

Fait clinique

Leucoencéphalite multifocale progressive révélant un Sida chez une enfant de 13 ans

C. Hugonenq¹, V. Lethel¹, H. Chambost², G. Michel², B. Chabrol¹, J. Mancini^{1*}

¹Service de neurologie pédiatrique, hôpital d'enfants de la Timone, boulevard Jean-Moulin, 13385 Marseille cedex 5, France ; ²service d'hématologie pédiatrique, hôpital d'enfants de la Timone, boulevard Jean-Moulin, 13385 Marseille cedex 5, France

(Reçu le 28 décembre 2000 ; accepté le 18 septembre 2001)

Résumé

Observation. – Une patiente âgée de 13 ans présentait une hémiparésie droite et un syndrome cérébelleux dans un contexte d'immunosuppression. La sérologie du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) était positive. Un diagnostic de leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP) a été porté devant une atteinte de la substance blanche sur l'IRM cérébrale et une PCR (*polymerase chain reaction*) du virus JC positive dans le liquide céphalorachidien (LCR). Malgré un traitement par trithérapie et cidofovir, le décès est survenu trois mois plus tard.

Conclusion – Un diagnostic tardif de Sida a été ainsi porté 13 ans après une contamination néonatale devant une complication neurologique. La LEMP, due à une infection opportuniste par le virus JC, demeure de mauvais pronostic. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

sida / leucoencéphalite multifocale progressive / virus JC / cidofovir

Summary – Progressive multifocal leukoencephalopathy revealing Aids in a 13-year-old girl.

Case report. – A 13-year-old girl with an immunosuppression developed a right hemiparesis and a cerebellar syndrome. She was seropositive for HIV. A progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) was suspected because of white matter lesions (MRI) and established on detection of JC virus in CSF by polymerase chain reaction (PCR). In spite of highly active antiretroviral treatment (HAART) and cidofovir, she died three months later.

Conclusion – Late AIDS diagnosis was established during a neurological complication, 13 years after a neonatal transmission. PML caused by JC opportunistic virus still has a poor prognosis. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

Child / Aids-related opportunistic infection / leukoencephalopathy, progressive multifocal / papovaviridae infections / cidofovir

La leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP) est une affection démyélinisante subaiguë progressive du système nerveux central (SNC), due à une infection opportuniste par le virus JC. Le sida en est actuellement la principale cause. Nous rapportons l'observation d'une patiente âgée de 13 ans dont le diagnostic tardif de contamination néonatale par le

virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a été porté devant un tableau de LEMP.

OBSERVATION

Ma... est née en mars 1985, de parents non consanguins, en bonne santé. Hospitalisée dès sa naissance pour infection maternofoetale bactérienne et hypotrophie (2 kg à terme), elle a reçu un traitement par antibiothérapie et transfusion de plasma frais congelé.

*Correspondance et tirés à part.
Adresse e-mail : jmancini@ap-hm.fr (J. Mancini).

L'évolution a été simple. Ma... est sortie à domicile au 15^e jour de vie. Le développement staturopondéral et psychomoteur était normal. À l'âge de cinq ans, M... a présenté une varicelle sévère et à huit ans un zona. À partir de 11 ans, bronchites et pneumopathies à répétition survenaient, faisant suspecter le diagnostic de mucoviscidose. Malgré les nombreuses hospitalisations, la scolarisation était normale.

À l'âge de 13 ans, Ma... a été hospitalisée pour céphalées, hémiparésie droite et syndrome cérébelleux d'installation aiguë, dans un contexte de pneumopathie lobaire droite fébrile. Le scanner cérébral sans injection mettait en évidence une hypodensité de la substance blanche au niveau de l'hémisphère cérébelleux droit et de la région paramédiane droite de la protubérance. L'IRM cérébrale montrait un hypersignal en T2 de la substance blanche de l'hémisphère cérébelleux droit et de la protubérance non rehaussée par le gadolinium (*figure 1*). Une encéphalite subaiguë d'étiologie virale était suspectée. Il existait une lymphopénie (GB = 6 000 avec 12 % de lym-

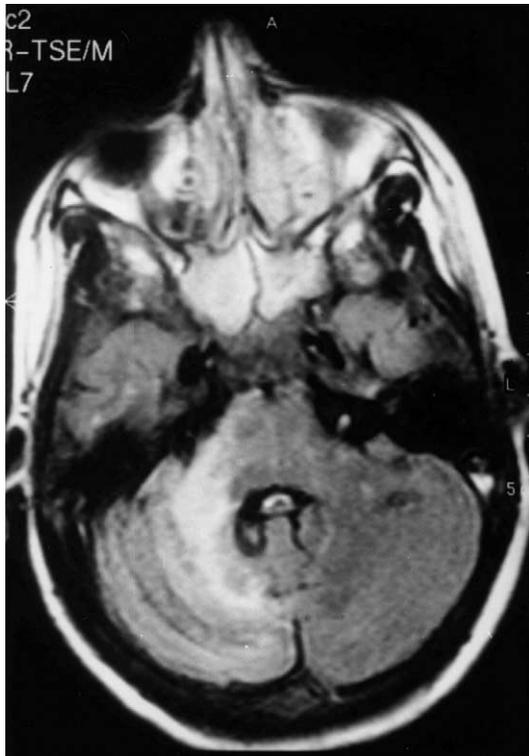


Figure 1. IRM cérébrale, hypersignal en séquence FLAIR de la substance blanche de l'hémisphère cérébelleux droit et de la protubérance.

phocytes) avec effondrement de la population CD4+ ($17/\text{mm}^3$) et un syndrome inflammatoire modéré. Des sérologies EBV, *Mycoplasma pneumoniae*, étaient négatives. La sérologie VIH était positive avec une charge virale élevée (292 000 copies d'ARN viral plasmatique par mL). L'analyse du liquide céphalorachidien (LCR) était complétée par une recherche par *polymerase chain reaction* (PCR) du virus JC qui se révélait positive et celle de la toxoplasmose négative. L'analyse quantitative de la PCR pour le virus JC n'a pas été réalisée.

Un diagnostic tardif de sida dû à une contamination néonatale a donc été porté devant un tableau de LEMP. Une trithérapie antirétrovirale (zidovudine, lamivudine, névirapine) était commencée, associée à une tentative de traitement de l'infection JC par cidofovir. Malgré une amélioration de l'état immunitaire, la situation clinique s'est aggravée progressivement avec apparition d'une tétraparésie, d'algies diffuses, d'un syndrome cérébelleux, de troubles de la déglutition, d'une dysphonie et d'altération tardive des fonctions supérieures. Cette aggravation était corrélée avec les données de l'IRM qui montraient une extension et une bilatéralisation des lésions (*figure 2*). Le décès est survenu trois mois après.

COMMENTAIRES

La LEMP est une affection rare [1], due à une infection opportuniste survenant dans un contexte de déficit immunitaire. Le sida en est de loin la cause la plus fréquente (1 à 4 % des sida), devant les maladies lymphoprolifératives, inflammatoires et les traitements immunosuppresseurs. La survenue de LEMP chez l'enfant est exceptionnelle [2]. Quelques cas pédiatriques ont été rapportés dans la littérature, après contamination materno-fœtale [3] ou post-transfusionnelle [3-5].

L'agent responsable est le virus JC de la famille des papovavirus, largement répandu dans la population générale. Des anticorps antivirus JC sont retrouvés chez 10 % des enfants sains entre un et dix ans. La fréquence du portage du virus JC augmente rapidement à l'adolescence. La sérologie du virus JC est positive chez 75 % des sujets adultes sains. La primo-infection est asymptomatique. Le virus persiste à l'état de latence chez le sujet sain, sans manifestation clinique, dans une localisation mal précisée [6]. La réactivation du virus JC se produit principalement en cas d'immunosuppression. La recherche de l'ARN



Figure 2. IRM cérébrale, séquence pondérée T2, aggravation des lésions avec hypersignal bilatéral de la substance blanche du cervelet et de la protubérance.

viral plasmatique, par technique PCR, est négative chez le sujet immunocompétent. En revanche la PCR du virus JC dans le sang est positive chez 38 % des sujets VIH+ sans LEMP et 89,5 % des sujets VIH+ avec LEMP. Le virus JC atteint le système nerveux central par voie hématogène. Il est transporté par les lymphocytes B infectés [7].

La LEMP débute par un déficit neurologique d'installation subaiguë dont la symptomatologie est fonction du siège des lésions. Classiquement, les manifestations sont une mono ou hémiparésie ou hémianopsie ou un syndrome frontal. Un syndrome cérébelleux et une atteinte du tronc cérébral marquée par un déficit de plusieurs paires crâniennes sont fréquemment observés dans les LEMP survenant au cours du sida [8], comme ce fut le cas chez notre jeune patiente. Les cas pédiatriques rapportés ne présentaient pas de particularités cliniques par rapport aux adultes [3-5]. L'évolution est marquée par une aggravation progressive comme dans notre observation clinique.

Pendant longtemps, le diagnostic de LEMP était donné par l'étude anatomopathologique. Le virus JC présente un tropisme pour les oligodendrocytes qu'il va détruire occasionnant des lésions de démyélinisation. Ces lésions en multiples foyers confluent en larges plages de démyélinisation constituées d'« oligodendrocytes transformés » avec un volumineux noyau et la présence d'inclusions virales, entourés d'astrocytes monstrueux. Le virus JC est mis en évidence par hybridation dans les « oligodendrocytes transformés ». Les axones sont préservés. Typiquement, les lésions atteignent la substance blanche sous-corticale puis profonde, de façon uni- ou bilatérale, dans les régions pariéto-occipitales, plus rarement frontales, temporales et au niveau du tronc cérébral et du cervelet. Cependant, au cours du sida, la fosse postérieure est plus souvent atteinte, comme dans notre observation [8, 9].

Actuellement, devant un tableau clinique évocateur, le diagnostic est le plus souvent porté sur les données de l'imagerie et de la biologie. L'IRM met en évidence des lésions en hyposignal en T1 et en hypersignal en T2, pas ou peu rehaussées par le gadolinium. La topographie correspond aux lésions anatomiques précédemment décrites, avec une bonne corrélation anatomo-radio-clinique [8-10]. L'absence d'atrophie corticale et d'hypersignaux périventriculaires permet de différencier la LEMP de l'encéphalopathie VIH, au cours de laquelle des lésions de démyélinisation peuvent se retrouver [10]. La recherche par PCR du virus JC dans le LCR permet de confirmer le diagnostic avec une sensibilité de 80 % et une spécificité de 100 % [11].

La survie spontanée est de deux à quatre mois [1], avec quelques cas de survies prolongées [12]. Certains auteurs ont montré une corrélation entre ces évolutions plus favorables et une faible charge en virus JC [13]. Divers traitements non spécifiques ont été proposés avec des résultats le plus souvent peu probants. La cytarabine, traitement de première intention, n'a pas fait la preuve de son efficacité [14, 15]. Des résultats encourageants ont été obtenus avec le cidofovir (amélioration clinique et radiologique, négativation de la PCR JC dans le LCR) mais des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ces premiers résultats [16]. Il n'a pas été efficace chez notre jeune patiente. Les traitements antiviraux par trithérapie ont donné des espoirs, mais les résultats sont actuellement controversés [15].

La LEMP reste donc une affection sévère de mauvais pronostic, pour laquelle il est nécessaire d'évaluer de nouveaux protocoles thérapeutiques. La prévention et le traitement de l'infection par VIH avant le stade de sida sont pour l'heure l'unique possibilité.

RÉFÉRENCES

- 1 Berger JR, Kaszovitz B, Post MJ, Dickinson G. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection. A review of the literature with a report of sixteen cases. *Ann Intern Med* 1987 ; 107 : 78-87.
- 2 Stoner GL, Walker DL, Webster HD. Age distribution of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Acta Neurol Scand* 1988 ; 78 : 307-12.
- 3 Berger JR, Scott G, Albrecht J, Belman AL, Tornatore C, Major EO. Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV 1 infected children. *AIDS* 1992 ; 6 : 837-41.
- 4 Vandersteenhoven JJ, Dbaibo G, Boyko OB, Huletta CM, Anthony DC, Wilfert C. Progressive multifocal leukoencephalopathy in pediatric acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1992 ; 11 : 232-7.
- 5 Araujo AP, Pereira HS, Oliveira RH, Frota AC, Esperanca JC, Duarte F. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a child with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Arq Neuropsiquiatr* 1997 ; 55 : 122-5.
- 6 Walker DL, Padgett BL. The epidemiology of human polyomaviruses. In : Sever JL, Madden D, Eds. *Polyomaviruses and human neurological disease*. New York : Alan R Liss Inc ; 1983. p. 96-106.
- 7 Tornator C, Berger JR, Houff S, Curfman B, Meyers K, Winfield D, et al. Detection of JC virus DNA in peripheral lymphocytes from patients with and without progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 1992 ; 31 : 454-62.
- 8 Ingrand D, Gray F. Leucoencéphalite multifocale progressive. *Arch Anat Cytol Pathol* 1997 ; 45 : 127-34.
- 9 Feydy A, Carlier R, Gray F, Bernard L, Mutschler C, Laure R, et al. Leucoencéphalopathie multifocale progressive du SIDA : Une corrélation anatomo-radio-clinique. *J Radiol* 2000 ; 81 : 233-6.
- 10 Donovan Post MJ, Yiannoutsos C, Simpson D, Booss J, Clifford D, Cohen B, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS : are there any MR findings useful to patient management and predictive of patient survival ? *Am J Neuroradiol* 1999 ; 20 : 1896-906.
- 11 Weber T, Turner R, Frye S, Ruf B, Haas J, Schielke E, et al. Specific diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy by polymerase chain reaction. *J Infect Dis* 1994 ; 169 : 1138-41.
- 12 Berger JR, Mucke L. Prolonged survival and partial recovery in AIDS associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 1988 ; 38 : 1060-5.
- 13 Hall CD, Dafni U, Simpson D, Clifford D, Wetherill P, Cohen B, et al. Failure of cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 1345-51.
- 14 Taoufik Y, Gasnault J, Karaterki A, Pierre-Ferey M, Marchadier E, Goujard C, et al. Prognostic value of JC virus load in cerebrospinal fluid of patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Infect Dis* 1998 ; 178 : 1816-20.
- 15 Enting RH, Portegies P. Cytarabine and highly active antiretroviral therapy in HIV related progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurol* 2000 ; 247 : 134-8.
- 16 Al-Sahi R, Sadler M, Davies E, Nelson MR, Gazzard BQ. Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) treatment with cidofovir. In : Abstract. 12th World AIDS Conference. Geneva 1998 ; 562/32193.