

Les encéphalites de l'immunodéprimé

J.P. Stahl

Université et CHU de Grenoble

Les étiologies envisageables (IDSA guidelines, C.I.D. 2008, 47:303-27)

- VZV, CMV, HHV6
- JCV, West Nile
- Listeria, BK
- Cryptocoques, Coccidioides, Histoplasma, Toxoplasma
- HIV

Etude nationale prospective, hors VIH (C.I.D. 2009)

- Année 2007
- Immunodéprimés inclus, sauf VIH
- Exploration biologique exhaustive
- 295 cas inclus par 106 services hospitaliers dans 44 départements

Matériel et méthode

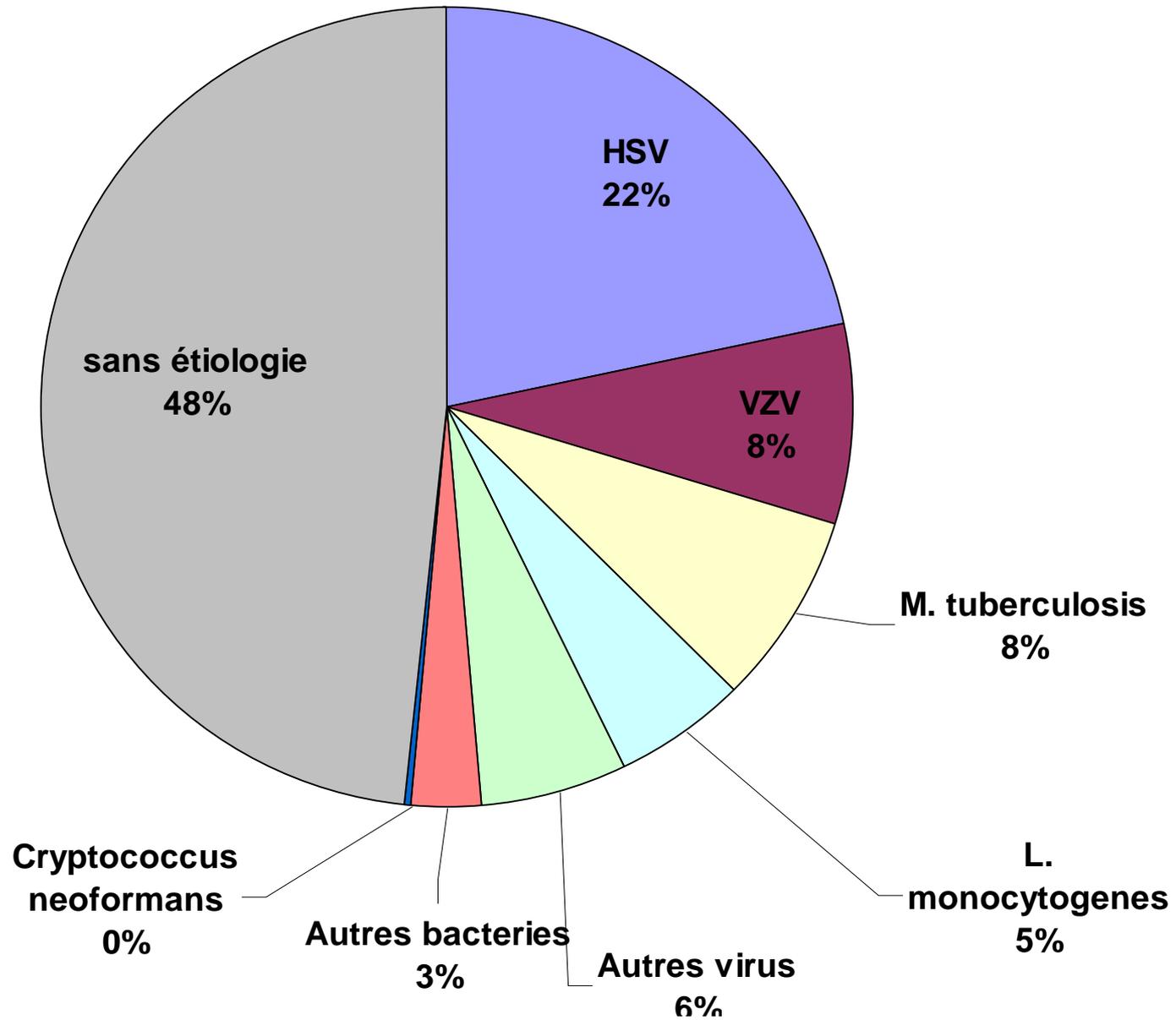
- Diagnostic étiologique

- Exploration en 3 niveaux
- Modification possible de la séquence en cas d'exposition à risque particulière
- Réalisation des tests diagnostiques selon GBEA et techniques adaptées, validées

- Collection biologique :

- Prélèvements supplémentaires de LCR, sérums précoces et tardifs, sang total, urines, écouvillons pharyngés
- Selon possibilités physiologiques
- Centralisation dans une biothèque
- Selon réglementation en vigueur sur les biothèques

Stage	Virus	Bacteria
Niveau1	<ul style="list-style-type: none"> • HSV1, HSV2, • VZV • VIH (<i>exclusion</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Niveau 2	<ul style="list-style-type: none"> •Enterovirus •CMV •EBV •adenovirus •HHV6 •TBE 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Chlamydia sp</i> • <i>Borrelia burgdoferi</i> • <i>Coxiella burnetti</i> • <i>Bartonella hensellae</i>
Niveau 3	<ul style="list-style-type: none"> • Influenza • Parainfluenzae • ROR • West Nile • Toscana • LCMV • virus JC • Parechovirus 	<ul style="list-style-type: none"> • Rickettsies • <i>Tropheryma whipplei</i> • <i>Ehrlichia schaffensii</i>
En cas d'exposition à risque	<ul style="list-style-type: none"> Nipah Rage 	



Les atteintes de l'immunité

- 77 patients (30%) avaient au moins une comorbidité
 - 14 (6%) cancer
 - 15 (6%) insuffisance cardiaque congestive
 - 12 (5%) corticostéroïdes

Facteurs de risques de décès, analyse multivariée, cas d'encéphalites, France 2007 (n=248)

Variable	% chez survivants	% chez décédés	OR [IC 95]	p
Cancer	4%	23%	19.8 [3.3 – 119.1]	0.001
Traitement immunosuppresseurs	2%	8%	21 [1.3 – 339.0]	0.03
% temps d'hospitalisation sous ventilation mécanique	-	-	114.8 [8.0 – 1647.6]	<10 ⁻³
Coma 5 jours après admission	3%	38%	12.5 [2.8 – 55.3]	0.001
Sepsis 5 jours après admission	0.5%	15%	111.5 [5.1 – 1245.4]	0.002
Étiologie de l'encéphalite				
• HSV	23%	12%	REF	REF
• VZV	6%	12%	15.8 [1.7 – 149.3]	0.02
• <i>M. tuberculosis</i>	6%	23%	12.9 [1.7 – 99.8]	0.02
• <i>L. monocytogenes</i>	3%	23%	18.6 [1.9 – 182.0]	0.01
• autres agents infectieux identifiés	9%	8%	2.5 [0.22 – 29.0]	0.45
• pas d'étiologie	51%	23%	0.26 [0.0 – 2.5]	0.24

Facteurs de risques de décès

- Variables indépendamment associées au décès :
 - Témoins de gravités cliniques
 - % de temps d'hospitalisation sous ventilation mécanique
 - coma 5 jours après admission
 - sepsis 5 jours après admission
 - Comorbidités
 - Cancer
 - Traitement par des immunosuppresseurs
 - Age
 - Encéphalites due à certains agents infectieux
 - VZV
 - *M. tuberculosis*
 - *L. monocytogenes*
- Test d'adéquation des données : $p=0.9$

Les différentes immunodépressions

- Infections par le VIH
- Biothérapies
- Greffes
- Traitements immunosuppresseurs
- Plus rarement hémopathies et cancers

Encéphalites à JCV (1)

- Primo-infection ou réactivation
- Infection par le VIH ou biothérapie
- Destruction des oligodendrocytes et de leur myéline

Encéphalites à JCV (2)

- La séroprévalence du JCV dans la population générale serait d'environ 60%, et l'excrétion urinaire du virus chez les immunocompétents de 30%.
- Chez des patients HIV – et indemnes de LEMP, le virus est retrouvé dans la moelle chez 13% d'entre eux, et chez 47% des patients HIV+ sans LEMP.
- Le système nerveux central est un des sites de la persistance du virus.

Encéphalites à JCV (3)

- Le diagnostic de LEMP est porté face à la conjonction de signes cliniques, d'une imagerie concordante, et la positivité de la PCR JCV dans le LCR.

Encéphalite à JVC (4)

(Lancet I.D. oct. 2009)

- hémianopsie, hémiparésie, perte de champ visuel etc.
- Ataxie, déficit moteur
- 20% des patients présentent une crise épileptique
- 30% des cas ont des troubles cognitifs ou un syndrome démentiel

Encéphalites à JCV (5) imagerie

- Destruction de la matière blanche et démyélinisation:
 - signaux hyperdenses en T2 et séquences FLAIR
 - Signaux hypodenses en T1

Encéphalites à JCV (6)

Diagnostic virologique

- PCR dans le LCR:
 - sensibilité 72 à 92%
 - Spécificité 92 à 100%
 - Sensibilité 58% si traitement antirétroviral efficace en cours
 - PCR + dans le plasma chez 16 à 40% des patients infectés par VIH 1

Encéphalites à herpesviridae

- HSV
- CMV
- EBV
- HHV6?

Les herpesviridae

HHV 6

HHV 6

- Isolé en 1986 de mononuclées du sang circulant (patient VIH avec lymphome B)
- Infecte spécialement les lymphocytes T porteurs du CD4
- 2 variants connus:

HHV-6A et HHV-6B: 90 à 95% d'homologie. Comportement in vitro et in vivo différent

Physiopathologie

- Transmission salivaire avant 2 ans
- 95% de la population a des anticorps
- HHV 6A est responsable d'une infection très peu symptomatique
- HHV 6B est responsable de la roséole infantile (pic 6 mois à 3 ans)
- Persistance à vie, avec alternance latence et réactivations

Persistence (1)

- L'habituel (herpès)
 - Un site de persistance privilégié: lymphocyte T CD4+
 - **D'autres sites de persistance : SNC (A>B)**
 - Génome circulaire extra chromosomal
 - Pas de production virale: expression partielle de génome
 - Réactivations: production de nouveaux virions

Persistence (2)

- L'inhabituel (spécifique de l'HHV 6)
 - Intégration dans le génome cellulaire: 0.2 à 3% des patients
 - Possibilité de transmission à la descendance
 - Charge virale haute dans le sang, le LCR et les cheveux, sans symptômes

Persistence (3)

- Conséquences connues:
 - Rechutes (immunodéprimé)
 - PCR positive sans corrélation pathologique

Traitement ?

C. Pohlmann et al.

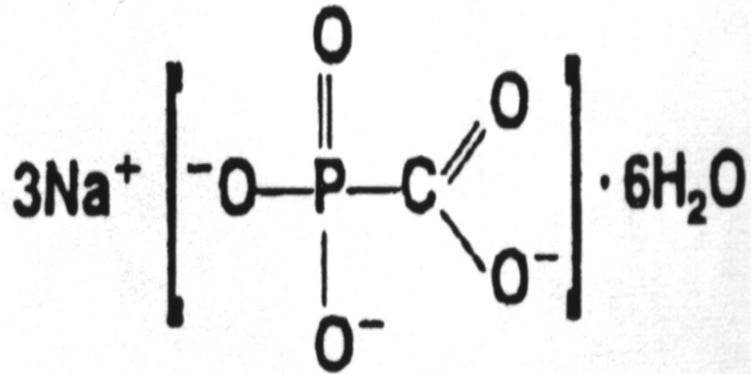
Clin. Infect. Dis. 2007, 44 : 118 – 120

- Encéphalite chez un greffé médullaire neutropénique
- Succession de foscarnet et de cidofovir
- Disparition de la charge virale dans le LCR à J+10

Les molécules possibles

- Ganciclovir
- Foscarnet
- Cidofovir

Foscarnet (Foscavir[®])



- **Acide phosphonoformique**
- **Antivirus à spectre large**
- **L'ensemble des Herpesviridae**
 - surtout CMV
(CI₅₀ = 50 –400 µg/ml)
 - HSV résistant à ACV

Foscarnet : caractéristiques

- **Mode d'Action :**
 - Inhibition du site pyro-phosphate de la DNA polymérase
 - Rapide et spécifique
- **Pharmacocinétique**
 - forme parentérale uniquement
 - Excellente diffusion tissulaire, y compris SNC et os (Ca⁺⁺)
 - Élimination urinaire uniquement. Néphrotoxicité ++
 - T 50 : 4,5 h
- **Précaution : hydratation ++**

Foscarnet : tolérance

- **A prévenir et à surveiller :**
 - Tubulopathie sévère : à prévenir par hydratation au sérum salé isotonique
 - hypokaliémie, hyper ou hypocalcémie
 - Œdèmes
 - Anémie, thrombopénie
 - Troubles digestifs
 - Ulcérations génitales +++

Cidofovir (HPMPC) (Vistide®)

- Nucléotide phosphorylé
- T50 : 65 h
- 1 IV/semaine
- Association au probénécide :
 - 2 g, 3 h avant, 1 g 2 et 8 h après
- Attention au rein (IR définitive) et œil (uvéite)

Ganciclovir (Cymevan*)

- Analogue acyclique nucléosidique
- Transformation intracellulaire en forme active: ganciclovir triphosphate
- Incorporation à l'ADN viral et bloque sa synthèse
- Diffusion méningée médiocre
- Forme orale disponible