

## repères par Tiphaine Pierret

et/ou technique pour compenser les séquelles de cette perte neuronale, dont l'une des premières conséquences est l'incapacité à gérer les activités complexes du quotidien, notamment l'observance d'un traitement médicamenteux. La charge virale dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) est souvent élevée en cas d'encéphalopathie à VIH évolutive. Mais comme elle ne reflète pas forcément le degré d'atteinte, « *le diagnostic précoce des maladies neurologiques liées au VIH repose d'abord en pratique clinique sur l'identification de petits troubles cognitifs* », souligne

Jacques Gasnault. Et de préciser : « *Les troubles d'observance peuvent être, par exemple, les prémices de troubles cognitifs mineurs.* » Un bilan plus détaillé comportant une évaluation des fonctions cognitives viendra ensuite préciser le degré d'atteinte neuronale et surtout son retentissement dans la vie quotidienne, afin de mettre en place un soutien adapté.

Comme pour toutes les maladies, les pathologies du SNC doivent donc être diagnostiquées précocement afin d'adapter les traitements le plus tôt possible.

# VIH et cerveau : 20 années de recherche

*L'impact du VIH sur le cerveau a fait l'objet de nombreuses recherches.*

*Les premières études ont permis de déterminer les cibles cérébrales du virus et d'émettre des hypothèses sur les mécanismes cellulaires responsables des maladies neurologiques.*

*Mais depuis l'arrivée des multithérapies en 1996, la dynamique de la recherche neurologique sur le VIH s'est considérablement relâchée.*

*Explications avec le Pr Marc Tardieu, directeur de recherche du laboratoire « immunité antivirale systémique et cérébrale » au CHU de Bicêtre (Kremlin-Bicêtre).*

Du fait de son importance capitale, le cerveau est un organe particulièrement bien protégé des agressions externes et internes. La barrière hémato-encéphalique (BHE), en particulier, permet de contrôler les échanges entre le cerveau et le sang, limitant ainsi le passage d'un grand nombre d'agents pathogènes.

Les premières études portant sur l'infection du SNC par le VIH ont démarré en 1985, deux ans après la découverte du virus. Il s'agissait alors de comprendre comment le VIH pouvait traverser la BHE pour entrer dans le cerveau. Cette question est encore débattue à l'heure actuelle, mais plusieurs hypothèses ont émergé et semblent coexister.

**L'entrée du VIH dans le cerveau.** Tout d'abord, le virus pourrait directement altérer la BHE, ouvrant ainsi la voie à quelques particules virales libres vers le cerveau. Par ailleurs, « *certaines cellules dites microgliales, situées autour des vaisseaux sanguins de la BHE, expriment en permanence le récepteur CD4 à leur surface*, explique le Pr Tardieu. *Elles peuvent donc facilement être infectées par le virus et jouer ainsi un rôle de portes d'entrée vers le cerveau.* »

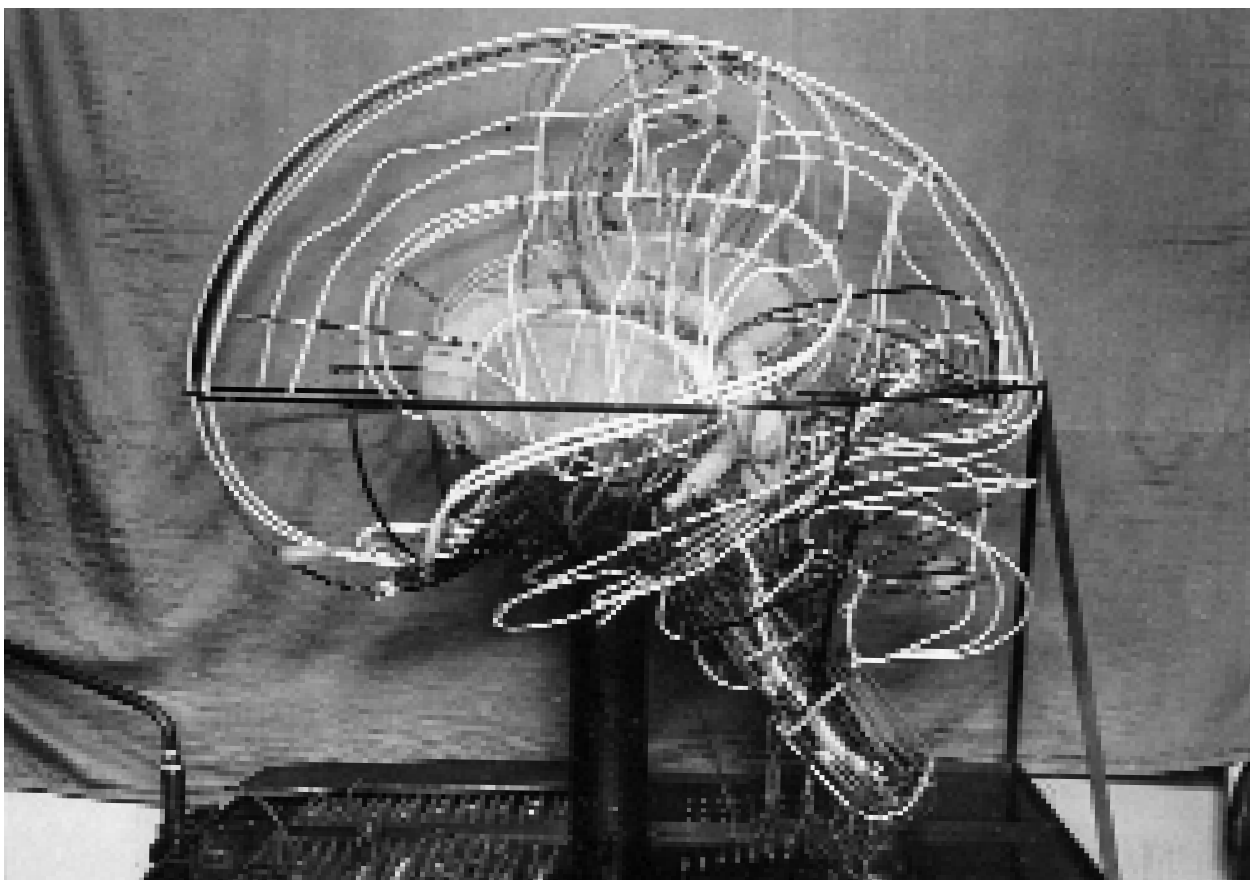
Le VIH utiliserait aussi les macrophages présents dans la circulation sanguine comme « cheval de Troie » : une fois infectées, ces cellules immunitaires pourraient faciliter la pénétration du virus dans le cerveau. Une augmentation du renouvellement des macrophages est d'ailleurs constatée dans le cerveau lors d'une inflammation liée à l'infection par le VIH.

Une fois entré, ce dernier infecte des cellules et peut se multiplier. Les virus retrouvés dans le cerveau proviennent donc à la fois de la circulation sanguine externe et de la multiplication virale interne.

**Les cibles cérébrales du VIH.** Principales cellules du SNC, les neurones ne sont pas directement infectés par le VIH. « *Il est aussi peu probable que les oligodendrocytes, qui forment la myéline, et les cellules endothéliales, composant la BHE, soient infectées par le virus*, souligne le Pr Tardieu. *Nous observons pourtant des dégradations des neurones, de la myéline et de la BHE chez certaines personnes souffrant d'atteintes neurologiques.* » Le résultat indirect de l'infection d'autres cellules cérébrales par le VIH.

Plusieurs travaux de recherche ont en effet montré que, dans le cerveau, le virus infecte essentiellement les macrophages et les cellules microgliales, au sein desquelles il est capable de se répliquer. Mais il est également présent à faible dose dans les astrocytes, des cellules cérébrales aux multiples fonctions. « *Près de 1 % des astrocytes contiennent de l'information virale, comme le montrent les résultats de biopsies post mortem de cerveaux contaminés*, explique le Pr Tardieu. *Mais le VIH ne parviendrait visiblement pas à se répliquer dans ces cellules.* »

**Le réservoir cérébral.** À partir de 1989, de nombreuses études épidémiologiques ont révélé une diminution de la prévalence des troubles cérébraux, grâce aux premiers



traitements. Malgré cela, le virus restait détectable dans le cerveau. L'idée de réservoir cérébral, selon laquelle le VIH infecterait certaines cellules du cerveau, non pas pour se reproduire mais pour se maintenir en réserve, a alors émergé. Comme dans la circulation sanguine, où des virus sont mis en mémoire dans certains lymphocytes, il existerait donc, au sein du tissu cérébral, des cellules infectées qui gardent en elles le virus, mais ne participent pas à sa réplication. Ces réservoirs font actuellement l'objet de travaux de recherche dans le laboratoire du Pr Tardieu. « *Nous avons observé une réplication du VIH permanente mais faible dans les cellules microgliales infectées, explique-t-il, mais il est probable qu'elles meurent rapidement. Par contre les astrocytes, dont la durée de vie est plus longue, pourraient être de bons candidats pour jouer ce rôle de réservoir viral dans le cerveau.* »

**Un thème de recherche en désuétude.** Depuis 1996, les thérapies hautement actives ont continué de diminuer

« **Le VIH infecterait certaines cellules du cerveau, non pas pour se reproduire mais pour se maintenir en réserve.** »

l'incidence des atteintes neurologiques liées au VIH. « *Nous pensions alors qu'il suffisait de faire baisser la charge virale dans le sang pour la voir baisser dans le cerveau, explique Marc Tardieu. De nombreux chercheurs ont donc arrêté de travailler sur le thème des maladies neurologiques liées au VIH, pour se tourner davantage vers d'autres pathologies en développement, telles que la maladie d'Alzheimer.* » Les crédits de recherche dans ce domaine ont aussi été considérablement réduits. Pourtant, malgré les traitements, le virus persiste dans le cerveau, et les médicaments disponibles y pénètrent difficilement à cause de la BHE.

Selon le professeur, il serait donc important de se pencher à nouveau sur ces problèmes neurologiques, en particulier sur cette persistance virale. « *Il faudrait notamment comprendre comment le virus pénètre dans les astrocytes, alors que ces cellules ne possèdent pas de récepteurs CD4, savoir si leur fonctionnement est altéré et si l'information virale intégrée peut être transmise à des cellules microgliales* », conclut-il. Le problème de l'identification des moyens à mettre en œuvre pour éliminer totalement le pool de cellules infectées dans le cerveau, comme dans la circulation sanguine, reste donc entier.