

Encéphalite HIV, syndrome parkinsonien et mort subite

Marc Puztaszeri^a, Oliver Gugerli^b, Jean-Daniel Baumgartner^b, Claudia Descombes^a, Johannes A. Lobrinus^a

^a Institut Universitaire de Pathologie, CHUV, Lausanne

^b Service de Médecine Interne, Hôpital de Zone, Morges

Description du cas

Il s'agit d'un patient de 52 ans connu pour un éthylo-tabagisme chronique et une bronchopneumopathie chronique obstructive. Il est hospitalisé à 2 reprises en mars 2003 pour des troubles de la marche et des tremblements ayant débuté un mois auparavant. Aucune étiologie n'avait pu être mise en évidence lors de la première hospitalisation (une origine toxique avait été suspectée, le patient étant sous traitement neuroleptique de Nozinan, stoppé environ 1 semaine après l'apparition des symptômes). Entre les 2 semaines séparant ces hospitalisations, le patient note une aggravation des tremblements essentiellement des membres supérieurs, ainsi qu'une régression des troubles de la marche. Il n'y a pas de notion de perte de force ou de paresthésies. Le status neurologique montre un patient orienté dans l'espace mais désorienté dans le temps, un syndrome extrapyramidal à prédominance gauche avec des tremblements, une rigidité avec roue dentée ainsi que des mouvements oculaires atypiques. L'examen des nerfs crâniens est en ordre et il n'y a pas de signes méningés. Le tonus est conservé et le signe de Babinski est négatif. Les réflexes ostéo-tendineux sont hypervifs et symétriques. La démarche est ébrieuse avec un polygone de sustentation élargi. Les examens de laboratoires montrent une discrète anémie macrocytaire, les tests hépatiques, les électrolytes et la fonction rénale sont par contre normaux. La radiographie du thorax et le CT scan cérébral natif sont sans particularités. L'IRM cérébrale montre un discret épaissement des méninges avec prise de contraste. L'EEG met en évidence un ralentissement diffus de l'activité de base sans foyer épileptogène. Deux ponctions lombaires révèlent une importante hyperprotéinorachie variant entre 1193 et 1788 mg/L (référence: 150-450 mg/L) ainsi qu'une probable pléocytose à cellules mononucléaires (interprétation difficile en raison d'une contamination sanguine). La recherche par biologie moléculaire dans le LCR des virus herpès simplex I et II, herpès hominis 6, varicella zoster, Epstein-Barr et cytomégalo-virus, et de *Tropheryma whippelii* (maladie de Whipple), sont négatives. L'examen direct ne montre pas de bactéries, la culture pour les levures et les bacilles acido-alcool-résistants est

négative. Le VDRL est négatif. D'autres recherches ne sont pas effectuées, le patient n'étant alors pas connu pour une immunodéficience. La sérologie se révélera par la suite positive pour l'antigène p24 du HIV. Le patient retourne à domicile le 31 mars 2003 et la suite des investigations, prévue ambulatoirement, montre une charge virale à 952 000 copies de HIV1-RNA par ml (limite de détection <200) et un taux de lymphocytes CD4 à 287 par mm³ (norme >500). Le test de confirmation et les anticorps anti-HIV 1+2 sont positifs. Le patient est retrouvé mort dans son lit le 22 avril 2003.

L'autopsie montre un cerveau normal à l'examen macroscopique. En microscopie, on retrouve une atteinte cérébrale diffuse prédominante dans la substance blanche, touchant les 4 lobes cérébraux bilatéralement, ainsi que les noyaux gris centraux, le mésencéphale, le pons, le bulbe et le cervelet. Les lésions sont composées de multiples nodules microgliaux disséminés, parfois de localisation périvasculaire (cf. figure 1). Ces nodules contiennent des cellules mononucléées et assez fréquemment des cellules géantes multinucléées (cf. figure 2). Il n'y pas

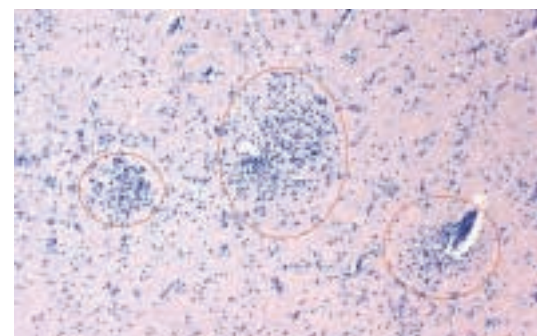


Figure 1. Multiples nodules microgliaux (ellipses) dans le mésencéphale (Giemsa 100×).

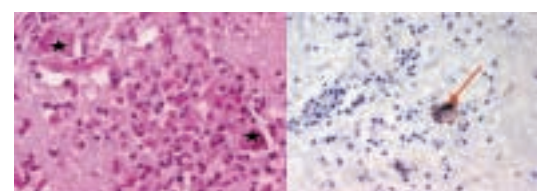


Figure 2. Nodule microglial avec 2 cellules géantes multinucléées (étoiles) à gauche (HE 400×), cellule géante positive pour l'antigène p24 à droite (p24 400×).

de démyélinisation. L'immunomarquage contre l'antigène p24 du HIV est positif dans les cellules multinuclées et mononuclées présentes au sein de ces nodules (cf. figure 2). La recherche du virus JC par immunohistochimie est négative. L'atteinte des méninges est très discrète et les neurones de la substance noire du mésencéphale sont normaux. Le reste de l'autopsie, hormis des sténoses athéromateuses non significatives des artères coronaires et un important emphysème pulmonaire, est sans lésion notable et ne montre notamment pas d'autres lésions infectieuses en rapport avec le status HIV.

Le diagnostic final retenu est une encéphalite HIV diffuse. La présence de cellules multinuclées est caractéristique et l'immunohistochimie permet de confirmer le diagnostic.

Discussion

La présentation clinique de cette encéphalite HIV est particulière pour plusieurs raisons. Premièrement, le patient ne présentait aucune des infections opportunistes en rapport avec le SIDA lors de ses 2 hospitalisations et à l'autopsie. Deuxièmement, cette encéphalite s'est manifestée principalement sous la forme d'un syndrome parkinsonien. Troisièmement, le patient est décédé de manière assez subite et inattendue. Les encéphalites du tronc cérébral sont une cause assez rare mais décrite de mort subite par atteinte des centres respiratoires. Etant donné l'importance et la dissémination des lésions retrouvées à l'autopsie, l'encéphalite pourrait être responsable du décès dans ce cas, ceci d'autant plus que les autres causes classiques de mort subite ont pu être raisonnablement exclues.

Beaucoup de patients HIV positifs présentent des symptômes neurologiques et psychiatriques au cours de l'évolution de la maladie. Ils peuvent être dus notamment à des infections opportunistes, aux effets du traitement ou au HIV lui-même. L'atteinte cérébrale propre au HIV est regroupée sous les termes d'encéphalite HIV, de démence HIV (ADC pour AIDS dementia complex) ou encore de complexe cognitivo-moteur associé au HIV. Ces termes regroupent un syndrome qui se caractérise par la présence de troubles moteurs, cognitifs, oculaires, du comportement et/ou de la marche. Il n'y a pas de rapport chronologique entre le degré d'immunodéficience et le développement d'une encéphalite HIV [1]. Bien que celle-ci apparaisse en général à un stade tardif, elle peut être la première manifestation du HIV et précéder toute autre atteinte infectieuse opportuniste ou tumorale liée au HIV, comme dans ce cas. Les encéphalites HIV peuvent se manifester principalement sous la forme d'un syndrome parkinsonien et devraient désormais faire partie du diagnostic différentiel de ce syndrome [1]. Il est

à noter que chez un patient HIV positif, toutes les autres causes de parkinsonisme sont aussi possibles mais il s'y ajoute l'infection HIV seule et les atteintes opportunistes comme la toxoplasmose. De plus, les patients HIV positifs seraient nettement plus à risques de développer un syndrome parkinsonien sous neuroleptiques que les patients non infectés recevant le même traitement [1]. Une altération du système dopaminergique serait responsable de cette hypersensibilité. La concentration en dopamine dans le système nigro-strié est réduite chez les patients HIV positifs. Il est à noter qu'il faut une baisse d'au moins 70% du taux de dopamine pour que les premiers symptômes apparaissent [1].

En ce qui concerne la pathogénie, on peut mentionner que les cellules de la microglie sont la cible du HIV. Ces cellules une fois infectées peuvent alors sécréter des protéines appelées virotoxines ou neurotoxines, qui ont des effets toxiques sur les neurones et peuvent interagir avec le métabolisme de la dopamine [1, 4]. On peut citer notamment la Tat qui inhibe la synthèse et la libération de la dopamine. Une autre protéine, le gp120, provoque une réduction du taux de dopamine cérébral. Les neurones ne sont pas infectés par le HIV mais subissent les effets de ces toxines. Par contre, il est à noter que les corps de Lewy que l'on retrouve typiquement dans la maladie de Parkinson, ne sont pas retrouvés ici.

Le diagnostic de l'encéphalite HIV peut se faire par recherche de l'antigène p24 dans le LCR, qui est souvent positive. L'IRM peut montrer des plages de démyélinisation. Dans notre cas, l'IRM n'a pas montré d'atteinte du parenchyme cérébral. Ceci peut s'expliquer d'une part par l'absence de lésions démyélinisantes et d'autre part par le fait que les nodules microgliaux, bien que multiples et diffus, sont vraisemblablement trop petits pour donner un signal à l'IRM.

Le traitement et la prévention secondaire sont basés essentiellement sur des antirétroviraux ayant une bonne biodisponibilité intracérébrale. Plusieurs études ont montré une efficacité de certains analogues de nucléotides (Zidovudine ou Stavudine) [2, 3], ou de certains inhibiteurs de la reverse transcriptase non nucléosidique (Nevirapine ou Efavirenz) [2, 3]. Cependant, il n'y a pas de directive précise en ce qui concerne le dosage optimal et l'attitude à avoir face aux patients qui sont intolérants ou résistants à ces médicaments. Beaucoup de médicaments utilisés contre le HIV comme les inhibiteurs de la reverse transcriptase de type didanosine ou les inhibiteurs de protéases traversent mal la barrière hémato-encéphalique [5]. Les agonistes dopaminergiques peuvent améliorer les symptômes et la qualité de vie de ces patients mais ils n'ont aucune influence sur la progression de la maladie et pourraient même accélérer son cours. Ils sont donc à utiliser avec précaution.

L'incidence de l'encéphalite HIV dans les pays développés a diminué en parallèle avec la morbidité et la mortalité associée à l'infection HIV, ceci suite à l'utilisation étendue d'agents antiviraux et particulièrement de la trithérapie incluant des inhibiteurs de protéases et des anti-nucléosides [5, 6]. Cependant la prévalence de l'encéphalite HIV a augmenté, du fait que ces patients vivent plus longtemps [5-7]. Etant donné l'augmentation des résistances du HIV avec par conséquent la diminution du taux de CD4 dans un certain pourcentage des patients, on peut

penser que dans un futur proche, l'incidence de l'encéphalite HIV et des autres manifestations neurologiques associées au HIV va à nouveau augmenter [7].

En conclusion, les manifestations neurologiques sont fréquentes chez les patients HIV positifs, elles apparaissent volontiers au stade tardif mais peuvent survenir à tout moment de l'évolution. Un syndrome parkinsonien peut apparaître chez un patient HIV positif en l'absence de toute cause identifiable autre que le HIV lui-même.

Références

- 1 Koutsilieri E, Sopper S, Scheller C, ter Meulen V, Riederer P. Parkinsonism in HIV dementia, *Journal of Neural Transmission* 2002;109:767-75.
- 2 Von Giesen HJ, Arendt G. Drug treatment for HIV-1-associated dementia. *Curr Opin Investig Drugs*. 2002;3:1643-6.
- 3 Arendt G, von Giesen HJ. Antiretroviral therapy regimens for neuro-AIDS. *Curr Drug Targets Infect Disord*. 2002;2:187-92.
- 4 Avi Nath HIV Proteins in Neuropathogenesis of HIV Dementia, *Journal of infectious disease* 2002;186:S193-8.
- 5 Kandaneeratchi A, Williams B, Everall IP. Assessing the efficacy of highly active antiretroviral therapy in the brain. *Brain Pathol*. 2003;13:104-10.
- 6 Gartner S. HIV infection and Dementia, *Science* 2000;287:602-4.
- 7 Sacktor N. The epidemiology of human immunodeficiency virus-associated neurological disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Neurovirol*. 2002;8 S2:115-21.

Correspondance:

Dr Marc Puzstaszeri
Institut universitaire
de pathologie
Rue du Bugnon 25
CH-1011 Lausanne

Marc.Puzstaszeri@hospvd.ch