Solthis
SOLIDARITÉ THÉRAPEUTIQUE & INITIATIVES CONTRE LE SIDA

Infections opportunistes neurologiques dans les pays à ressources limitées

Dr Guillaume Breton

Département Médecine Interne et Immunologie Clinique

Hôpital Pitié Salpétrière

Remerciement: Pr O. Lortholary, Pr O. Bouchaud, Dr D Laureillard, Equipes Solthis Guinée et Sierra Leone

Solthis
SOLIDARITÉ THÉRAPEUTIQUE & INITIATIVES CONTRE LE SIDA

The pattern and predictors of mortality of HIV/AIDS patients with neurologic manifestation in Ethiopia: a retrospective study

Tesfaye Berhe[1], Yilma Melkamu[2] and Amanuel Amare[1*]

AIDS Research and Therapy 2012, **9**:11

Table 2 Neurologic manifestations of HIV/AIDS in relation to outcome in 347 patients

Diagnosis	n(%)	Dead(156) n(%)	Poor outcome(21) n(%)	Improved(170) n(%)
cerebral toxoplasmosis	127(36.6)	56(44.1)	9(7.1)	62(48.8)
Tuberculosis meningitis	78(22.5)	42(53.8)	2(2.6)	34(43.6)
Cryptococcal meningitis	77(22.2)	37(48.1)	3(3.8)	37(48.1)
Bacterial meningitis	24(6.9)	8(33.3)	2(8.3)	14(58.3)
Tuberculoma	10(2.9)	4(40)	1(10)	5(50)
Neurosyphilis	9(2.6)	0	1(11.1)	8(88.9)
Stroke	8(2.3)	3(37.5)	0	5(62.5)
GBS	5(1.4)	1(20)	0	4(80)
Tuberculos spondylitis	5(1.4)	1(20)	2(40)	2(40)
Primary CNS lymphoma	3(0.9)	3(100)	0	0
CIDP	3(0.9)	0	0	3(100)
PML	2(0.6)	1(50)	0	1(50)
Others	3(0.9)	0	2(66.7)	1(33.3)

Note: *GBS* Guillain-Barre syndrome, *CNS* central nervous system, *CIDP* chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, *PML* progressive multifocal leukoencephalopathy, Others = pseudotumor cerebri (n = 1), neurocycticercosis (n = 1), HIV-encephalopathy (n = 1). Stroke: ischemic (n = 6), Hemorrhagic (n = 2).

Solthis
SOLIDARITÉ THÉRAPEUTIQUE & INITIATIVES CONTRE LE SIDA

Troubles neurologiques après ART

Asselman, AIDS 2010

- **Cohorte prospective**
  65 patients, Afrique du Sud
- **Nadir CD4** = 64/mm^3
- **59% co-infection TB**
- **Délai ART-symptômes**
  - 23 jours
- **Evolution à 6 mois**
  - Décès 23%
  - PDV 20%

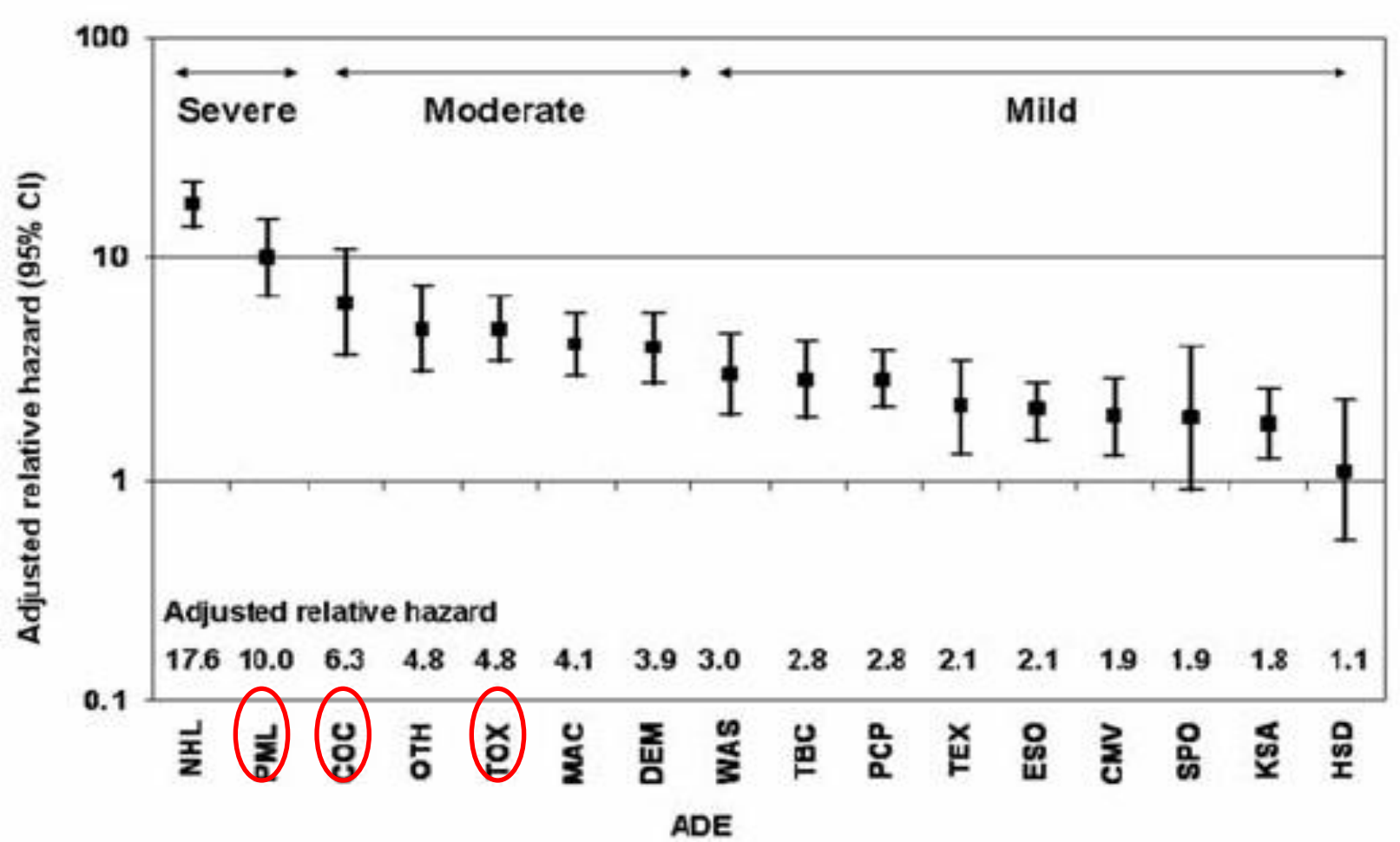
Tuberculose	36%
▪ IRIS	21%
▪ Nouveau diagnostic	5%
▪ TB MDR	3%
▪ Rechute par inobservance	7%
Cryptocoque	24%
▪ Nouveau diagnostic	12%
▪ IRIS	7%
▪ Rechute	5%
Lésions intracérébrales (toxo et autres)	13%
Psychose EFV>HIV>INH	12%
Divers	15%

Solthis

Clinical Infectious Diseases 2009; 48:1138–51

Variable Impact on Mortality of AIDS-Defining Events Diagnosed during Combination Antiretroviral Therapy: Not All AIDS-Defining Conditions Are Created Equal

Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC)[a]



Epidémiologie méningite Crypto

Afrique Subsaharienne	Asie du Sud-Est	Europe + USA
720 000 cas / an	120 000 cas / an	8300 cas / an
Mortalité à S12 : 70% (médiane 13 jrs)	Mortalité à S12 : 55%	Mortalité à S12 : 9%
504 000 décès / an	66 000 décès / an	745 décès / an

- Burkina Faso (Bamba, J Mycol Med, 2012) : **27,8%**
- Côte d'Ivoire (Kadjo, J Mycol Med, 2012) : **54,5%**
- Côte d'Ivoire (Aoussi, Med Mal Inf, 2012) : **41,2%**
- Mali (Minta, Med Trop, 2011) : **28,5%**
- Sénégal (Sow, Mycopathologya, 2013) : **62,2%**

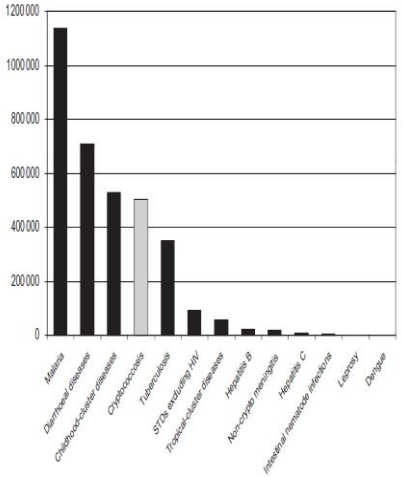
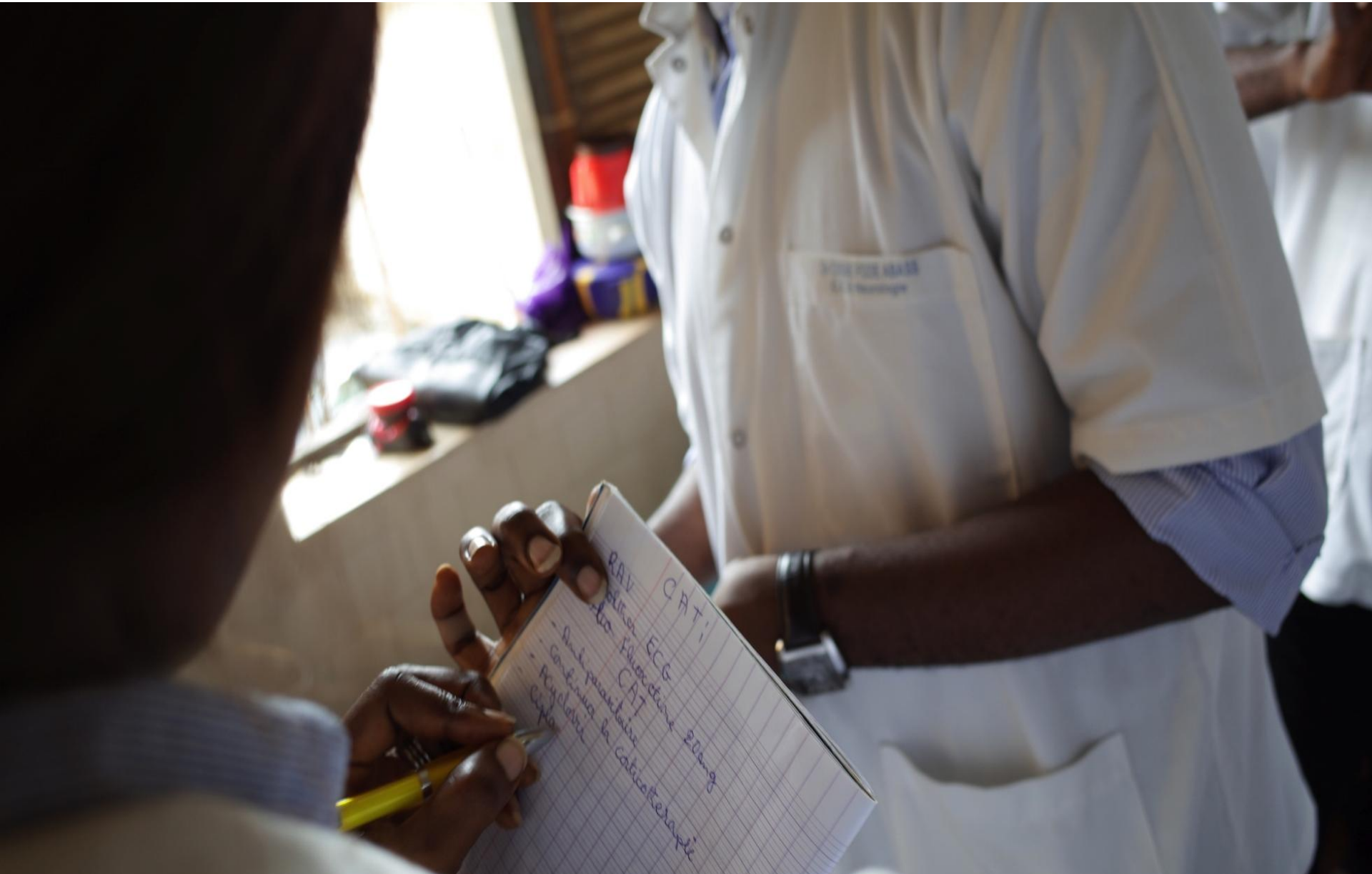


Fig. 1. Comparison of deaths in sub-Saharan Africa due to HIV-related cryptococcosis, as estimated in present study, and common infectious diseases excluding HIV, as estimated by World Health Organization. STD, sexually transmitted disease.

Solthis
SOLIDARITÉ THÉRAPEUTIQUE & INITIATIVES CONTRE LE SIDA

Actualités traitements Méningite crypto



Solthis
SOLIDARITÉ THÉRAPEUTIQUE & INITIATIVES CONTRE LE SIDA

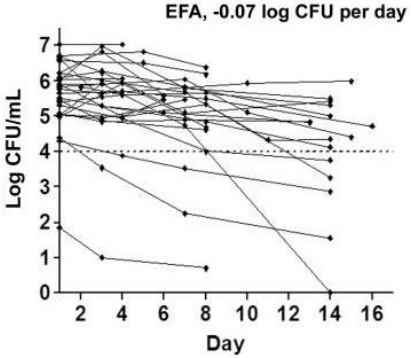
2011 WHO Guidelines for the management of CM in AIDS

	Amphotericin B accessible, facilities for management of toxic effects* available; flucytosine accessible	Amphotericin B accessible; flucytosine not accessible	Amphotericin B accessible, facilities for management of toxic effects* restricted; flucytosine not accessible	Amphotericin B not accessible; flucytosine accessible	Amphotericin B not accessible, facilities for management of toxic effects* not available; flucytosine not accessible
2011 WHO rapid advice guidelines[16]	Amphotericin B (0·7-1·0 mg/kg per day) and flucytosine (100 mg/kg per day)	Amphotericin B (0·7-1·0 mg/kg per day) and fluconazole (800 mg/day)	Amphotericin B (0·7-1·0 mg/kg per day) for 5–7 days, and fluconazole (800 mg/day) for 2 weeks	Fluconazole (1200 mg/day) and flucytosine (100 mg/kg per day) for ≥2 weeks	Fluconazole (1200 mg/day) for ≥2 weeks

http://www.who.int/hiv/pub/cryptococcal_disease2011/en

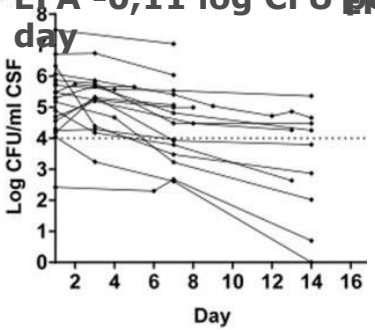
Activité fongicide du fluconazole à forte dose

Fluco 800



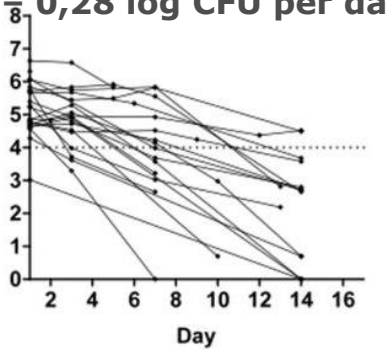
Fluco 1200

EFA -0,11 log CFU per day



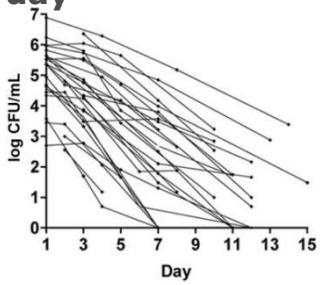
Fluco 1200 + 5FC

EFA – 0,28 log CFU per day



AmB + 5FC

EFA – 0,45 log CFU per day



Mortalité à S10

Fluco 800	Fluco 1200	Fluco 1200	Fluco 1200 + 5FC	AmB + 5FC
60%	48%	58%	43%	24%
N = 30	N = 30	N = 20	N = 21	N = 64

Longley CID 2008, Nussbaum CID 2010, Bicanic CID 2008

fluconazole forte dose +/- 5FC, +/- Ampho B

Milefchik, Med Mycol 2008 Day *et al* N Engl J Med 2013

	Fluconazole seul (10s)				Fluconazole + 5FC (4s)			
Dose (mg)	800	1200	1600	2000	800	1200	1600	2000
Mortalité S10 (%)	89	63	38	38	25	13	38	25
N =	9	9	16	8	8	8	16	8

Outcome	Group 1, Amphotericin B (N=99)	Group 2, Amphotericin B and Flucytosine (N=100)	Group 3, Amphotericin B and Fluconazole (N=99)
	AmB 1mg/kg/d 4 wks	AmB + 5FC 2 wks	AmB + FCZ (800 mg/d) 2 wks
Coprimary outcomes			
Death by day 14			
No. of deaths	25	15	20
Probability of survival (95% CI)	0.75 (0.67 to 0.84)	0.85 (0.78 to 0.92)	0.80 (0.73 to 0.88)
Death by day 70‡			
No. of deaths	44	30	33
Probability of survival (95% CI)	0.56 (0.47 to 0.66)	0.69 (0.61 to 0.79)	0.67 (0.58 to 0.77)

Etude en cours: ANRS 12275 (fluco+5FC vs AmphoB), NIH (Fluco forte dose)

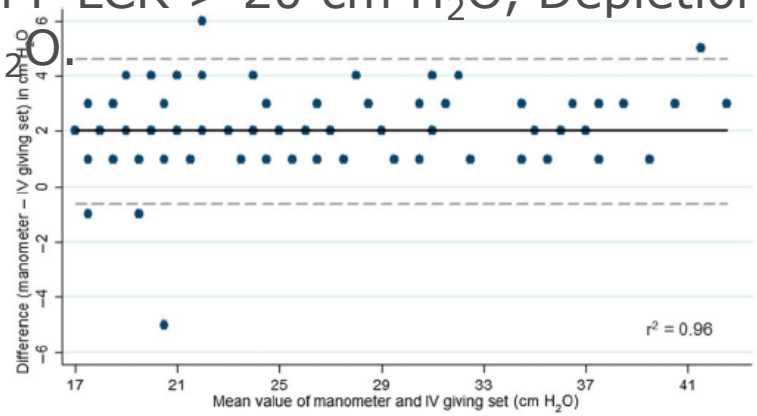
PL évacuatrice, sans manomètre

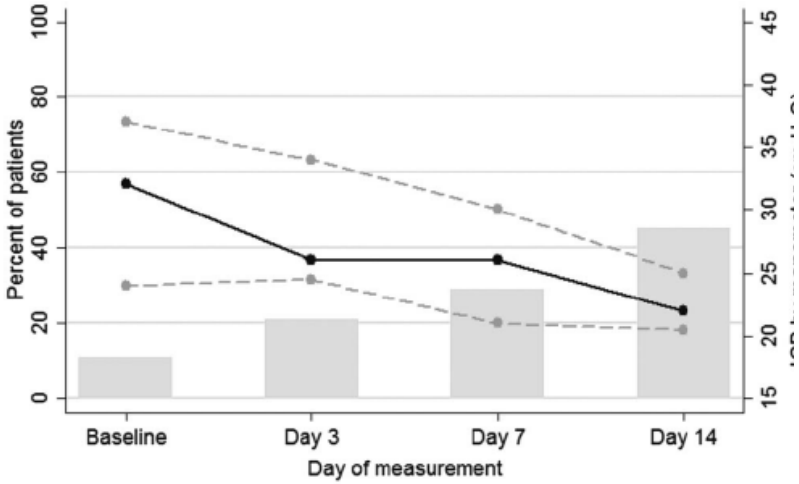
(Meda, J AIDS 2014)

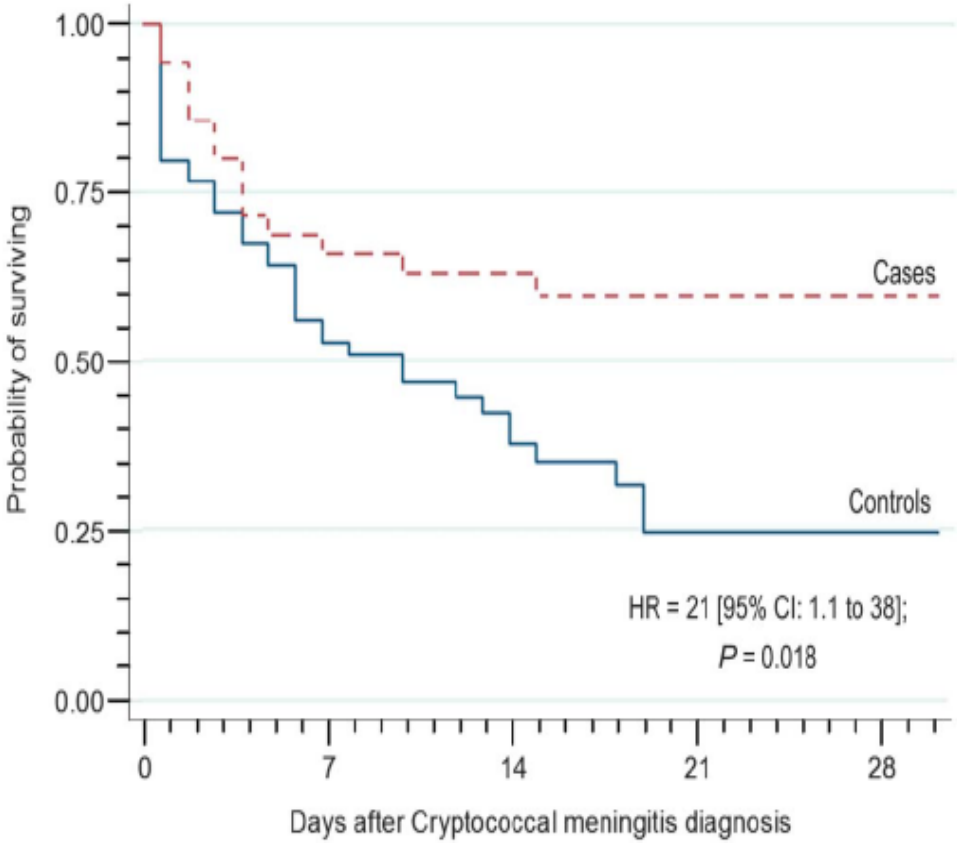
Tanzanie, n=35. Traitement fluco 1200mg/j pdt 2 sem puis 400 mg/j pdt 10 sem

Pression LCR à J0, J3, J7 et J14

Si P LCR > 20 cm H_2O, Déplétion de 20-30 mL/j jusqu'à P LCR< 20 cm H_2O.







ART immédiat IO-SNC : Méningite cryptocoque

Makadzange, CID 2010, Bisson, CID 2013

Prospectif, Zimbabwe, Fluconazole 800mg, d4T-3TC-NVP 72H vs 10 sem			
	Immédiat n=28	Tardif n=26	p
CD4	27 (17-69)	51,5 (25-69,5)	0,289
OMS 4	12 (43%)	8 (31%)	0,358
Décès <2 sem	10	7	
Décès 3 ans	23 (88%)	12 (54%)	
Survie med	28 j	637 j	0,03

Prospectif, Botswanna, Ampho B pdt 14 jrs			
	Immédiat n=13	Tardif n=14	p
CD4	36 (25-44)	14 (4-50)	
Délai ART TDF-FTC-EFV	7 (5-10)	32 (28-36)	
CSF clearance (CFU/mL/d)	-0,32 log10 +/- 0,20	-0,52 log 10 +/-0,48	0,4
Décès à 24 sem	2 (15%)	5 (36%)	0,39
IRIS	7 (54%)	0	0,002

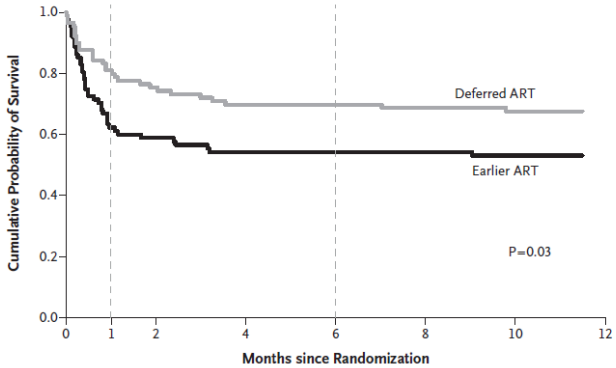
ART précoce associé à mortalité, IRIS plus fréquent, ART ne réduit pas la clairance fungique

ART immédiat IO-SNC : Méningite cryptocoque

Boulware, COAT study, N Engl J Med 2014

- Prospective,randomisée, Ouganda et Afrique du Sud
- Ampho B 0,7-1 mg/j et fluconazole pdt 14 jrs et ART précoce (7jrs) vs tardif 4 semaines, AZT/D4T-3TC-EFV
- ARV précoce:
  - pas de réduction clairance cryptocoque
  - augmente la mortalité

	Immédiat n=88	Tardif n=89	p
CD4	19 (9-69)	28 (11-76)	
Délai ART	9 (8-9)	36 (34-38)	
Culture positive à 2 sem	28 (37%)	31 (39%)	0,87
Décès à 26 sem	40 (45%)	27 (30%)	0,03
IRIS	17 (20%)	9 (13%)	0,32



Increased death rate : GCS score < 15; HR=3.0, p=0.05; CSF WBC < 5/mm^3 HR=3.3, p=0.01: delay ARV initiation at 5-6 wks if present?

Solthis
SOLIDARITÉ THÉRAPEUTIQUE & INITIATIVES CONTRE LE SIDA

Quand introduire les Antirétroviraux ?

Tableau 10. Quand introduire les antirétroviraux au cours du traitement d'une infection opportuniste ?

IO	Délai préférable d'introduction des ARV par rapport à l'initiation du traitement de l'IO	Force de la recommandation
Tuberculose (sauf méningite)		
CD4 < 50/mm³	≤ 2 semaines	AI
CD4 > 50/mm³	2 à 4 semaines	AI
Méningite tuberculeuse	Amélioration clinique et biologique de la méningite ; ≥ 4 semaines	BIII
Cryptococcose neuroméningée *		
traitement comprenant de l'amphotéricine B	≥ 4 semaines	AII
traitement ne comportant pas d'amphotéricine B	Fin du traitement d'attaque	BIII
Autres IO	≤ 2 semaines	AI

Abréviations : IO : infection opportuniste ; ARV : antirétroviraux.
*Il est recommandé de se guider sur l'amélioration de la pression du LCR et la négativation des cultures fongiques du LCR (BII).

Solthis
SOLIDARITÉ THÉRAPEUTIQUE & INITIATIVES CONTRE LE SIDA

Diagnostic des IO neuro condition ressources limitées

Peut-on faire le diagnostic des IO neuro cliniquement ?

Berhe AIDS R Ther 2012
Rétrospectif (2002-2009)N=347 pts
Découverte VIH lors hospitalisation: 66%
Traitement ARV avant hospitalisation: 15,7%
Prophylaxie CTX: 4,3%
Médiane CD4= 57/mm3 (disponible pour 65% pts)

	Toxo	MTB	Crypto	M bact
Céphalée n=212	47%	65%	**92%**	67%
Confusion n=187	54%	**73%**	36%	75%
Sd méningé n=136	13%	58%	64%	**80%**
Convulsion n=119	46%	35%	27%	25%
Déficit focal n=117	**65%**	12%	5%	4%
Fièvre n=108	20%	40%	39%	58%

Cohen, Trop Med Int Health 2010
N=263 méningites
patients VIH+ Malawi
Cm:112 (46%)
TBM: 46 (18%)
Méningite bactérienne: 53

	Cryptococcal	Tuberculous	*P* value
Clinical features			
Glasgow coma score (/15)*	15 (14–15)	12.5 (8–15)	0.0001
Headache duration (days)*	7 (3–14)	7 (3–14)	0.33
Fever duration (days)*	7 (3–14)	7 (4–14)	0.55
Temperature (°C)†	37.2 (1.0)	39.8 (13.3)	0.06
Neck stiffness (%)‡	54.6	78.3	0.007

Solthis
SOLIDARITÉ THÉRAPEUTIQUE & INITIATIVES CONTRE LE SIDA

difficulté du diagnostic →Limite accès traitement

TB pulmonaire (Shah , CROI 2013), n=103, CD4=63/mm3

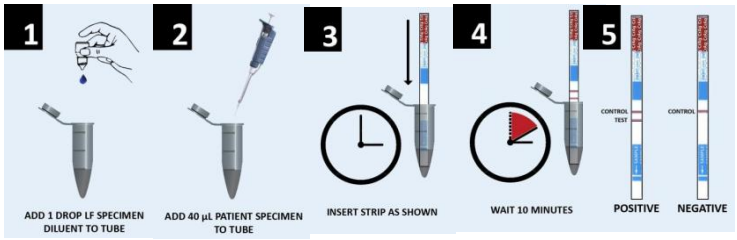
- Examen direct: 30%
- Examen direct fluor: 42%
- Culture LJ: 80%
- Culture MGIT: 92%
- LAM: 49%
  - 70% si CD4<100/mm3
  - 20% si CD4>100/mm3
- BM: 76%

TB méningée VIH +/- (Lancet Inf Dis, 2010)

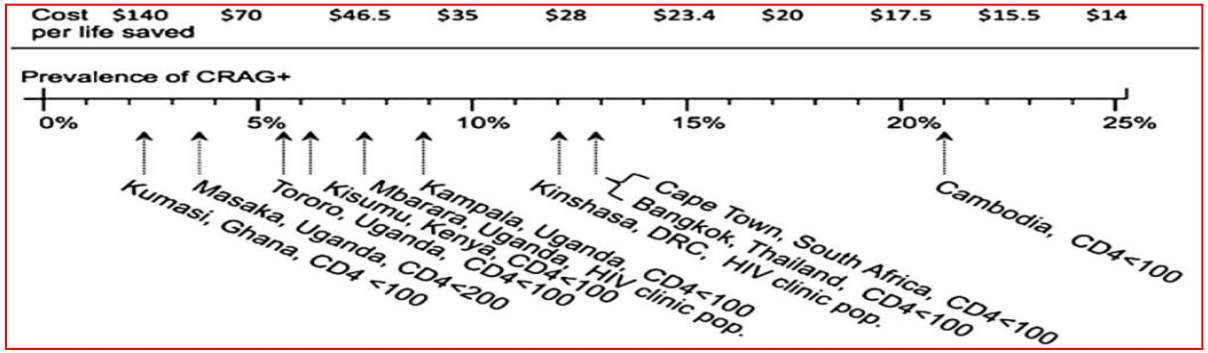
- Score diagnostic+++
- Ex direct: <5%
- Culture: 0-52%

- ADA > 8 ui/L:
  - Se 57%
  - Sp<50% chez VIH
- LAM: si CD4<100/mm3
  - Se: 50%
  - Sp: 95% (Patel, Plos one 2010)
- BM:
  - Se 59%
  - Sp: 99% (Nguyen, J Clin Microb 2014)

CrAg: technique LFA

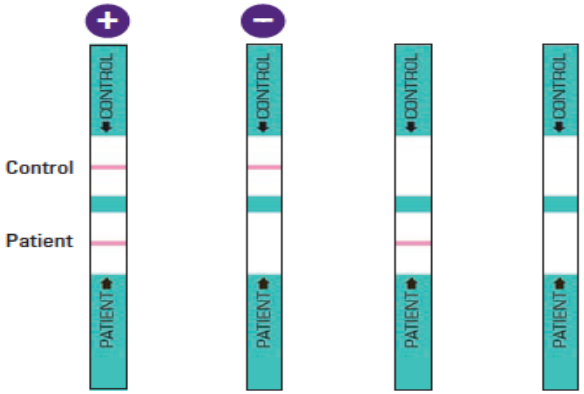


- **Rapide: 10 min, coût: 2 euros**
- **Sensibilité 100%** chez patients méningite crypto, test urinaire paraît prometteur (Jarvis CID 2011)
- **2 à 19% de positivité** du CrAg chez patients < 100 CD4 *(Facid CID 2011, Lindsley CID 2011)*
  - Précède symptômes d'environ 22 jours
  - Association à surmortalité
- Le traitement préemptif permet de **réduire la surmortalité** associée à CrAg + *(Rajasingham J AIDS 2012)*



Solthis
SOLIDARITÉ THÉRAPEUTIQUE & INITIATIVES CONTRE LE SIDA

LAM urinaire



Prospectif, Afrique du Sud
150 patients, VIH: 84%
med CD4=132/mm3
TBM confirmée n=39
TBM probable n=55
Non TBM n=59

Table 3. LAM performance outcomes in definite TBM and non-TBM patients when stratified by HIV status and CD4 count.

	All (95% CI)	HIV* (95% CI)		CD4 [All] (95% CI)		
		Negative	Positive	<100‡	100–199‡	≥200#
	(n = 93)	(n = 10)	(n = 81)	(n = 39)	(n = 23)	(n = 31)
Sensitivity†	31(17;48)	0% (0;60)	35 (20;53)	50 (27;73)	18 (2;52)	0 (0;37)
Specificity†	94 (85;99)	100 (54;100)	96 (86;99)	95 (74;99)	100 (74;100)	91(72;99)
PPV†	80 (52;96)	N/A	86 (57;98)	91 (59;99)	100 (16;100)	0 (0;84)
NPV†	65 (54;76)	60 (26;88)	67 (55;78)	64 (44;81)	57 (34;78)	72 (53;87)
Agreement	68 (57;77)	60 (26;88)	70 (59;80)	72 (55;85)	61 (39:80)	68 (49;83)

*Comparison between HIV positive and HIV negative patients was not significant; p value was 0.3.
†Expressed as percentages.
‡Comparison between sensitivity values for CD4 counts <100 with ≥100, the p value was 0.01.
#Comparison between sensitivity values for CD4counts <200 with ≥200, the p value was 0.03.
Note: HIV status was unknown for 1 patient in the definite TBM group and 1 patient in the non TBM group.

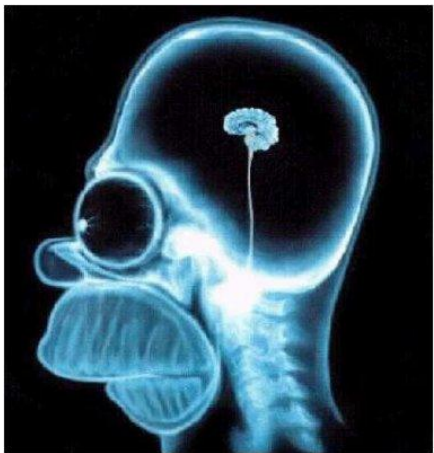
Patel, Plos One 2010

Solthis
SOLIDARITÉ THÉRAPEUTIQUE & INITIATIVES CONTRE LE SIDA

L'imagerie est-elle vraiment utile ?

- Toxo: oui
  - mais le traitement d'épreuve permet une réponse en 7-10 jours
  - Intérêt en cas d'échec mais peu de dg curable
- TBM: un peu
  - fait partie critères diagnostiques mais IRM>>TDM
- Méningite crypto: non
- Méningite bactérienne: non
- Pour éliminer CI à la PL chez patient avec déficit neurologique focal, mais qui prendra le risque d'une PL??

=> Place pour échec TT toxo et déficit focal.



Solthis
SOLIDARITÉ THÉRAPEUTIQUE & INITIATIVES CONTRE LE SIDA

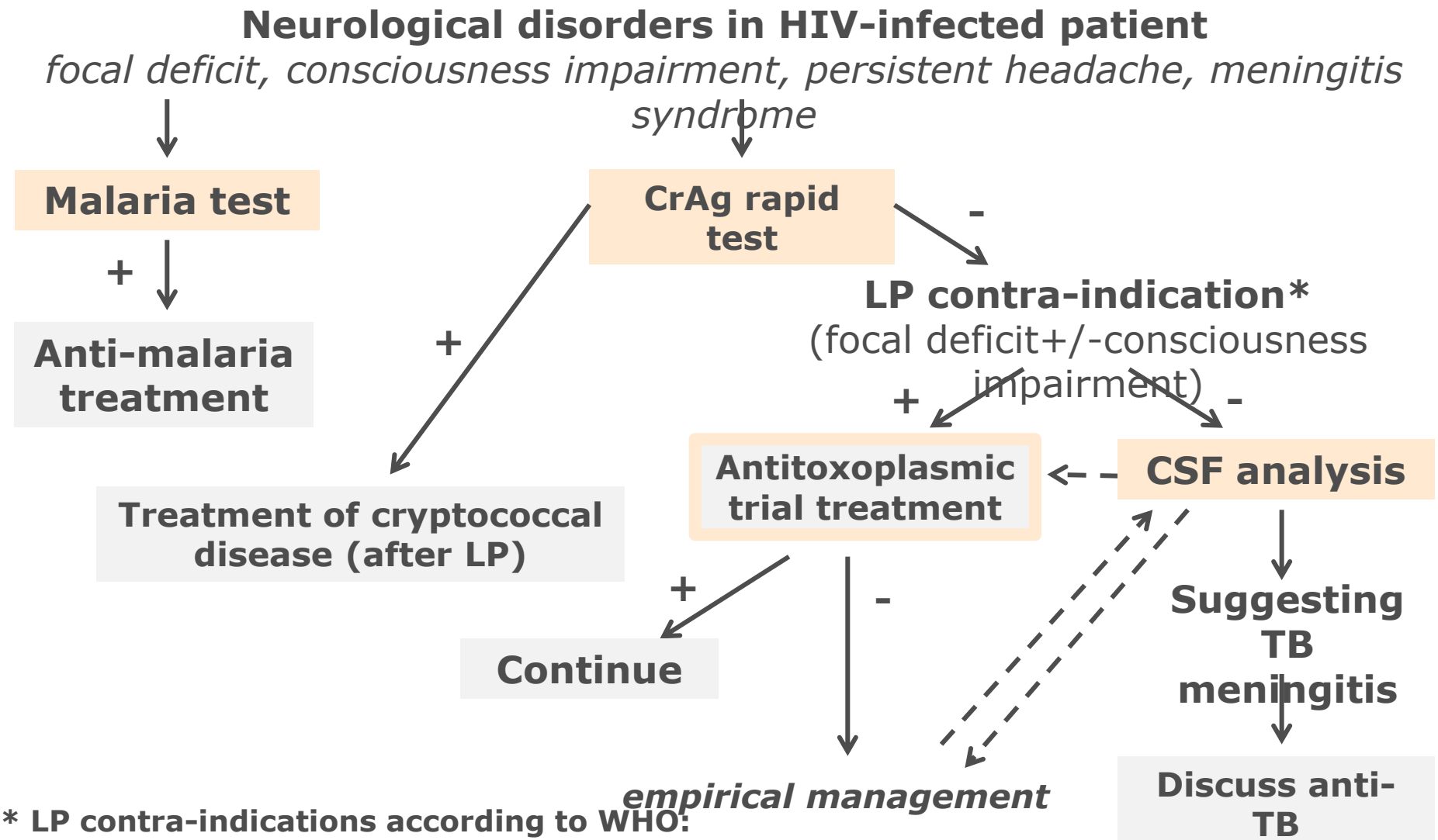
La ponction lombaire est-elle vraiment utile ?

- A visée diagnostique:
  - Toxo: pas utile en pratique
  - Méningite crypto: inutile ??
    - excellente sensibilité AgCr sérum, plasma et même urine (94-100%) (Jarvis CID 2011).
  - TBM: très utile
    - Base du score diagnostic
    - Cependant intérêt LAM urinaire si CD4 bas.
  - Méningite bactérienne: essentiel
  - Toujours utile pour diagnostic différentiel
- A visée thérapeutique:
  - Ponction lombaire soustractives essentielle dans méningite crypto
    - Amélioration survie (Meda, J AIDS 2014)

=> La ponction lombaire est nécessaire

Solthis
SOLIDARITÉ THÉRAPEUTIQUE & INITIATIVES CONTRE LE SIDA

Ponction lombaire, l'expérience de Solthis en Sierra Leone

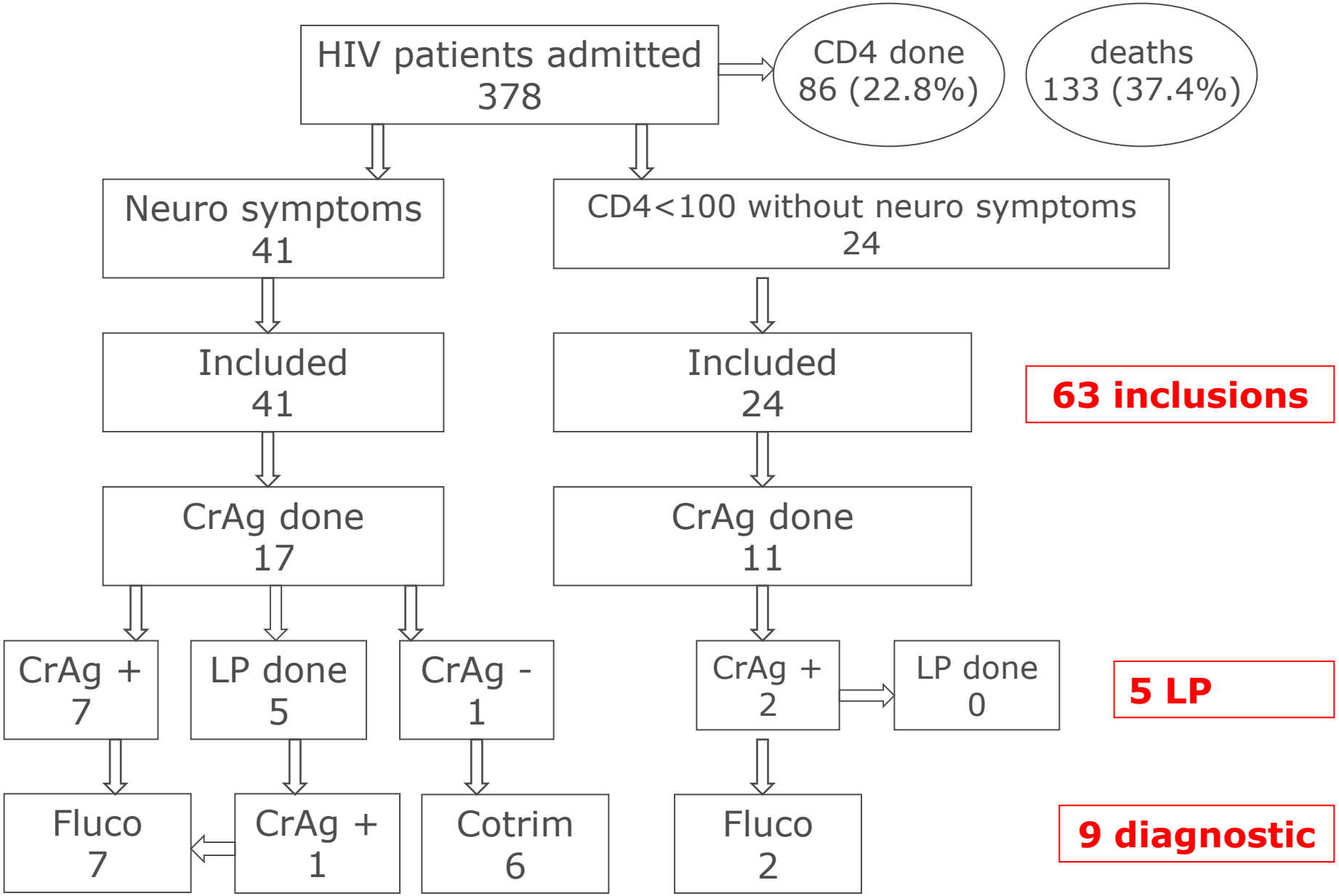


*** LP contra-indications according to WHO:**

significant coagulopathy or suspected space occupying lesion based on focal neurological signs, recurrent seizures, or confirmed on CT scan. Raised intracranial pressure is not a contraindication to LP. Contraindication may include major spinal deformity and consistent patient refusal.

Solthis
SOLIDARITÉ THÉRAPEUTIQUE & INITIATIVES CONTRE LE SIDA

Progress report at 11 months



Manifestations neurologiques chez les patients hospitalisés au CHU de Conakry : Un diagnostic à améliorer compte tenu de leur impact majeur sur la mortalité

(Neurological Disorders among HIV infected Patients Hospitalized in Conakry: A Diagnosis to improve considering their Major Impact on Mortality)

G. CHOAKEN[1], R. VILAIN[2], F. LAMONTAGNE[2], G. LURTON[2], M. BARRY[3], A.A.S. DIALLO[4], L. LAHO[5], D. MANDIOU[6], E. PAPOT[2], F. HUBER[2], M. CISSÉ[1]

1. Service de Dermatologie, CHU Donka, Guinée - 2. ONG Solthis, Guinée et France - 3. Service des Maladies Infectieuses, CHU Donka
4. Service de Médecine Interne, CHU Donka - 5. Service de Neurologie, CHU Ignace Deen, Guinée - 6. Laboratoire, CHU Donka

Prise en charge selon le syndrome :

	Déficit moteur (hors paraplégie)	Syndrome méningé	Autre	Total
N	24	17	13	54
Ponction lombaire*	0	6 (35%)	0	6 (11%)
Encre de chine ou Ag cryptocoque	0	0	0	0
TDM cérébral	1	0	0	1 (2%)
Traitement antitoxoplasmique d'épreuve	12 (50%)	0	0	12 (22%)
Traitement présomptif du syndrome méningé (C3G ou fluconazole ou antituberculeux)	0	7 (41%)	0	7
Absence de traitement spécifique	12	10	7	29 (54%)

Pronostic

Manifestation neurologique	N	Décès durant l'hospitalisation	OR
Présence	54	28 (52%)	3,2 (p<0,01)
Absence	122	31 (25%)	1

Solthis
SOLIDARITÉ THÉRAPEUTIQUE & INITIATIVES CONTRE LE SIDA

Mise en place étude PIONG, Conakry mai 2014

- Autoquestionnaire 12 cliniciens CHU
- prise en charge PVVIH > 5 ans 11/12

- Fréquence des ION
  - Cryptococose rare 4/11

- Pratique de la PL
  - Formation théorique et pratique 12/12
  - Jamais 2/12
  - Entre 1 et 5/an: 8/12
  - Plus de 5/an: 3/12

- Examen nécessaire avant PL (Sd méningé) ?
  - Oui: 12/12
    - FO: 12/12
    - TDM: 3/12

- Raisons expliquant le faible nombre de PL
  - Manque de formation 7/12
  - Manque de matériel 7/12
  - Manque de pratique 4/12
  - Risque aggravation 4/12

Traitement des IO neuro

IO	traitement	posologie	durée
Toxo	11/12	5/12	2/12
Crypto	8/12	4/12	3/12
TB méningée	10/12	10/12	6/12

Solthis
SOLIDARITÉ THÉRAPEUTIQUE & INITIATIVES CONTRE LE SIDA

Scanner avant PL: mythe ?
« primum non nocere » vs evidence based medicine

- Complication rarissime en pratique
- 85% HTIC lors méningite bactérienne
  - 85 pts à haut risque (P LCR>40 cm H2O) vs 218 pts à faible risque, pas de différence dans l'évolution (Van de Beek, NEJM 2004)
  - Engagement est une complication des méningites bactérienne
- Scanner retrouve 24% anomalies et 1,3% de CI (Hasbun, NEJM 2001) mais pas de définition validé des anomalies TDM à risque!
- FO n'est pas un pré-requis, (Glimaker, Scand J infect Dis 2013)
- Corrélation clinique discutée (Hasbun, NEJM 2001, O'Laughlin Emer Med Int 2013, Duffy 1982)
- Pratique du scanner a pour conséquence:
  - Retard thérapeutique : 1-4 H
  - Augmentation mortalité (+4%/h)
  - Augmentation diagnostics incertains (AB sans preuve)
- Non respect des guide line en pratique (Van de Beek, NEJM 2004)
  - 42% TDM inutile fait par excès
  - 32% TDM non fait alors qu'indiqué
- Rôle néfaste des enseignants dans le propagation des mythes. (Kaufman,Eur J Int Med 2013)

Solthis
SOLIDARITÉ THÉRAPEUTIQUE & INITIATIVES CONTRE LE SIDA

Conclusions: IO neuro en pays ressources limitées

- Fréquent, mortalité élevée, malgré disponibilité traitement
- sous diagnostiquées donc sous traitées avec mortalité hospitalière majeure
- Intérêt tests rapides
- Pratique ponction lombaire dg et TT à développer
- beaucoup d'actions possibles:
  - Traitement en zone décentralisée, test urinaire
  - Traitement précoce/immédiat utilisant test rapide
  - Algorithme clinique
  - Formation
  - Développement de nouvelles stratégies thérapeutiques (dose fluconazole ?)
  - La transposition du système de PEC diagnostique (TDM, IRM…) des pays à ressources encore « illimitées » n'est pas une fin en soi.
- L'initiation des ARV est souvent oublié
  - Crainte justifié de l'IRIS crypto avec traitement fungistatique
  - Perte de chance dans les autres cas