

Une atteinte cérébrale

Le VIH pénètre tôt dans le système nerveux et y persiste presque exclusivement dans les macrophages intra-cérébraux (cellules microgliales). Si l'infection chronique du cerveau est quasi systématique, ses conséquences cliniques sont inconstantes, et l'on ne maîtrise pas encore les raisons de cette variabilité. Le VIH peut également pénétrer dans les nerfs périphériques et participer à l'éclosion de signes neurogènes dont l'aspect clinique varie selon le stade de la maladie. Les neuropathies douloureuses posent les problèmes pratiques les plus aigus. Lorsqu'un déficit immunitaire s'installe, d'autres atteintes cérébrales dites secondaires sont observées; à ce stade, il est souvent difficile de distinguer l'effet direct du virus des conséquences d'autres lésions cérébrales.

Données cliniques

L'éclosion de symptômes cliniques neurologiques n'est pas constamment observée, ce qui signifie que la simple présence du virus dans certaines cellules du cerveau n'est pas suffisante pour induire des lésions importantes.

Au niveau du système nerveux central, certains symptômes sont cependant probablement attribuables directement au VIH 1:

- Chez l'adulte au stade de déficit immunitaire sévère, une baisse des performances intellectuelles avec une perte progressive des capacités d'autonomie est observée chez environ 15 % des patients après 18 mois. En revanche, avant le stade de déficit immunitaire sévère, une baisse des capacités intellectuelles suffisante pour avoir des conséquences pratiques est exceptionnelle.
- Chez l'enfant 18 % des enfants nés de mère séropositive sont eux-mêmes infectés et 20 % d'entre eux développent entre 6 et 18 mois un déficit immunitaire sévère et une atteinte grave des fonctions intellectuelles, aboutissant vers l'âge de 15 mois à un handicap important.

La durée de vie habituelle des enfants ayant ce type d'atteinte est de 4 ans. Quatre vingts pour cent des enfants ont peu de signes neurologiques et, en moyenne, une intelligence normale à l'âge de 10 ans. Il existe probablement un parallélisme entre la gravité des atteintes immunes et cérébrales le taux de lymphocytes CD4⁺ circulants à l'âge de 4 ans est, par exemple, prédictif de l'état intellectuel à 10 ans. Les symptômes secondaires au niveau du système nerveux central sont très divers: infections en particulier à cytomegalovirus et à toxoplasme, tumeurs - lymphomes - sarcomes, accidents vasculaires cérébraux... Les symptômes observés au niveau de la moelle et du système nerveux périphérique peuvent être précoces et réversibles - syndrome de Guillain-Barré, paralysie faciale...; d'autres sont plus tardifs et permanents. L'atteinte médullaire et certaines neuropathies périphériques douloureuses ont souvent les conséquences les plus graves.

Données biologiques

La pénétration du virus dans le cerveau est précoce. L'existence de souches virales ayant un tropisme cérébral particulièrement important n'a pu être réellement établie. De même, la manière dont le virus pénètre dans le système nerveux n'est pas établie avec certitude. Il est probable qu'il existe une pénétration de virions libres, mais très rapidement captés par les macrophages périvasculaires et une pénétration de monocytes, voire de lymphocytes infectés.

Les situations cliniques sont variables et il ne saurait exister une seule physiopathologie commune à tous les symptômes cliniques.

La principale cellule infectée dans le cerveau est le macrophage. Il est probable que la microglie ait besoin d'être activée au préalable pour pouvoir répliquer le virus. Une infection directe des neurones n'a jamais pu être démontrée avec certitude. Les astrocytes pourraient dans certains cas accumuler des produits viraux (protéine *nef* par exemple).

L'existence d'une mort neuronale est maintenant très probable, bien que la liaison entre l'intensité de la mort neuronale et l'écllosion de symptômes soit difficile à établir. L'ampleur de la réponse inflammatoire intracérébrale au moment du décès est variable d'un sujet à l'autre, mais peut être très faible. Les mécanismes de la mort neuronale font l'objet de recherches intenses, en particulier sur :

- Le rôle direct de produit viraux, en particulier de la protéine d'enveloppe gpl20, mais aussi des protéines *tat* et *nef*, dans la mort neuronale. La gpl20 est neurotoxique et la neurotoxicité passe directement ou indirectement par l'amplification des mécanismes neurotoxiques liés au glutamate,

en particulier par l'intermédiaire des récepteurs au N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA). La gp120 modifie l'homéostasie du calcium intra-neuronal.

- Le rôle neurotoxique des facteurs sécrétés par les macrophages infectés ou activés - cytokines (en particulier le *Tumor Necrosis Factor* (TNF)), monoxyde d'azote (NO), acide arachidonique...
- Le rôle cytotoxique des cellules immunes infectées ou activées présentes ou ayant pénétré dans le système nerveux un rôle neuro- et astro-toxique des monocytes infectés a été établi. Le rôle potentiel des lymphocytes T cytotoxiques n'a été qu'à peine étudié alors que ces cellules ont été isolées dans le liquide céphalorachidien de patients.

Les conséquences des co-infections de voisinage dans la neurotoxicité et surtout dans l'activation des macrophages cérébraux (les rendant vulnérables au virus) n'ont guère été étudiées.

Prévention des lésions intra-cérébrales ou intra-neurales et traitements des symptômes existants

Pour servir ces objectifs, différentes stratégies peuvent être envisagées

- Réduire la virémie circulante le développement d'antiviraux nouveaux ne peut que favoriser la diminution du nombre de patients ayant des signes neurologiques. D'après plusieurs résultats un peu parcellaires, l'AZT aurait probablement un rôle bénéfique sur les symptômes d'encéphalopathie liée au VIH1. L'AZT pénètre relativement mal dans le parenchyme cérébral, les autres antiviraux (ddC, ddI) n'y pénétrant pas du tout. Ce problème de pénétration limitée des substances solubles dans le parenchyme cérébral est un phénomène dont il faut tenir compte; de ce fait, la galénique des antiviraux et de modificateurs de la barrière hémato-encéphalique devrait être soigneusement étudiée.
- Réduire la pénétration des cellules immunes, infectées mais surtout activées, à travers la barrière hémato-céphalique.
- Moduler l'activation du macrophage et modifier la sécrétion de TNF ou de NO: ces stratégies seraient d'un intérêt considérable qui dépasserait largement le cadre de l'infection par le VIH.
- Agir sur l'homéostasie calcique intra-neuronale dans un but de prévention de la neurotoxicité de tels agents sont déjà étudiés et font l'objet d'un essai thérapeutique (mémantine, nimodipine).

En tout état de cause, un traitement préventif ou "modulateur" ne doit pas faciliter la réplication virale. Le développement de thérapeutiques des maladies opportunistes doit être accentué, en considérant là encore les problèmes de pénétration dans le système nerveux central. Des médicaments permettant une lutte plus efficace contre la douleur liée aux neuropathies restent à mettre au point.

Le nombre de comprimés à prendre et la forme galénique doivent être compatibles avec le maintien de la qualité de vie des patients, dans la mesure où le traitement durera plusieurs années.

En conclusion

L'allongement progressif de la durée de vie des sujets infectés ne peut qu'être accompagné d'une plus grande fréquence des symptômes et séquelles neurologiques, comme cela est observé dans de nombreuses autres pathologies chroniques, en particulier celles liées à l'hématologie maligne. La possibilité de voir persister le virus dans le cerveau alors que des progrès seraient obtenus au niveau périphérique doit aussi retenir l'attention. Enfin, la régulation de la réponse immune intracérébrale est probablement un élément majeur de la lutte contre la mort neuronale. Ces différents axes ont des conséquences qui dépasseront le seul cadre de l'infection par le VIH et pourraient bénéficier, pour certains d'entre eux, à des pathologies comme la sclérose en plaques.

BIBLIOGRAPHIE

- BACELLAR H, MUNOZ A, MILLER EN, COHEN BA, BESLEY D, SELNES OA, BECKER JT, MCARTHUR JC. Temporal trends in the incidence of HIV-1-related neurologic diseases: multicenter ATDS cohort study, 1985-1992. *Neurology* 1994, 44: 1892-1900.
- BENOS DJ, MCPHERSON S, HAHN BH, CHAIKIN MA, BENVENISTE EN. Cytokines and HIV envelope glycoprotein gp120 stimulate Na⁺/H⁺ exchange in astrocytes. *J Biol Chem* 1994, 269: 13811-13816
- BLUMBERG BM, GELBARD HA, EPSTEIN LG. HIV-1 infection of the developing nervous system: central role of astrocytes in pathogenesis. *Virus Res* 1994, 32: 253-267
- BREW BJ, CURRIE JN. HIV-related neurological disease. *J Med Aust* 1993, 158: 104-108
- BREW BJ. HIV-1-related neurological disease. *J Acquir Immun Defic Syndr* 1993,6 (Suppl 1): S10-S15
- DAWSON VL, DAWSON TM, UHL GR, SNYDER SH. Human immunodeficiency virus type 1 coat protein neurotoxicity mediated by nitric oxide in primary cortical cultures. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993, 90: 3256-3259
- EPSTEIN LG, GENDELMAN HE. Human immunodeficiency virus type 1 infection of the nervous system: pathogenetic mechanisms. *Ann Neurol* 1993, 33: 429-436
- GENDELMAN HE, LIPTON SA, BUKRTNSKY MI, NOTTET HSLM. *J Leuk Biol* 1994, 56: 389-398
- HURTREL B, CHAKRABARTT L, HURTREL M, MONTAGNTER L. Targets cells during early STV encephalopathy. *Res Virol* 1993, 144: 41-46
- LANNUZEL A, LIEDO PM, LAMGHTTNTA HO, VTNCENT JD, TARDTEU M. HIV-1 envelope proteins gp120 and gp160 potentiate NMDA-induced [Ca²⁺]_i increase, alter [Ca²⁺]_i homeostasis and induce neurotoxicity in human embryonic neurons. *Eur J Neurosci* 1995, 7: 2285-2293.

LIPTON SA, GENDELMAN HE. Dementia associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1995,332: 934-940

LIPTON SA. HIV displays its coat of arms. *Nature* 1994,367 : 113-114

NUOVO GJ, GALLERY F. MACCONNELL P. BRAUN A. In situ detection of polymerase chain reaction-amplified HIV- 1 nucleic acids and tumor necrosis factor-alpha RNA in the central nervous system *Am J Pathol* 1994,144: 659-666

SITDIS JJ, GATSONIS C, PRICE RW, SINGER EJ, COLLIER AC, RICHMAN DD, HIRSCH MS, SCHAERF FW, FISCHL MA, KIEBURTZ K. SIMPSON D, KOCH MA, FEINBERG J. DAFNI U and the AIDS Clinical Trials Group. Zidovudine treatment of the AIDS dementia complex : results of a placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 1993,33 : 343-349

TARDIEU M, MAYAUX MJ, SEIBEL N. FUNCK-BRENTANO I, STRAUB E. TEGLAS JP, BLANCHE S. Cognitive assessment of school-age children infected with maternally transmitted human immunodeficiency virus type 1. *J Pediatr* 1995,126: 375-379

WILEY CA. Pathology of neurologic disease in AIDS. *Psychiatr Clin North Am* 1994, 17: 1-15