropathology reveals two distinct tropism phenotypes and identifies envelopes in the brain that confer an enhanced tropism and fusogenicity for macrophages. *J. Virol.* 2004 Jul ;78, 6915–26.
- 105- Sheng M, Hoogenraad CC. The postsynaptic architecture of excitatory synapses: a more quantitative view. *Annu Rev Biochem* 2007 76:823–47
- 106- Kathryn A. Lindl, David R. et al. HIV-Associated Neurocognitive Disorder: Pathogenesis and Therapeutic Opportunities. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2010 Sep ; 5(3) 294-309
- 107- McArthur JC, Haughey N, Gartner S, et al. Human immunodeficiency virus-associated dementia: an evolving disease. *J Neurovirol* 2003 Apr ; 9 (2) 205-21
- 108- Martin J, LaBranche CC. et González-Scarano F. Differential CD4/CCR5 utilization, gp120 conformation, and neutralization sensitivity between envelopes from a microglia-adapted human immunodeficiency virus type 1 and its parental isolate. *J. Virol.* 2001 Apr ; 75, 3568–80.
- 109- Meucci O, Alessandro F, Simen A et al. Chemokines regulate hippocampal neuronal signaling and gp120 neurotoxicity. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1998 Nov 24 ; 95, 14500–505.
- 110- Zheng J, Thylin MR, Ghorpade A et al. Intracellular CXCR4 signaling, neuronal apoptosis and neuropathogenic mechanisms of HIV-1- associated dementia. *J. Neuroimmunol.* 1999 Aug 3 ; 98, 185–200.

- 111- Kaul M et Lipton SA. Chemokines and activated macrophages in HIV gp120-induced neuronal apoptosis. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1999 Jul 6 ; 96, 8212–16.
- 112- Hesselgesser J, Taub D, Baskar P. et al. Neuronal apoptosis induced by HIV-1 gp120 and the chemokine SDF-1 $\alpha$  is mediated by the chemokine receptor CXCR4. *Curr. Biol*. 1998 May 8, 595–8 .
- 113- Ohagen A, Sajal G, He J. et al. Apoptosis induced by infection of primary brain cultures with diverse human immunodeficiency virus type 1 isolates: evidence for a role of the envelope. *J. Virol*. 1999 Feb ; 73, 897–906.
- 114- Barks JD, Liu XH, Sun R et Silverstein FS. gp120, a human immunodeficiency virus-1 coat protein, augments excitotoxic hippocampal injury in perinatal rats. *Neuroscience* 1997 Jan ;76, 397–409.
- 115- Xin KQ, Hamajima K, Hattori S et al. Evidence of HIV type 1 glycoprotein 120 binding to recombinant N-methyl-D-aspartate receptor subunits expressed in a baculovirus system. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 1999 15, 1461–7.
- 116- Corasaniti MT, Strongoli MC, Piccirilli S et al. Apoptosis induced by gp120 in the neocortex of rat involves enhanced expression of cyclooxygenase type 2 and is prevented by NMDA receptor antagonists and by the 21-aminosteroid U-74389G. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2000 Jun 274, 664–9.
- 117- Meucci O et Miller RJ. gp120-induced neurotoxicity in hippocampal pyramidal neuron cultures: protective action of TGF- $\beta$ 1. *J. Neurosci*. 1996 Jul ; 16, 4080–8.
- 118- Bezzi P, Domercq M, Brambilla L et al. CXCR4-activated astrocyte glutamate release via TNF $\alpha$ : amplification by microglia triggers neurotoxicity. *Nature Neurosci*. 2001 Jul ; 4, 702–10.
- 119- Garden GA, Budd SL, Tsai E et al. Caspase cascades in human immunodeficiency virus-associated neurodegeneration. *J. Neurosci*. 2002 May, 22, 4015–24.
- 120- Xiao H, Neuveut C, Tiffany HL, et al. Selective CXCR4 antagonism by Tat : implications for in vivo expansion of coreceptor use by HIV-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 Oct ; 97, 11466-71.
- 121- Frankel AD et Pabo CO. Cellular uptake of the tat protein from human immunodeficiency virus. *Cell* 1988 Dec; 55, 1189-93.
- 122- Tryoen-Tóth P, Chasserot-Golaz S, Tu A, et al. HIV-1 Tat protein inhibits neurosecretion by binding to phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate. *J Cell Sci* 2013 ; 126, 454-63.
- 123- Rayne F, Debaisieux S, Yezid H, et al. Phosphatidylinositol-(4,5)-bisphosphate enables efficient secretion of HIV-1 Tat by infected T-cells. *EMBO J* 2010 Mar; 29, 1348-62.
- 124- Andras IE, Pu H, Deli MA et al. HIV-1 Tat protein alters tight junction protein expression and distribution in cultured brain endothelial cells. *J. Neurosci. Res*. 2003 Oct 74, 255–65.
- 125- McManus CM, Weidenheim K, Woodman SE et al. Chemokine and chemokine-receptor expression in human glial elements: induction by the HIV protein, Tat, and chemokine autoregulation. *Am. J. Pathol*. 2000 Apr. 156, 1441–53.
- 126- Park IW, Wang JF et Groopman JE. HIV-1 Tat promotes monocyte chemoattractant protein-1 secretion followed by transmigration of monocytes. *Blood* 2001 Jan. 97, 352–58.
- 127- Song L, Nath A, Geiger JD, et al. Human immunodeficiency virus type 1 Tat protein directly activates neuronal N-methyl-D-aspartate receptors at an allosteric zinc-sensitive site. *J. Neurovirol*. 2003. 9, 399–403.
- 128- Levy DN, Refaeli Y, Weiner, DB. Extracellular Vpr protein increases cellular permissiveness to human immunodeficiency virus replication and reactivates virus from latency. *J. Virol*. 1995 Feb. 69, 1243–52.
- 129- Patel CA, Mukhtar M, Harley S, et al. Lentiviral expression of HIV-1 Vpr induces apoptosis in human neurons. *J. Neurovirol*. 2002 Apr. 8, 86–99.
- 130- Patel CA, Mukhtar M et Pomerantz RJ. Human immunodeficiency virus type 1 Vpr induces apoptosis in human neuronal cells. *J. Virol*. 2000 Oct. 74, 9717–26.
- 131- Samson M, Aubry F et Parmentier M. Que sont les chimiokines ? *med sci* 1999. 15 966-73
- 132- Lavi E, Kolson DL, Ulrich AM, et al. Chemokine receptors in the human brain and their relationship to HIV infection. *J. Neurovirol*. 1998 Jun. 4, 301–11.
- 133- Schmidtmayerova H, Nottet HS, Nuovo G et al. Human immunodeficiency virus type 1 infection alters chemokine  $\beta$  peptide expression in human monocytes: implications for recruitment of leukocytes into brain and lymph nodes. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1996 Jan. 93, 700–4.
- 134- Westmoreland SV, Rottman JB, Williams KC, et al. Chemokine receptor expression on resident and inflammatory cells in the brain of macaques with simian immunodeficiency virus encephalitis. *Am. J. Pathol*. 1998 Mar. 152, 659–65.
- 135- Lazarini F, Casanova P, Tham TN et al. Differential signalling of the chemokine receptor CXCR4 by stromal cell-derived factor 1 and the HIV glycoprotein in rat neurons and astrocytes. *Eur. J. Neurosci*. 2000 Jan. 12, 117–125.

- 136- Gegelashvili G et Schousboe A. High affinity glutamate trans- porters: regulation of expression and activity. *Mol Pharmacol* 1997 Jul. 52:6–15
- 137- Kanai Y. Family of neutral and acidic amino acid transporters: molecular biology, physiology and medical implications. *Curr Opin Cell Biol* 1997 Aug 9:565–72.
- 138- Vandenberg RJ. Molecular pharmacology and physiology of glutamate transporters in the central nervous system. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998 jun. 25, 393–400.
- 139- Kaul M, Garden GA, Lipton SA (2001) Pathways to neuronal injury and apoptosis in HIV-associated dementia. *Nature* 2001 Apr. 410, 988-94
- 140- Antinori A, Arendt G, Becker JT et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007 Oct. 69, 1789-99
- 141- Letendre SL, FitzSimons C, Ellis RJ, et al. Correlates of CSF Viral Loads in 1 221 volunteers of the CHARTER cohort. (2010).
- 142- Albert SM, Weber C, Todak G et al. An observed performance test of medication management ability in HIV: relation to neuropsychological status and adherence outcomes. *AIDS Behav* 1999 Jun; 3, 121–8.
- 143- Berger JR et Brew B. An international screening tool for HIV dementia. *AIDS* 2005 Dec. 19, 2165–6.
- 144- Farinpour R, Miller EN, Satz P et al. Psychosocial risk factors of HIV morbidity and mortality: findings from the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *J Clin Exp Neuropsychol* 2003 Aug. 25, 654–70.
- 145- Garvey LJ, Yerrakalva D, Winston A. Do cerebral function test results correlate when measured by a computerized battery test and a memory questionnaire in HIV-1 infected subjects? *J Int AIDS Soc* 2008 Nov; 11 (suppl1), 301.
- 146- Garvey LJ, Yerrakalva D, Winston A. Correlations between computerized battery testing and a memory questionnaire for identification of neurocognitive impairment in HIV type 1–infected subjects on stable antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009 Aug. 25, 765–9.
- 147- Tozzi V, Balestra P, Bellagamba R, et al. Persistence of neuro- psychologic deficits despite long-term highly active antiretroviral therapy in patients with HIV-related neurocognitive impairment: prevalence and risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007 Jun. 45, 174–82.
- 148- Letendre SL, Marquie-Beck J, Capparelli E, et al. for the CHARTER group. Validation of the CNS Penetration-Effectiveness Rank for Quantifying Antiretroviral Penetration Into the Central Nervous System. *Arch Neurol*, Jan 2008. 65, 65-70
- 149- Cusini A, Vernazza PL, Yerly S, et al. the Swiss HIV Cohort Study. Higher CNS Penetration-Effectiveness of Long-term Combination Antiretroviral Therapy Is Associated With Better HIV-1 Viral Suppression in Cerebrospinal Fluid. *J AIDS*, Jan 2013, 62, 28-35
- 150- Canestri A, Lescure FX, Jaureguiberry S, et al. Discordance Between Cerebral Spinal Fluid and Plasma HIV Replication in Patients with Neurological Symptoms Who Are Receiving Suppressive Antiretroviral Therapy. *CID*, Mar 2010. 50, 773-78
- 151- Peluso MJ, Ferretti F, Peterson J, et al. Cerebrospinal Fluid HIV Escape Associated with Progressive Neurologic Dysfunction in Patients on Antiretroviral Therapy with Well-Controlled Plasma Viral Load. *AIDS*, Sep 2012. 26, 1765-74
- 152- Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system a technical review. *NMR Biomed*. Nov 2002. 15, 435-55
- 153- Stejskal E, Tanner J. Spin diffusion measurements: spin echos in the presence of time-dependent field gradient. *J Chem Phys* 1965. 42,288–92
- 154- Everall IP, Chong WK, Wilkinson ID et al. Correlation of MRI and neuropathology in AIDS. *Neurol Neurosurg Psychvhiatry* Jan 1997. 62, 92-5
- 155- Post MJ, Berger JR, Quencer RM. Asymptomatic and neurologically symptomatic HIV-seropositive individuals: prospective evaluation with cranial MR imaging. *Radiology* Jan 1991. 178.
- 156- Nishijima T, Gatanaga H, Teruya K et al Brain Magnetic Resonance Imaging Screening Is Not Useful for HIV-1-Infected Patients Without Neurological Symptoms. *AIDS Res Hum Retroviruses*. Oct 2014. 30, 970-4
- 157- Sanford R, Fellow LK, Ances BM et al. Association of Brain Structure Changes and Cognitive Function With Combination Antiretroviral Therapy in HIV-Positive Individuals. *JAMA Neurol*. Jan 2018. 75, 72-9
- 158- Sanford R, Ances BM, Meyerhoff DJ et al Longitudinal Trajectories of Brain Volume and Cortical Thickness in Treated and Untreated Primary Human Immunodeficiency Virus Infection. *Clin Infect Dis*. Nov 2018. 13, 1697-1704

- 159- Underwood J, Cole JH, Caan M et al. Gray and White Matter Abnormalities in Treated Human Immunodeficiency Virus Disease and Their Relationship to Cognitive Function. *Vlin Infect Dis.* Aug 2017. 65, 422-32
- 160- Lentz MR, Kim WK, Kim H et al. Alterations in brain metabolism during the first year of HIV infection. *J Neurovirol.* Jun 2011. 17, 220–9
- 161- Valcour V, Chalermchai T, Sailasuta N et al. Central nervous system viral invasion and inflammation during acute HIV infection. *J infect Dis.* Jul 2012. 206, 275–282.
- 162- Sailasuta N, Ross W, Ananworanich J et al. Change in brain magnetic resonance spectroscopy after treatment during acute HIV infection. *PloS one.* Nov 2012. 7.
- 163- Iannucci G, Rovaris M, Giacomotti L et al. Correlation of multiple sclerosis measures derived from T2-weighted, T1-weighted, magnetization transfer, and diffusion tensor MR imaging. *AJNR.* Sep 2001. 22, 1462–7.
- 164- Harezlak J, Buchthal S, Taylor M, et al. Persistence of HIV-associated cognitive impairment, inflammation, and neuronal injury in era of highly active antiretroviral treatment. *AIDS.* Mar 2011. 25, 625–33.
- 165- Cardenas VA, Meyerhoff DJ, Studholme C, et al. Evidence for ongoing brain injury in human immunodeficiency virus-positive patients treated with antiretroviral therapy. *J Neurovirology.* Jul 2009. 15, 324– 33.
- 166- Mohamed MA, Barker PB, Skolasky RL, et al. Brain metabolism and cognitive impairment in HIV infection: a 3-T magnetic resonance spectroscopy study. *Magnetic resonance imaging.* Nov 2010. 28, 1251–7.
- 167- Yiannoutsos CT, Nakas CT, Navia BA. Assessing multiple-group diagnostic problems with multi-dimensional receiver operating characteristic surfaces: application to proton MR Spectroscopy (MRS) in HIV-related neurological injury. *NeuroImage.* Mar 2008;. 40, 248–55
- 168- Chang L, Ernst T, Leonido-Yee M et al. Highly active antiretroviral therapy reverses brain metabolite abnormalities in mild HIV dementia. *Neurology.* Sep 1999. 53, 782–9.
- 169- Tarasow E, Wiercinska-Drapalo A, Jaroszewicz J et al. Antiretroviral therapy and its influence on the stage of brain damage in patients with HIV - 1H MRS evaluation. *Med Sci Monit.* Jun 2004; 10 :101–6.
- 170- Ernst T, Jiang CS, Nakama H et al. Lower brain glutamate is associated with cognitive deficits in HIV patients: a new mechanism for HIV-associated neurocognitive disorder. *J Magn Reson Imaging.* Nov 2010. 32, 1045–53.
- 171- Zhu T, Zhong J, Hu R et al. Patterns of white matter injury in HIV infection after partial immune reconstitution: a DTI tract-based spatial statistics study. *J Neurovirology.* Feb 2013. 19, 10–23.
- 172- Stubbe-Drger B, Deppe M, Mohammadi S et al. Early microstructural white matter changes in patients with HIV: a diffusion tensor imaging study. *BMC neurology.* May 2012. 12:23
- 173- Du H, Wu Y, Ochs R, Edelman RR et al. A comparative evaluation of quantitative neuroimaging measurements of brain status in HIV infection. *Psychiatry Res.* Jul 2012. 203, 95–9.
- 174- Strain JF, Burdo TH, Song SK et al. Diffusion Basis Spectrum Imaging Detects Ongoing Brain Inflammation in Virologically Well Controlled HIV+ Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* Dec 2017. 76, 423-30
- 175- Hammond ER, Crum RM, Treisman GJ, et al. for the CHARTER group. The CerebrospinalFluid HIV Risk Score for Assessing Central Nervous System Activity in Persons With HIV. *Am J Epidemiol.* Aug 2014, 180, 297-307
- 176- Gates TM, Cysique LA. The Chronicity of HIV Infection Should Drive the Research Strategy of NeuroHIV Treatment Studies: A Critical Review. *CNS Drugs.* Jan 2016. 30, 53-69
- 177- Fabbiani M, Grima P, Milanini B et al. Antiretroviral neuropenetration scores better correlate with cognitive performance of HIV-infected patients after accounting for drug susceptibility. *Antivir Ther.* 2015. 20, 441-7
- 178- Beckmann YY, Gelal F, Eren S et al. Diagnostics to look beyond the normal appearing brain tissue (NABT)? A neuroimaging study of patients with primary headache and NABT using magnetization transfer imaging and diffusion magnetic resonance. *Clin Neuroradiol.* Dec 2013. 23, 277-83
- 179- Alis D, Alis C, Tutuncu M et al. Apparent diffusion coefficient characteristics of parenchymal neuro-Behcet's disease. *Int J Rheum Dis.* Mars 2019.
- 180- Watanabe M, Sakai O, Ozonoff A et al. Age-related apparent diffusion coefficient changes in the normal brain. *Radiology.* Feb 2013. 266, 572-82
- 181- Grant I, Franklin DR, Deutsch R et al. for the CHARTER Group. Asymptomatic HIV-associated neurocognitive impairment increases risk for symptomatic decline. *Neurology.* Jun 2014. 82, 2055-62

- 182- Gott C, Gates T, Dermody N, Brew BJ, Cysique LA. Cognitive change trajectories in virally suppressed HIV1-infected individuals indicate high prevalence of disease activity. *PlosOne*. 2017. 12.
- 183- Ellis RJ, Letendre S, Vaida F, et al. Randomized Trial of Central Nervous System-Targeted Antiretrovirals for HIV-Associated Neurocognitive Disorder. *Clin Infect Dis*. Apr 2014, 58, 1015-22
- 184- Gates TM, Cysique LA, Siefried KJ et al. Maraviroc-intensified combined antiretroviral therapy improves cognition in virally suppressed HIV-associated neurocognitive disorder. *AIDS*, Feb 2016. 30, 591-600
- 185- Ragin AB, Pippa S, Cohen AC et al. Whole brain DTI in HIV-Associated Cognitive impairment. *AJNR*. Feb 2004. 25, 195-200
- 186- Tate DF, Sampat M, Harelzak et al. Regional areas and widths of the midsagittal corpus callosum among HIV-infected patients on stable antiretroviral therapies. *Neurovirol Aug* 2011. 17, 368-79
- 187- Cysique LA. Should longitudinal multisite studies become the new standard for investigating neurocognitive functions in HIV infection? *Clin infect Dis*. Feb 2015. 60, 481-2
- 188- Schrier RD, Hong S, Crescini M, et al. for the HNRP Group. Cerebrospinal Fluid (CSF) CD8+ T-Cells That Express Interferon-Gamma Contribute to HIV Associated Neurocognitive Disorders (HAND). *PlosOne*. Feb 2015. 10: e0116526
- 189- Cysique LA, Soares JR, Geng G. White matter measures are near normal in controlled HIV infection except in those with cognitive impairment and longer HIV duration. *Neurovirol Aug* 2017. 23, 539-47
- 190- Wand L, Shi DP, Han X et al. Magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of cognitive impairment in AIDS patients. *Chin Med J May* 2011. 124, 1342-5
- 191- Sailasuta N, Ananworanich J, Lerdlum S. Neuronal-Glia Markers by Magnetic Resonance Spectroscopy in HIV Before and After Combination Antiretroviral Therapy. *J Acquire Immune Defic syndr*. Jan 2016. 71, 24-30
- 192- Hua X, Boyle CP, Harelzak J et al. Disrupted cerebral metabolite levels and lower nadir CD4 + counts are linked to brain volume deficits in 210 HIV-infected patients on stable treatment. *Neuroimage clin Aug* 2013. 3, 132-42
- 193- Cohen RA, Harelzak J, Gongvatan A et al. Cerebral metabolite abnormalities in human immunodeficiency virus are associated with cortical and subcortical volumes. *J Neurovirol Nov* 2010. 16, 435-44

# Table des matières

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>9</b>
<b>[LE VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE]</b> .....	<b>11</b>
<b>[STRUCTURE DU VIRUS]</b> .....	<b>11</b>
MORPHOLOGIE : .....	11
GENOME VIRAL : .....	11
<b>[CYCLE DE REPLICATION DU VIH]</b> .....	<b>13</b>
PREMIERE ETAPE : PENETRATION DU VIRUS DANS LA CELLULE : .....	13
DEUXIEME ETAPE : INTEGRATION DU VIRUS .....	14
TROISIEME ETAPE : PRODUCTION ARNM VIRAL .....	15
QUATRIEME ETAPE : CONSTITUTION DES VIRUS .....	15
<b>[INFECTION PAR LE VIH]</b> .....	<b>18</b>
LES CELLULES CIBLES : .....	18
TRANSMISSION DU VIH : .....	18
PRIMO-INFECTION : .....	19
PHASE ASYMPTOMATIQUE : .....	20
PHASE SYMPTOMATIQUE MINEURE : .....	20
PHASE SIDA: .....	21
<b>[NEUROPATHOGENESE]</b> .....	<b>24</b>
INFECTION DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL PAR LE VIH: .....	24
HIV ET CELLULES DU SNC : .....	26
COMPARTIMENTALISATION : .....	27
MECANISMES DE NEURODEGENERESCENCE : .....	28
<b>[PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES PATIENTS VIH]</b> .....	<b>32</b>
LES DIFFERENTES CLASSES D'ANTIRETROVIRAUX:.....	32
OBJECTIFS DU TRAITEMENT: .....	34
INSTAURATION DU TRAITEMENT : .....	35
<b>[DIAGNOSTIC DES TROUBLES NEUROCOGNITIFS LIES AU VIH]</b> .....	<b>35</b>
CLASSIFICATION DE FRASCATI:.....	35
LES TESTS NEUROCOGNITIFS : .....	36
DECLIN FONCTIONNEL : .....	37
FACTEURS CONFONDANTS : .....	37
<b>[TRAITEMENT DU VIH ET SYSTEME NERVEUX CENTRAL]</b> .....	<b>38</b>
<b>[IRM DE DIFFUSION]</b> .....	<b>39</b>
<b>[BASES PHYSICO-CHIMIQUES DE LA DIFFUSION :]</b> .....	<b>39</b>
<b>[LA DIFFUSION EN IRM]</b> .....	<b>40</b>
<b>[IRM ET TROUBLES NEUROCOGNITIFS ASSOCIES AU VIH :]</b> .....	<b>41</b>
ANALYSE MORPHOLOGIQUE:.....	41
SPECTRO-IRM:.....	42
DIFFUSION:.....	42
<b>[PRESENTATION DE L'ETUDE]</b> .....	<b>44</b>

<b>[INTRODUCTION ET PROBLEMATIQUE:]</b> .....	<b>44</b>
<b>[PATIENTS ET METHODE:]</b> .....	<b>45</b>
INCLUSION:.....	45
INTENSIFICATION DE LA TRITHERAPIE :	46
SUIVI CLINICO-BIOLOGIQUE :	46
SUIVI EN IMAGERIE :	46
ANALYSE STATISTIQUE :	47
<b>[RESULTATS:]</b> .....	<b>47</b>
CARACTERISTIQUES INITIALES:.....	47
EVOLUTION CLINIQUE ET BIOLOGIQUE :	50
EVOLUTION EN IMAGERIE :	51
[DISCUSSION:].....	52
<b>[CONCLUSION:]</b> .....	<b>54</b>
<b><u>BIBLIOGRAPHIE</u></b> .....	<b>55</b>
<b><u>TABLE DES MATIERES</u></b> .....	<b>63</b>
<b><u>RESUME</u></b> .....	<b>67</b>





## Résumé

# **Imagerie fonctionnelle et troubles cognitifs du VIH : Evolution après intensification du traitement antirétroviral**

### Introduction:

En 2018, 36,9 millions de personnes vivent avec le VIH. Entre 50 et 70% des patients vont développer des troubles cognitifs associés au VIH (HAND). Nous avons décidé d'étudier l'évolution des fonctions cognitives après intensification du traitement ainsi que la corrélation entre l'imagerie et la gravité de l'atteinte au moment de l'inclusion puis d'évaluer l'évolution de l'imagerie selon l'évolution clinique, après intensification du traitement anti-rétroviral.

### Patients et méthode:

Nous avons inclus 31 patients âgés de 18 à 65 ans, infectés par le VIH et bien contrôlés sur le plan virologique. Les patients ont bénéficié d'une intensification « neurologique » (augmentation du score CPE) de leur traitement et d'un suivi régulier pendant 4 ans. Cliniquement les patients étaient évalués à S48 ET S96 grâce à l'échelle de Frascati et au GDS. Radiologiquement, les patients devaient passer une IRM au moment de l'inclusion et à S96. Avec le logiciel OLEA nous avons calculé l'ADC cérébral global au moment de l'inclusion et à S96. Nous avons ensuite comparé le delta ADC entre les patients améliorés et non améliorés.

### Résultats:

Le score CPE a pu être amélioré de 6 [4-7] à 10 [9-11] après intensification. Le GDS a décliné de 1.4 [0.8-2.2] à 1.0 [0.6-2.0] ( $p=0.009$ ) et la classification de Frascati a été améliorée passant de 2HAD/22TNL/7ANI à 1HAD/8TNL/17ANI et 5 patients sans altérations neurocognitives ( $p=0,001$ ). Les patients ont été séparés en groupe de patients améliorés et non améliorés. Il existe une baisse significative de l'ADC global ( $p=0,041$ ) chez l'ensemble des patients. Bien que non statistiquement significatif on pouvait observer une relation entre l'ADC global initial et la sévérité de l'atteinte initiale: plus l'atteinte était sévère plus l'ADC était élevé. Les patients améliorés présentaient une baisse significative de l'ADC avec un ADC initial de  $891,2\pm 65,8$  et un ADC contrôle de  $846,4\pm 65,9$  ( $p=0,031$ ) et les patients non améliorés n'avaient pas de modification significative de leur ADC avec un ADC initial de  $862,3\pm 67,2$  et un ADC contrôle de  $842,8\pm 64,7$  ( $p=0,31$ ).

### Discussion:

Comme dans d'autres études nous avons trouvé une association entre sévérité des HAND et l'ADC. Pour la première fois, nous avons démontré une normalisation de l'ADC cérébral global chez les patients dont les troubles cognitifs ont été améliorés cliniquement, confortant les résultats cliniques de l'étude Neuro3+. Suggérant que les mécanismes physiopathologiques des HAND sont réversibles. Ces résultats confortent également l'utilisation de la diffusion dans l'étude, l'évaluation et le suivi des HAND.

### Conclusion:

Notre étude a permis de mettre en évidence une amélioration de l'ADC cérébral global après intensification à visée neurologique du traitement anti-rétroviral.

### **Mots clés :**

Virus de immunodéficience humaine (VIH), Imagerie par résonance magnétique (IRM), troubles neurocognitifs associés au VIH (HAND), séquence ADC (Coefficient Apparent de Diffusion).

**Université Paris Descartes  
Faculté de Médecine Paris Descartes  
15, rue de l'Ecole de Médecine  
75270 Paris cedex 06**