

Troubles cognitifs chez les PVVIH : regards croisés

Matthias Cavassini, service des maladies infectieuses,
Hôpital universitaire de Lausanne

AFRANUM

15.12.2022

VOTEZ !

Femme âgée de 58 ans, vivant avec le VIH depuis plus de 18 ans, charge virale plasmatique indétectable sous TDF-3TC-EFV, bilan neurocognitif conclut qu'il y a une atteinte cognitive. Vous décidez (1 seule réponse):

1. Intensification du traitement avec Dolutegravir
2. Intensification du traitement avec Dolutegravir + Maraviroc
3. Vous instaurez un traitement adjuvant de Rivastigmine
4. Remplacement de l'efavirenz par autre chose

VOTEZ !

Femme 49 ans, CDC C3 en 2003. Comorbidités: antécédents psychiatrique et excès d'alcool

Depuis 2012, traitement de sauvetage de TDF, DRV/r, MVC.

2015: CD4 à 1300 cell/mm³, virémie 53 copies/ml. Observance est suboptimale.

Plaintes: difficulté à la marche, ralentissement, trouble de la concentration.

Evaluation psychiatrique: crise psychotique +/- dépression vs démence VIH.

IRM cérébrale sans particularité; Virémie VIH 59 c./ml, Virorachie VIH 930 copies/ml

Face à cet échappement virologique au niveau du SNC, vous décidez de (1 réponse possible)

1. Changement de traitement en favorisant des molécules à haut score CPE
2. Renforcement de l'observance, s'assurer qu'elle ne boit pas d'alcool, contrôle clinique et biologique dans 1 mois.
3. Analyses de résistances virales génotypiques au niveau du plasma et du LCR

VIH

Démence liée à l'âge

Dépression

Troubles cognitifs

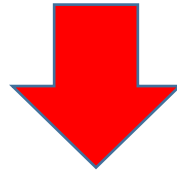
maladies
cardio-vasculaires

Antécédent
de traumatisme
cérébral

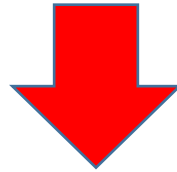
Substances « toxiques »

Point de vue de l'infectiologue

PVVIH se plaint de troubles de la mémoire, concentration, décisionnels



Ses performances cognitives sont-elles (vraiment) diminuées ?



VIH: échappement viral au niveau SNC ? Dois-je modifier le ttt ?

Médicaments: Efavirenz, INSTIs, benzo ?

Souffre-t-elle d'un état dépressif ?

Je l'adresse à qui...le psychiatre ou le neuropsychologue ?

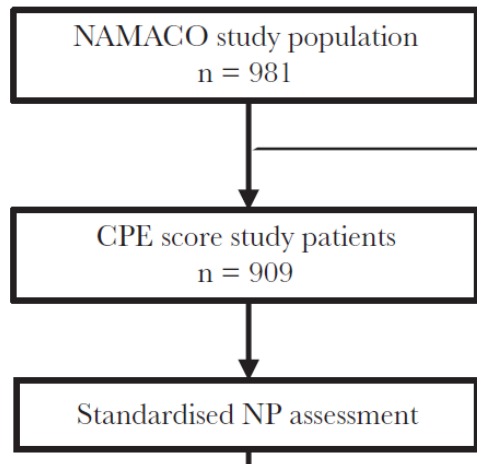
Troubles cognitifs et VIH :

Associé à un score d'efficacité bas de pénétration dans le SNC (CPE score) ?

Utilité d'intensifier les ARVs ?

Cross-Sectional and Cumulative Longitudinal CPE Scores Are Not Associated With Neurocognitive Impairment in a Well Treated Aging Human Immunodeficiency Virus-Positive Population in Switzerland

Galia M. A. Santos, Isabella Locatelli, Mélanie Métral, Alexandra Calmy, Thanh Doco Lecompte, Isaure Nadin, Christoph Hauser, Alexia Cusini, Barbara Hasse, Helen Kovari, Philip Tarr, Marcel Stoeckle, Christoph Fux, Caroline Di Benedetto, Patrick Schmid, Katharine E. A. Darling, Renaud Du Pasquier, and Matthias Cavassini for the Neurocognitive Assessment in the Metabolic and Aging Cohort (NAMACO) Study Group
Open Forum Infectious Diseases, 2019



Patient Characteristics	NAMACO Study (N = 909)
Age (years), median (IQR)	53 (49–59)
Sex, male n (%)	724 (79.7)
Ethnicity n (%)	
Caucasian	834 (91.8)
Other (Black, Hispanic, Asian)	75 (8.2)
Education (years), median (IQR)	13 (12–14)
HIV Transmission Risk Group n (%)	
Men having sex with men	466 (51.3)
Heterosexual contact	302 (33.2)
Intravenous drug use	73 (8.0)

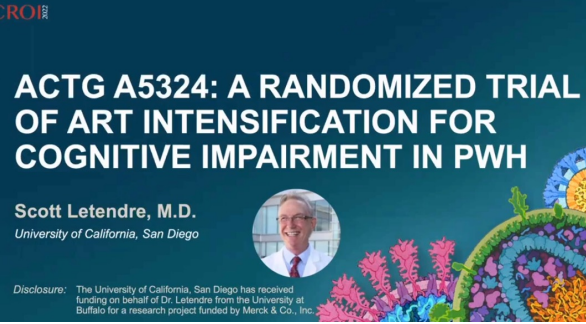
3 analyses du score cumulé:

- CPE scores moyens quotidiens sous ttt
- % du nombre de jours avec CPE scores ≥ 7
- % du nombre de jours avec CPE <5, 6-8, >9

Ajusté sur ... et surtout sur les nombres de jours avec charge virale indétectable

Conclusion:

Pas d'association entre le score CPE actuel ou cumulé et les fonctions cognitives (mesurée selon Frascati)



Bénéfice à intensifier le traitement VIH lors de troubles cognitifs chez une PVVIH traitée efficacement ?

ACTG A5324

-essai randomisé double aveugle, placebo contrôlé

- 3 bras analysés:

- Ajout de Dolutegravir + Maraviroc (n=60)
- Ajout de Dolutegravir + placebo (n=67)
- Ajout de double placebo (n=63)

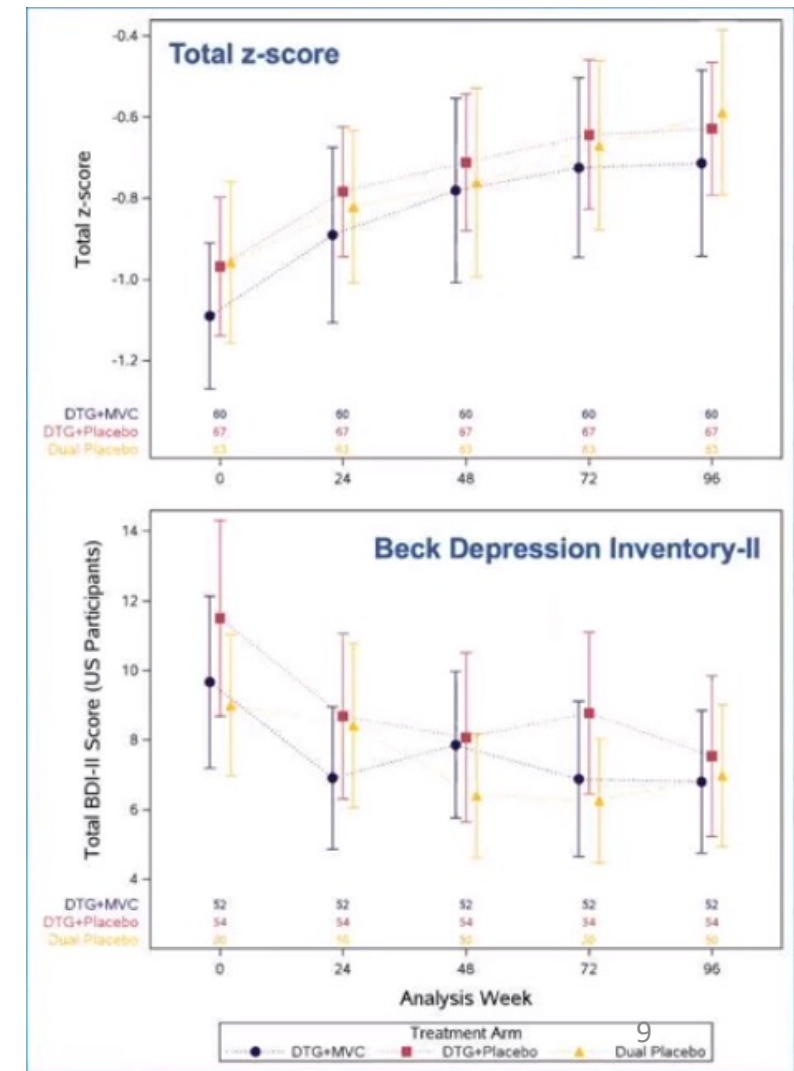
Critère d'efficacité principal :

- Performances cognitives à 24, 48, 72 et 96 semaines

Conclusion:

Aucun bénéfice à intensifier le traitement ARV par DTG et MVC

Les PVVIH améliorent leurs performances cog. dans les 3 bras



TRAITEMENTS ADJUVANTS ?

■ Souvent inefficace ou controversé:

- Memantine and selegiline
- Nimodipine
- Acide Valproic
- Paroxetine
- Minocycline
- Atorvastatin
- Antioxydants
- Rivastigmine
- Maraviroc

	Mechanism of action	Study population (people living with HIV)	Result
OPC-14117 ⁵⁹	Lipophilic antioxidant	Cognitive impairment (n=30)	No change in cognitive scores
Thioctic acid and selegiline ⁶⁰	Antioxidant and monoamine oxidase B inhibitor	Cognitive impairment (n=36)	Thioctic acid had no effect on cognitive performance; and selegiline was associated with improvement in tests of verbal memory
Peptide T ⁶¹	Block envelope protein gp120 binding to brain	Cognitive impairment (n=215)	Improved cognitive performance in those with global deficit score of at least 0.5
Nimodipine ⁶²	Calcium channel blocker	HIV-associated dementia (n=41)	No significant change in global cognitive score
Selegiline ^{63,64}	Monoamine oxidase B inhibitor	Cognitive impairment (n=30) ⁶³ and (n=125) ⁶⁴	Selegiline group performed better on delayed recall and grooved pegboard than control group; no significant change in global cognitive performance
CPI-1189 ⁶⁵	Antioxidant and TNF- α blocker	Mild to moderate cognitive impairment (n=64)	No effect on cognitive performance
Valproic acid ⁶⁶	Histone deacetylase inhibitor	With and without cognitive impairment (n=22)	No significant improvement in cognitive function
Memantine ⁶⁷	NMDA receptor antagonist	Cognitive impairment (n=99)	Improvement in cognitive function over 12 weeks; however, not sustained over 48 weeks
Minocycline ⁶⁸	Tetracycline antibiotic	Cognitive impairment (n=107)	No significant improvement in overall cognitive function
Rivastigmine ⁶⁹	Acetylcholinesterase inhibitor	Cognitive impairment (n=17)	Improvement in one measure of attention
Paroxetine and fluconazole ⁷⁰	Antidepressant and antifungal	Cognitive impairment (n=45)	Improvements in some measures of cognitive function with paroxetine

TNF=tumor necrosis factor. NMDA=N-methyl-D-aspartate. Interventions were compared with baseline performance, or control group with no drug.

Table 2: Trialled interventions to improve cognitive function in people with HIV

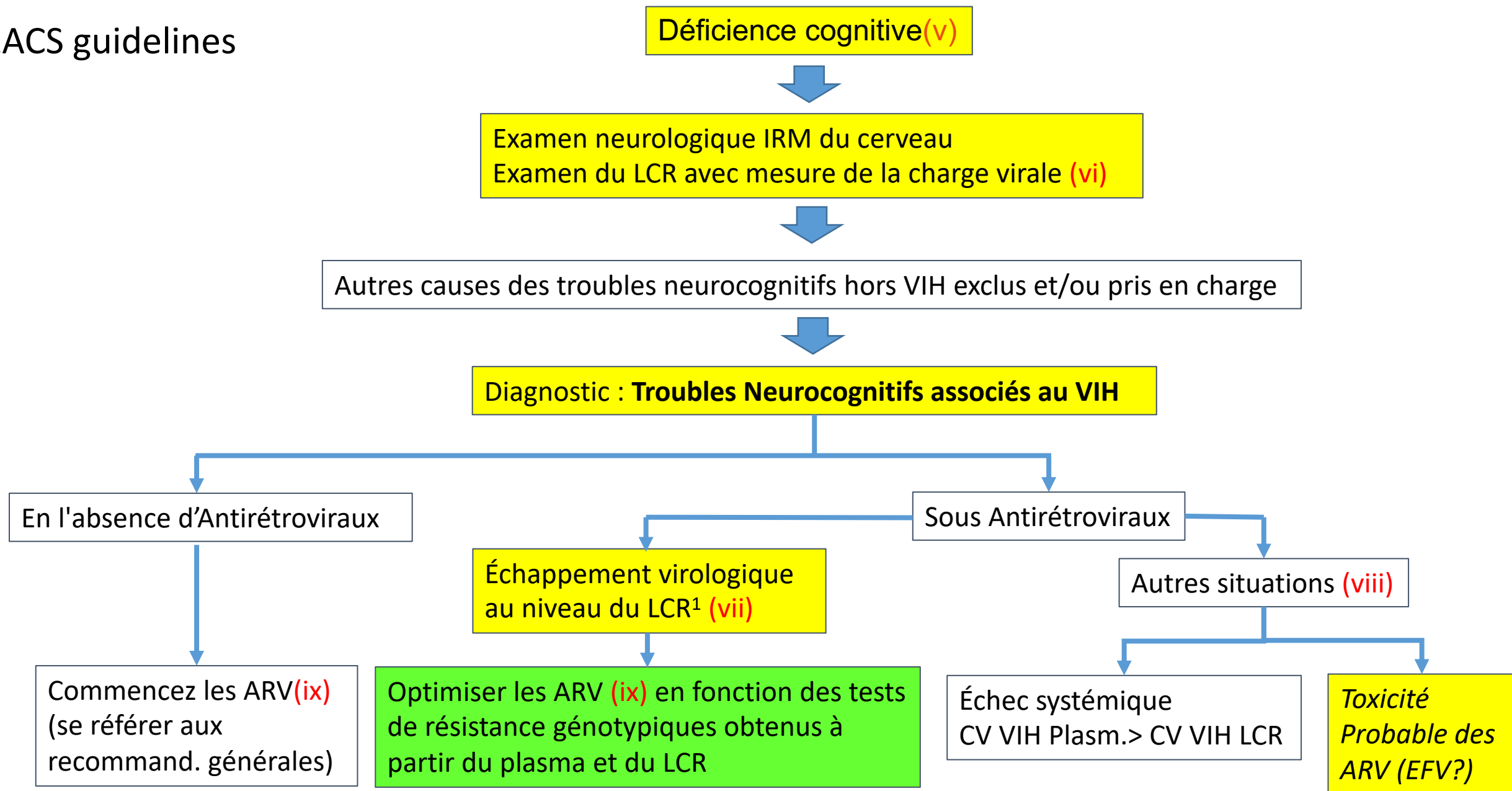
Peluso MJ and Spudich S. Curr HIV/AIDS Rep 2014; Uthman OA, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2008; Ances BM, et al. Int Rev Psychiatry. 2008. Simioni S, Neurology. 2013. Zhao Y, et al. HIV Clin Trials. 2010. Sacktor N, et al. Neurology. 2011; Nakasujja N, et al. Neurology. 2013; Probasco JC, et al. Neurology. 2008; Li G-H, et al. AIDS 2015; Garvey L, et al. JAC 2012; Vera JH, et al. HIV Clin Trials 2012; Ndhlovu LC, et al. JNV 2014

Lancet HIV 2020; 7: e504–13

VOTEZ !

Femme âgée de 58 ans, vivant avec le VIH depuis plus de 18 ans, charge virale plasmatique indétectable sous TDF-3TC-EFV, bilan neurocognitif conclut qu'il y a une atteinte cognitive. Vous décidez (1 seule réponse):

1. Intensification du traitement avec Dolutegravir
2. Intensification du traitement avec Dolutegravir + Maraviroc
3. Vous instaurez un traitement adjuvant de Rivastigmine
4. Remplacement de l'efavirenz par autre chose



Echappement virologique au niveau du LCR; prévalences et définitions

Auteur, année, journal	Période	Participants	Age	Definition de l'échappement PVL = virémie plasma CVL = viorachie (CSF)	Prévalence
Eden et al, 2010, JID	2002-2010	69	45 (median)	PVL: <50, CVL: >50	10%
Calcagno et al, 2015, CID	NS	127	46 (median)	PVL: <50, CVL: >50	28.6%
Pérez-Valero et al, 2019, AIDS	2003-2011	1264	46 (mean)	PVL: <50, CVL: >50	4.4%
De Almeida et al, 2020, J Neurovirology	2018	68	43 (median)	PVL: <50, CVL: >50	10.3%
Mukerji et al, 2018, CID	2005-2016	1063	46 (mean)	PVL: <50, CVL: >50 <u>ou</u> CVL > PVL	7.2%
Rawson et al, 2012, J Infect	2008-2010	142	45 (mean)	PVL: <50, CVL: >200 <u>ou</u> CVL $\geq 0.5 \log_{10}$ PVL	21%
Mukerji et al, 2017, JAIDS	2005-2016	626	50 (mean)	PVL: <50, CVL: >50 <u>ou</u> CVL $\geq 0.5 \log_{10}$ PVL	6.5%
Trunfio et al, 2020, AIDS	2010-2019	97	NS	PVL: <20, CVL: >20 <u>ou</u> CVL $\geq 0.5 \log_{10}$ PVL	19.6%
Bavaro et al, 2019, Infection	2001-2015	75	42.5 (median)	PVL: <25, CVL: >25	3%
Kugathasan et al, 2017, CID	2011-2015	146	45 (median)	PVL: <50, CVL: >50	6.2%
Di Carlofelice et al, 2018, HIV Med	2015-2017	38	51 (median)	PVL: <20, CVL: >20 <u>ou</u> CVL $\geq 0.5 \log_{10}$ PVL	5.3%
Dravid et al, 2018 Medicine	2009-2017	71	38 (median)	PVL: <20, CVL: >20 <u>ou</u> CVL $\geq 0.5 \log_{10}$ PVL	28.2%

Synthèse créée par Dr Paris Filippidis, 2022

FACTEURS, parfois, ASSOCIES A UN ECHAPPEMENT VIROLOGIQUE AU NIVEAU DU LCR

(synthèse des études du tableau précédent)

- Score CPE bas
- Traitement avec anti-protéases (ATV)
- Résistance virale au niveau du LCR
- Historique de blips au niveau du plasma
- Historique d'interruption des ARVs

Résultat des résistances: plasma/LCR (même jour)

PLASMA



Service d'immunologie et allergie
Rue du Bugnon 46 - BH19-610
1011 LAUSANNE CH
T. 021 31 40805 F. 021 31 40801
<http://www.chuv.ch/lal>

Genotypic Drug Resistance Interpretation (HIV-1)

Sequence date 19.01.2016 Patient ID 974278 Sample ID 15-1116-1531 (serum)
Clade B Sample date 16.11.2015

Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Epivir® / Emtriva® Lamivudine / Emtricitabine (3TC_FTC)		1		S - Susceptible
Ziagen® Abacavir (ABC)		1		S - Susceptible
Zerit® Stavudine (D4T)		1		S - Susceptible
Videx® Didanosine (DDI)		1		S - Susceptible
Viread® Tenofovir DF (TDF)		1		S - Susceptible
Retrovir® Zidovudine (ZDV)		1		S - Susceptible

Non-Nucleoside Reverse transcriptase Inhibitors (NNRTI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Sustiva®, Stocrin® Efavirenz (EFV)		1		S - Susceptible
Intelence® Etravirine TMC125 (ETR)		1		S - Susceptible
Viramune® Nevirapine (NVP) *		1		S - Susceptible
Rilpivirine (RPV)		1		S - Susceptible

Protease Inhibitors (PI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Reyataz® / Norvir® 300/100 Atazanavir / Ritonavir (ATV_RTV)		1		S - Susceptible
Prezista® / Norvir® 600/100 BID Darunavir TMC114 / Ritonavir (DRV_RTV_BID)		1		S - Susceptible
Prezista® / Norvir® 800/100 QD Darunavir TMC114 / Ritonavir (DRV_RTV_QD)		1		S - Susceptible
Crixivan® Indinavir (IDV)		1		S - Susceptible
A component of Kaletra® Lopinavir (LPVr)	63P	1		S - Susceptible
Viracept® Nelfinavir (NFV)		1		S - Susceptible
Invirase® / Norvir® 1000/100 Saquinavir / Ritonavir (SQV_RTV)		1		S - Susceptible

Genotypic Drug Resistance Interpretation (HIV-1)

LCR

Sequence date 19.01.2016 Patient ID 974278 Sample ID 15-1116-3965 (LCR)
Clade B Sample date 16.11.2015

Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Epivir® / Emtriva® Lamivudine / Emtricitabine (3TC_FTC)	184V	3		R - Resistance
Ziagen® Abacavir (ABC)	184V	2		I - Possible resistance
Zerit® Stavudine (D4T)		1		S - Susceptible
Videx® Didanosine (DDI)	184V	1		S - Susceptible
Viread® Tenofovir DF (TDF)	70E	3		R - Resistance
Retrovir® Zidovudine (ZDV)		1		S - Susceptible

Non-Nucleoside Reverse transcriptase Inhibitors (NNRTI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Sustiva®, Stocrin® Efavirenz (EFV)		1		S - Susceptible
Intelence® Etravirine TMC125 (ETR)		1		S - Susceptible
Viramune® Nevirapine (NVP) *		1		S - Susceptible
Rilpivirine (RPV)		1		S - Susceptible

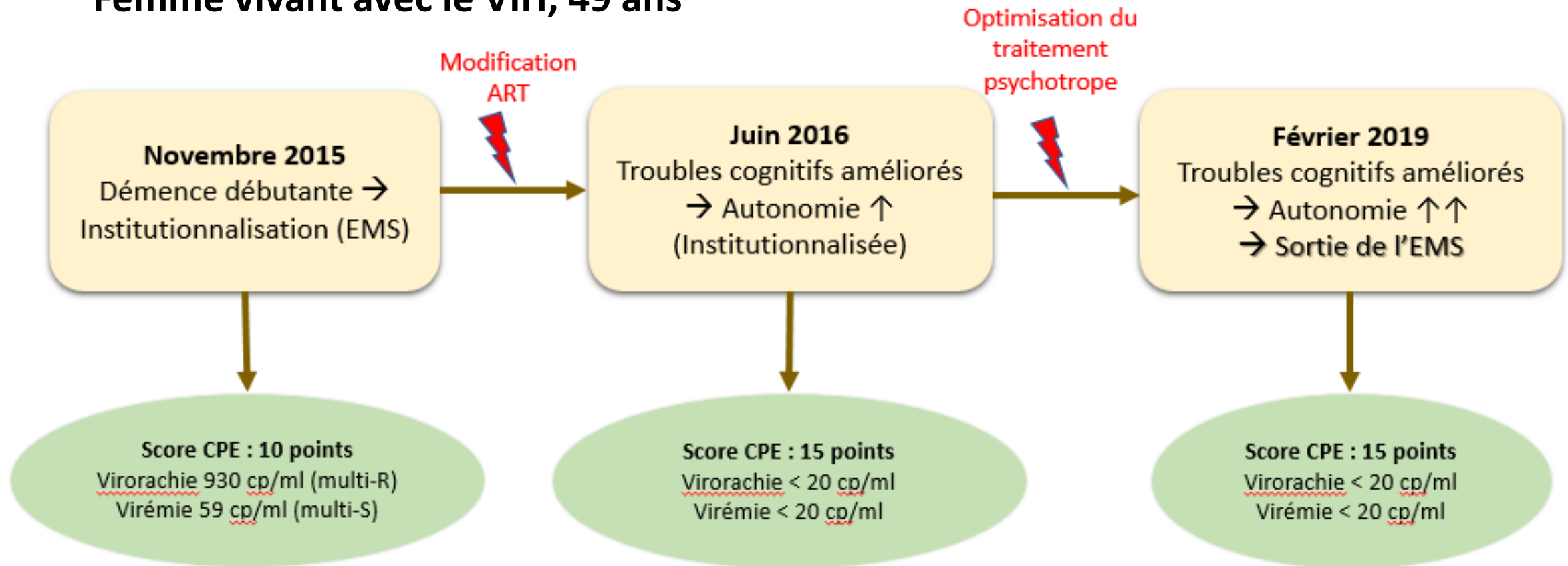
Protease Inhibitors (PI)

Drug	Mutations list	Range	Color	Interpretation
Reyataz® / Norvir® 300/100 Atazanavir / Ritonavir (ATV_RTV)	10F, 33F, 71T, 84V	3		R - Resistance
Prezista® / Norvir® 600/100 BID Darunavir TMC114 / Ritonavir (DRV_RTV_BID)	33F, 84V	1		S - Susceptible
Prezista® / Norvir® 800/100 QD Darunavir TMC114 / Ritonavir (DRV_RTV_QD)	33F, 84V	3		R - Resistance
Crixivan® Indinavir (IDV)	71T, 84V	3		R - Resistance
A component of Kaletra® Lopinavir (LPVr)	10F, 33F, 63P, 71T, 84V	3		R - Resistance
Viracept® Nelfinavir (NFV)	71T, 84V	3		R - Resistance
Invirase® / Norvir® 1000/100 Saquinavir / Ritonavir (SQV_RTV)	10F, 84V	2		I - Possible resistance
Aptivus® / Norvir® 500/200 Tipranavir / Ritonavir (TPV_RTV) **		1		S - Susceptible
Telzir® / Norvir® 700/100 Fosamprenavir / Ritonavir (fosAPV_RTV)	10F, 33F, 84V	1		S - Susceptible

Suite de l'histoire de « Noël... »

Cas illustratif

Femme vivant avec le VIH, 49 ans



VOTEZ !

Femme 49 ans, CDC C3 en 2003. Comorbidités: antécédents psychiatrique et excès d'alcool

Depuis 2012, traitement de sauvetage de TDF, DRV/r, MVC.

2015: CD4 à 1300 cell/mm³, virémie 53 copies/ml. Observance est suboptimale.

Plaintes: difficulté à la marche, ralentissement, trouble de la concentration.

Evaluation psychiatrique: crise psychotique +/- dépression vs démence VIH.

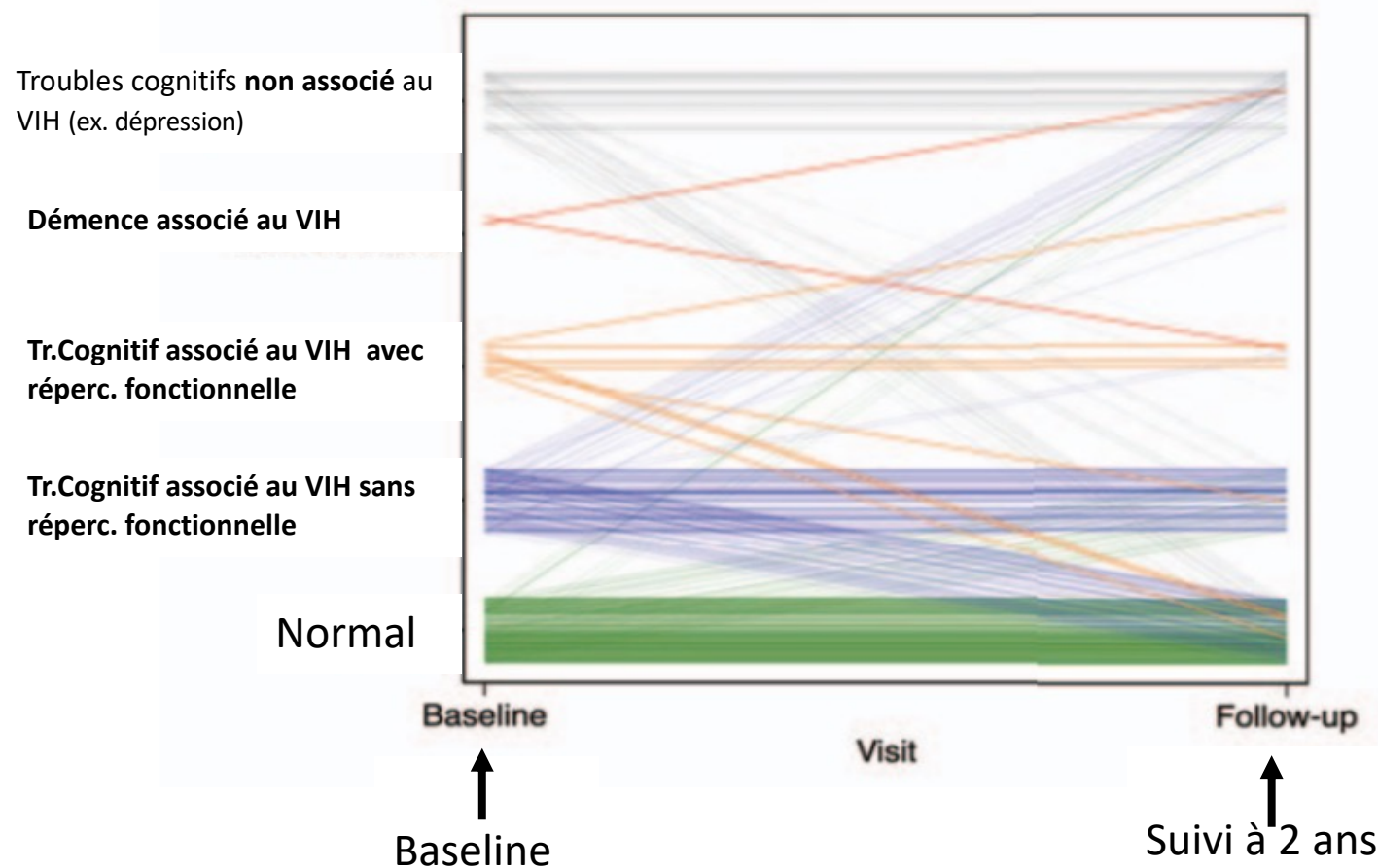
IRM cérébrale sans particularité; Virémie VIH 59 c./ml, Virorachie VIH 930 copies/ml

Face à cet échappement virologique au niveau du SNC, vous décidez de (1 réponse possible)

1. Changement de traitement en favorisant des molécules à haut score CPE
2. Renforcement de l'observance, s'assurer qu'elle ne boit pas d'alcool, contrôle clinique et biologique dans 1 mois.
3. Analyses de résistances virales génotypiques au niveau du plasma et du LCR

Q: Est-ce que les troubles cognitifs s'aggravent rapidement au cours du temps chez les PVVIH traités efficacement ?

Etude NAMACO: suivi à 2 ans de 644 PVVIH >45 ans, selon score Frascati et z-score: amélioration au cours du temps



AIDS 2021, **35**:2469–2480

Troubles cognitifs et VIH: synthèse

- *Le diagnostic étiologique des troubles cognitifs n'est pas simple (prochaine présentation).*
- *La dépression est le facteur confondant qui doit être considéré et traité (prochaine présentation).*
- Les atteintes cognitives liées au VIH grâce aux ARV sont le plus souvent mineures et ne s'aggravent pas si la charge virale est chroniquement indétectable.
- Lorsque les troubles cognitifs associé au VIH sont confirmés, la ponction lombaire avec mesure de la virorachie demeure nécessaire.
- L'adaptation du traitement se fera sur la base des résistances objectivées au niveau du LCR et du plasma.
- Il ne sert à rien d'intensifier les ARV chez des PVVIH dont les charges virales dans le plasma et le LCR sont indétectables.