

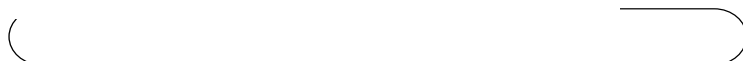
# Complications neurologiques de

## l'infection par le VIH et l'herpès virus

Item 85 - Infection par le VIH

Item 84 - Herpès : la méningoencéphalite

### Objectifs pédagogiques



#### **Nationaux**

- w Diagnostiquer une infection à VIH.
- w Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.
- w Préciser les complications de la maladie herpétique chez la femme enceinte, le nouveau-né et l'atopique.

#### **CEN**

##### Connaissances requises

- w Connaître les principales manifestations neurologiques de la séroconversion pour le VIH.
- w Connaître les principales causes de neuropathie périphérique et d'atteinte du système nerveux central survenant au cours du sida.
- w Décrire les manifestations cliniques de l'encéphalite herpétique, préciser l'intérêt des examens complémentaires, connaître le traitement en urgence et les risques évolutifs.

##### Objectifs pratiques

- w Chez des patients réels ou simulés VIH+ ou sida, orienter le diagnostic en cas de :
  - troubles de la marche et de l'équilibre ;
  - troubles de la mémoire ;

- *crise comitiale récente.*
- w *Chez un patient réel ou simulé atteint d'encéphalopathie herpétique :*
  - *réunir les arguments du diagnostic ;*
  - *prescrire les examens urgents ;*
  - *établir le traitement urgent.*

## Item 85 - Infection par le VIH

I. PRIMO-INFECTION	II. PHASE DE SIDA
--------------------	-------------------

Les complications neurologiques liées à l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) sont fréquentes, touchant le système nerveux central et périphérique et le muscle. Ces complications peuvent se rencontrer à tous les stades de la maladie, de la séroconversion au stade du syndrome d'immunodéficience acquise (sida). Les troubles neurologiques peuvent être liés directement au VIH, à des infections opportunistes, à un lymphome ou être secondaires à une toxicité médicamenteuse. Les infections opportunistes devront être systématiquement suspectées en cas d'atteinte du système nerveux central, en particulier la toxoplasmose et la tuberculose. Certains troubles neurologiques peuvent être réversibles spontanément ou sous traitement spécifique ; au contraire, d'autres, en l'absence de traitement efficace, seront responsables du décès.

### I. PRIMO-INFECTION

Les symptômes de la primo-infection surviennent dans un délai de 1 à 6 semaines après le contact contaminant. La séroconversion s'accompagne dans 50 % d'un *syndrome infectieux non spécifique* (fièvre, adénopathies, pharyngite, rash cutané, arthralgies et diarrhée). Les manifestations neurologiques qui s'observent à cette phase sont variées : *syndrome méningé, encéphalite, paralysie faciale, polyradiculonévrite de type Guillain-Barré, neuropathie périphérique, myélopathie*. Ces manifestations disparaissent spontanément en quelques semaines. Biologiquement, cette primo-infection s'accompagne d'un syndrome mononucléosique, d'une inversion de la formule leucocytaire, parfois d'une élévation des transaminases. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'ARN VIH plasmatique (8 à 17 jours après la contamination), ou d'antigène P24 (12 à 26 jours après la contamination), puis sur l'apparition progressive d'anticorps spécifiques.

### II. PHASE DE SIDA

Il s'agit de la forme évoluée de l'infection au VIH définie par la survenue de manifestations infectieuses opportunistes ou tumorales liées à la dépression de l'immunité cellulaire. L'ensemble du système nerveux peut être touché à tout moment de l'évolution, précocement ou tardivement, conséquence directe de l'infection ou le plus souvent conséquence du déficit immunitaire, de lésions dégénératives ou toxiques. La fréquence des manifestations neurologiques augmente avec l'augmentation de l'espérance de vie des patients.

#### A. Neuropathies périphériques

Des anomalies histologiques d'atteinte du système nerveux périphérique sont presque constantes au stade de sida (95 %). Ces anomalies entraînent des manifestations cliniques significatives dans 15 % des cas, les signes cliniques sont variés :

- *les polyradiculonévrites aiguës* peuvent se voir à des stades très variables, mais surtout au stade précoce ; l'atteinte motrice bilatérale et symétrique est au premier plan accompagnée d'une aréflexie ; le tableau clinique est comparable à un syndrome de Guillain-Barré, il existe cependant une réaction inflammatoire dans le LCR (hypercytose s'accompagnant d'une hyperprotéinorachie) ;
- *les polyneuropathies axonales distales le plus souvent surtout sensibles* surviennent à un stade avancé du

déficit immunitaire ; une origine toxique médicamenteuse doit toujours être recherchée (antirétroviraux), surtout si le taux de CD4 est élevé ;

- *les mononeuropathies et mononeuropathies multiples* qui s'observent plus souvent à un stade précoce avec une évolution favorable touchent les nerfs périphériques (nerf cubital, SPE, SPI) et les nerfs crâniens (nerf facial) ; elles ont par contre à un stade tardif une évolution souvent rapide et progressive ;
- *les polyradiculoneuropathies (syndrome de la queue de cheval) et myéloradiculopathies* responsables d'une paraplégie hyporéflexique associée à des troubles sensitifs et sphinctériens. Parfois liées au cytomégalovirus, elles justifient un traitement en urgence, en raison des risques de nécrose des racines et de la moelle (on recherchera systématiquement une atteinte rétinienne associée).

## B. Myopathies

Une atteinte musculaire peut être observée à n'importe quel stade de l'infection par le VIH. Elle se traduit dans un contexte d'amaigrissement par une *polymyosite proximale* associant faiblesse musculaire et douleurs, plus rarement d'importantes difficultés à la marche occasionnant des chutes. Le diagnostic est affirmé devant une augmentation des enzymes musculaires et par l'EMG (syndrome myogène) et la biopsie musculaire. Ces tableaux de myopathie peuvent être liés au VIH, à l'administration d'AZT (Zidovudine®) ou s'intégrer dans le cadre d'une cachexie du sida, à des infections opportunistes, des infiltrations tumorales des muscles squelettiques ou à un phénomène de vascularite. Des syndromes myathéniques et un tableau de rhabdomyolyse sont parfois décrits.

## C. Atteintes du système nerveux central

Elles surviennent le plus souvent dans un contexte de déficit immunitaire avancé. Quatre circonstances diagnostiques feront suspecter ces complications neurologiques du système nerveux central : un tableau de céphalées, un syndrome neurologique focal, un tableau d'encéphalite, des troubles de la marche.

### 1. Devant une céphalée

*La survenue d'une méningite aseptique à un stade plus avancé témoigne d'un déclin des lymphocytes CD4+*. Chez un patient sévèrement immuno-déprimé (taux de CD4 < 200/mm<sup>3</sup>), toute suspicion de méningite doit faire rechercher *une cryptococcose*. La symptomatologie est parfois frustrée, le syndrome méningé n'est présent que dans la moitié des cas. Le LCR révèle une cellularité faible, l'hyperprotéinorachie et l'hypoglycorachie sont inconstantes. Le diagnostic est établi par la mise en évidence de cryptocoque à l'examen direct (coloration à l'encre de Chine) ou en culture et surtout sur la présence d'un antigène cryptococcique dans le sang ou le LCR justifiant un traitement par amphotéricine B et fluorocytosine. L'évolution est souvent défavorable. D'autres méningites peuvent être observées : tuberculose, listériose, syphilis.

### 2. Devant un syndrome neurologique focal

*Un syndrome neurologique focal justifie la réalisation d'une imagerie cérébrale (TDM ou IRM) en urgence*. La confrontation entre le mode d'installation des troubles neurologiques (aiguë, subaiguë ou progressif) et l'aspect des lésions (prise de contraste, lésions uniques ou multiples) est déterminante pour établir le diagnostic. *Trois étiologies seront évoquées.*

*En tout premier lieu une toxoplasmose cérébrale, la plus fréquente des infections du SNC, responsable d'un tableau aigu* associant état subfébrile, céphalées, signes de focalisation en fonction de la localisation des abcès, crises convulsives, parfois troubles de vigilance. L'imagerie cérébrale sans puis avec injection de produit de contraste révèle des images multiples prenant le contraste de manière nodulaire ou en cocarde, correspondant à des abcès. Les localisations les plus fréquentes sont les lobes frontaux et les noyaux gris centraux. La sérologie n'a d'intérêt que si elle est négative, la technique PCR peut être utilisée dans le LCR bien que peu sensible. Un traitement spécifique doit être introduit en urgence (Malocide® et Adiazine®), son effet sera évalué sur les données cliniques et radiologiques.

*Un tableau d'installation plus insidieuse sera évocateur d'un lymphome primitif du système nerveux central*. Les signes de localisation neurologique apparaissent souvent dans une seconde phase après des manifestations insidieuses (céphalées, troubles mnésiques, confusion). À l'imagerie cérébrale, on observe des lésions multiples et bilatérales expansives, non spécifiques, à bords mal limités prenant le contraste avec un faible effet de masse, siégeant préférentiellement dans le corps calleux, les noyaux gris centraux, le thalamus, les régions péri-ventriculaires et le cervelet.

*Si le tableau est subaigu ou progressif et que le scanner objective des lésions hypodenses, il faudra évoquer une leucoencéphalopathie multifocale progressive*, affection démyélinisante due à un papovavirus qui infiltre les

oligodendrocytes, le virus JC qui peut être détecté dans le LCR par PCR. Les manifestations cliniques sont celles d'une encéphalite progressive (signes de focalisation, crises convulsives, ataxie, troubles visuels) sans fièvre, avec parfois altération des fonctions supérieures ou troubles psychiatriques. L'IRM est l'examen de choix pour confirmer le diagnostic révélant des images confluentes hypo-intenses de la substance blanche en T1, hyperintenses en T2, sans effet de masse, ne prenant pas le contraste. Il n'existe pas de traitement spécifique. Une amélioration clinique peut s'observer si la restauration immunitaire est obtenue par un traitement antirétroviral.

D'autres causes de lésions cérébrales focalisées sont parfois rencontrées : abcès tuberculeux, encéphalite à cytomégalovirus ou liée à l'herpès.

### 3. *Devant un tableau d'encéphalite*

*Un tableau d'encéphalite ou une altération des fonctions supérieures chez un sidéen peuvent avoir plusieurs origines, mais c'est l'encéphalite au VIH qui est le principal responsable.* La fréquence de cette complication a diminué depuis l'introduction des trithérapies anti-rétrovirales. Manifestation tardive, le début est insidieux caractérisé par un syndrome dépressif, des troubles de mémoire, un ralentissement idéomoteur, des troubles de la concentration et de l'attention. La pente évolutive des troubles cognitifs est variable d'un patient à l'autre. À un stade plus avancé, elle se traduit par un syndrome démentiel évident de type sous-cortical, les troubles cognitifs s'associant à des troubles du comportement (apathie, indifférence, isolement), des troubles de l'équilibre, une tétraparésie, des myoclonies ou des crises convulsives. L'IRM révèle une atrophie cérébrale et une atteinte diffuse multifocale sous-corticale de la substance blanche (hypersignaux en T2 bilatéraux et symétriques périventriculaires prédominant dans les lobes frontaux et pariétaux). L'évolution est le plus souvent défavorable.

*Lorsque le mode d'installation des troubles est brutal ou subaigu associant au tableau d'encéphalite une atteinte des nerfs crâniens, un syndrome de la queue de cheval ou une méningo-radiculomyélite et une atteinte multiviscérale (rétinienne, pulmonaire, digestive...), il faut évoquer une encéphalite à cytomégalovirus.* C'est la plus fréquente des infections opportunistes à la phase tardive du sida. L'IRM révèle alors une prise de contraste méningée périventriculaire (ventriculite) et parfois une hydrocéphalie. Le diagnostic repose sur la présence du CMV dans le LCR soit en culture ou par technique PCR. La réponse au traitement antiviral [ganciclovir (Cymevan<sup>®</sup>) ou foscarnet (Foscavir<sup>®</sup>)] est souvent modeste et de courte durée.

### 4. *Devant un trouble de la marche*

*Il peut s'agir d'une neuropathie débutante ou d'une polymyosite. Une myélopathie vacuolaire doit également être évoquée.* Elle se manifeste par un déficit moteur des membres inférieurs évoluant vers un tableau de paraparésie spastique avec des troubles sensitifs modérés et des troubles sphinctériens. Le diagnostic différentiel doit être établi avec des atteintes médullaires zostériennes, herpétiques et à CMV, la toxoplasmose ou un lymphome sont parfois incriminés.

## D. Effets indésirables des antirétroviraux

Parmi les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse la didanosine, la zalcitabine et la stavudine peuvent être responsables de l'apparition d'une polyneuropathie. Certains inhibiteurs de protéase (ritonavir, amprénavir) peuvent entraîner l'apparition de céphalées, vertiges et paresthésies ; il en est de même pour les inhibiteurs non nucléosidiques, notamment l'efavirenz qui peut induire également un syndrome confusionnel et des crises convulsives. Les inhibiteurs de protéase peuvent également être responsables d'une accélération de la maladie athéroscléreuse, justifiant l'éradication des facteurs de risque vasculaires (tabac, hypercholestérolémies...).

### Points clés

- ∞ Les manifestations neurologiques se rencontrent à tous les stades de la maladie, liées directement au VIH, à des infections opportunistes, à un lymphome ou d'origine médicamenteuse.
- ∞ Primo-infection: un syndrome infectieux non spécifique peut s'associer à un syndrome méningé, une encéphalite, une paralysie faciale, une polyradiculonévrite, une neuropathie périphérique ou une myélopathie.
- ∞ Stade sida : l'atteinte du système nerveux périphérique et musculaire (polymyosite proximale) peut s'associer à une atteinte du système nerveux central justifiant une IRM. Les signes neurologiques sont variés :
  - céphalée (une méningite aseptique oriente vers une cryptococcose);
  - signes de focalisation (toxoplasmose, lymphome, leucoencéphalopathie multifocale progressive) ;
  - encéphalite (au VIH ou à cytomégalovirus).
- ∞ Une origine iatrogène par les antirétroviraux doit toujours être évoquée.



# Item 84 - Herpès : la méningoencéphalite

I. ÉPIDÉMIOLOGIE	V. EXAMENS COMPLÉMENTAIRES
II. MANIFESTATIONS CLINIQUES	VI. TRAITEMENT
III. FORMES CLINIQUES	VII. SÉQUELLES
IV. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL	

La méningoencéphalite herpétique est une urgence thérapeutique. Elle doit être évoquée de façon systématique devant des tableaux polymorphes car les thérapeutiques antivirales doivent être prescrites sans retard en attendant la confirmation biologique. Elle est due à un virus à ADN l'herpès simplex virus de type 1 (95 %) ou 2 (5 %) et, plus récemment, de type 6 chez l'enfant, liée à la réplication du virus quiescent dans les ganglions nerveux céphaliques après une primo-infection oropharyngée ou sexuelle. Il s'agit d'une polioencéphalite aiguë nécrosante et hémorragique affectant de manière bilatérale et asymétrique les lobes temporaux et parfois l'insula et les régions fronto-basales.

## I. \_ÉPIDÉMIOLOGIE

C'est une infection endémique dont l'incidence chez l'adulte est de 1/100 000 à 1/ 500 000 par an. L'âge moyen de survenu est 40 ans. La méningoencéphalite à HSV2 survient en général chez le nouveau-né ou le nourrisson (pic de fréquence dans la période néonatale, puis entre 6 mois et 2 ans). La contamination du nouveau-né se fait au moment de l'accouchement au passage de la filière génitale.

## II. \_MANIFESTATIONS CLINIQUES

Après un début rapide associant un syndrome grippal, une asthénie, voire une altération de l'état général, s'associant parfois à des troubles du comportement et de la personnalité, la symptomatologie est caractérisée par les éléments qui suivent.

### A. \_ Un syndrome infectieux

La fièvre est presque constante parfois chiffrée à 40 °C.

### B. \_ Un syndrome méningé inconstant

IL est (< 50 %) et rarement franc se limitant à des céphalées fébriles. La méningite est rarement le point d'appel initial.

### C. \_Un syndrome encéphalitique

#### 1. \_*Troubles de la vigilance ou de la conscience*

Quasi constants, ils sont fluctuants chez un même patient. Ils sont en rapport avec une souffrance cérébrale diffuse ou en lien avec des manifestations comitiales. Ils sont souvent associés à des troubles neurovégétatifs. Un coma est

possible dans les formes graves.

## 2. *Manifestations convulsives*

Ils sont, avec les troubles de vigilance, l'un des motifs les plus fréquents d'admission aux urgences, plus souvent partielles que généralisées, l'association de plusieurs types de crises est caractéristique. *Elles traduisent une atteinte du lobe temporal* : manifestations à type d'illusions, d'hallucinations, notamment olfactives, gustatives ou auditives. Parfois, un état de mal partiel ou généralisé inaugure le tableau.

## 3. *Modifications du comportement et de la personnalité*

Il s'agit de familiarité, d'agressivité, de ludisme.

## 4. *Troubles mnésiques*

Ils touchent les mécanismes de fixation avec oubli à mesure.

## 5. *Autres symptômes*

Les troubles du langage (manque du mot ou aphasie amnésique) à la phase aiguë régressent en général totalement si le traitement est instauré précocement ; les formes très évolutives avec lésions nécrotiques ou œdémateuses de la substance blanche peuvent donner une hémiparésie en général transitoire.

# III. FORMES CLINIQUES

Différentes modalités évolutives sont décrites : formes méningées pures bénignes (passent inaperçues ?), formes graves conduisant au décès, formes récurrentes dans 5 % des cas. Chez le nouveau-né et le nourrisson l'expression clinique est très peu symptomatique, d'où l'intérêt de la PCR herpès dans tous les cas de crises convulsives fébriles inexplicables (pronostic sombre).

# IV. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

L'encéphalite herpétique est nécrosante. D'autres encéphalites virales ou bactériennes peuvent donner une atteinte temporale, mais spontanément réversible (varicelle, mononucléose, fièvre Q et légionnellose).

# V. EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

## A. Liquide céphalorachidien

La ponction lombaire sera systématiquement précédée d'un scanner. Sa composition cytochimique est presque constamment anormale : hyperprotéinorachie modérée (< 1 g/L), hypercytose à prédominance lymphocytaire (< 150 éléments par mm<sup>3</sup>), souvent faiblement hémorragique (10 à 1 000 hématies) du fait de la nécrose, glycorachie normale. Dans les formes encéphalitiques pures, l'hypercytose peut être inférieure à 10 éléments et la protéinorachie à la limite supérieure de la normale.

## B. Techniques virologiques

La recherche d'antigènes herpétiques dans le sang peut être positive précocement, mais la technique est peu sensible. La recherche d'anticorps dans le sang et le LCR (IgM) est très spécifique, mais la positivité est tardive. La séroconversion survient environ 8 jours après l'apparition des signes cliniques donc trop tard pour le traitement. L'augmentation de l'interféron est précoce, mais non spécifique (présente dans d'autres affections virales). *La mise en évidence dans le LCR d'une réplication virale par amplification génique ou polymérase chain reaction (PCR) portant sur le gène de réplication du virus peut être obtenue dans les 24-72 premières heures.* Si la PCR herpès est négative, le traitement peut être suspendu s'il avait été prescrit sans argument formel (ex. : syndrome confusionnel fébrile chez un sujet jeune). La sensibilité est proche de 100 % (on peut donc sans crainte arrêter le traitement).

## C.\_ Diagnostic radiologique

*Le scanner* est assez peu sensible du fait de sa faible résolution dans les régions temporales souvent artéfactées par les structures osseuses ou dentaires. C'est un examen d'orientation dans l'urgence. À un stade avancé de la maladie, il peut révéler une *hypodensité des lobes temporaux*, un œdème et parfois une prise de contraste. Sa normalité n'élimine pas le diagnostic et ne doit pas faire différer le traitement.

*L'IRM a une bonne sensibilité, même dans les 24-48 premières heures* (surtout en coupes coronales T1 avec injection de gadolinium et T2). La limite vient de la compliance du patient qu'il faut parfois sédaté. Dans les formes méningées pures, elle peut être normale. Des hypersignaux apparaissent d'abord dans le pôle temporal antérieur et progressent vers le lobe temporal moyen et interne ; ils sont de topographie bilatérales et asymétriques. Le gadolinium montre l'affinité de l'HSV pour le cortex hippocampique, parahippocampique et insulaire. Trois mois à un an après l'épisode initial, l'IRM montre une atrophie d'un ou des deux noyaux amygdaliens dans 70 à 80 % des cas, isolée ou associée à une atrophie hippocampique. La présence d'hypersignaux étendus dans les lobes temporaux en IRM persistant 1 à 2 mois après la phase aiguë est de mauvais pronostic.

## D.\_Autres examens complémentaires

L'EEG n'est plus si utile. Il montre des activités périodiques faites d'ondes lentes stéréotypées séparées d'intervalles réguliers. Ces éléments sont très évocateurs, mais ne sont retrouvés que dans 60 à 70 % des cas et ne sont pas spécifiques.

## VI.\_TRAITEMENT

*La précocité du traitement est un facteur de bon pronostic. Il repose sur la prescription systématique de l'Aciclovir (Zovirax®) devant toute suspicion de méningoencéphalite herpétique sans attendre les résultats de la PCR :*

- IV : 10 à 15 mg/kg de poids toutes les 8 heures, soit 750 mg 3 fois par jour ;
- dilué dans une perfusette de 250 mL administrée sur 90 minutes ;
- durée : 15 à 21 jours (pas de consensus) ; la répétition de la PCR herpès est utile : en cas de positivité, le traitement doit être poursuivi, en cas de négativité à 10 jours, il peut être arrêté ;
- risque d'insuffisance rénale dose dépendante, le plus souvent régressive ; on peut souvent poursuivre le traitement en réduisant les doses de moitié et en hydratant d'avantage (dilution dans 500 mL) ;
- les résistances sont rares ; le cas échéant ganciclovir (Cymévan®).

## VII.\_SÉQUELLES

*L'instauration des antiviraux n'a pas supprimé les séquelles.* Il s'agit principalement de séquelles mnésiques chez l'adulte souvent isolées : syndrome amnésique pur type Korsakoff, trouble de l'apprentissage épisodique, préservation de la mémoire à court terme et rétrograde. En général, les troubles mnésiques sont fixés. Avant la découverte des antiviraux, la méningoencéphalite herpétique était mortelle dans 70 % des cas et laissait des séquelles neuropsychologiques graves chez les survivants.

*Des séquelles comportementales restent possibles :* syndrome de Kluver et Bucy caractérisé par des troubles du comportement alimentaire (boulimie, parfois anorexie), une hyperoralité, une hyperactivité motrice, une apathie avec diminution des réactions émotionnelles, désinhibition sexuelle et troubles attentionnels. Troubles anxiodépressifs, hyperémotivité et irritabilité sont aussi rapportés.

## Points clés

- ∞ La méningoencéphalite herpétique (polioencéphalite nécrotique et hémorragique) est une urgence thérapeutique affectant les lobes temporaux.
- ∞ Elle associe un syndrome infectieux, un syndrome méningé inconstant, un syndrome encéphalitique : troubles de vigilance, crises convulsives, hallucinations, troubles mnésiques.
- ∞ La recherche dans le LCR d'une répllication virale par PCR peut être obtenue dans les 24-72 premières heures.
- ∞ L'IRM met en évidence des hypersignaux des pôles temporaux.
- ∞ Le traitement repose sur la prescription systématique de l'aciclovir (Zovirax®) devant toute suspicion de méningoencéphalite herpétique sans attendre les résultats de la PCR ou de l'IRM.