

est de savoir s'il existe une synergie entre les processus lésionnels en œuvre au cours de l'infection cérébrale à VIH et ceux impliqués dans la maladie d'Alzheimer. Comme les lésions cérébrales de la maladie d'Alzheimer se constituent sans doute sur plusieurs années, il faudra du temps pour obtenir des données prospectives. On peut néanmoins envisager dès à présent que la perte neuronale favorise la survenue de la maladie d'Alzheimer chez les patients séropositifs au VIH. Les personnes qui ont été victimes de traumatismes crânio-encéphaliques ont en effet un risque plus élevé de développer une maladie d'Alzheimer. Or il est possible de mettre en évidence, au cours de l'infection à VIH, une perte neuronale précoce au niveau de l'hippocampe – une zone elle-même lésée de façon constante au cours de la maladie d'Alzheimer (Lawrence et al. 2002). Plusieurs études ont signalé que la perte neuronale liée au VIH était associée à la présence au niveau du cerveau de plaques amyloïdes (Esiri et al. 1998), ainsi qu'à celle de dépôts de protéine bêta-amyloïde (Green et al. 2005). Ces deux types lésionnels constituent des anomalies caractéristiques de la maladie d'Alzheimer. En outre, l'observation parallèle de coupes de cerveau chez des patients Alzheimer et chez des patients

atteints par le VIH montre une certaine similitude en termes de dépôts amyloïdes au niveau du lobe frontal, même si les plaques sont plus nombreuses chez les patients Alzheimer.

Conclusion

Ces réflexions basées sur des mécanismes physiopathologiques potentiels nous questionnent sans qu'il soit possible pour l'heure d'y répondre. Seules des études longitudinales sont susceptibles de clore ce débat. Les patients séropositifs au VIH ont au plus 25 ans d'expérience avec l'infection et nous manquons de recul pour en saisir toutes les conséquences au niveau cérébral. Il paraît donc très important de bâtir ces études prospectives longitudinales – basées sur des évaluations cognitives et des études d'imagerie (IRM morphologique et fonctionnelle). Les implications thérapeutiques de ces études seront importantes : on ne traite pas de la même manière la démence Alzheimer et la démence liée au VIH. □

(1) Il existe un problème de définition. Les critères de diagnostic de la maladie d'Alzheimer excluent de fait toutes les pathologies pouvant être à l'origine d'un syndrome démentiel (diagnostic différentiel), dont l'infection par le VIH.

VIH et atteintes cérébrovasculaires

Mathieu Zuber, Centre hospitalier Saint-Anne (Paris)

Si les causes d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont multiples, plusieurs études attestent que la séropositivité au VIH en augmente le risque. Les risques accrus de dysfonction cardiaque et d'athérosclérose des patients séropositifs comptent parmi leurs facteurs de vulnérabilité.

L'accident vasculaire cérébral (AVC)

Depuis une dizaine d'années, l'AVC commence à être reconnu comme une priorité de santé publique. Il est la première cause de handicap acquis chez l'adulte, la deuxième cause de troubles cognitifs et la troisième cause de mortalité en France, après les cardiopathies et les cancers. Avec le vieillissement général de la population, l'AVC est donc la source de très lourdes dépenses de santé. Des filières de prise en charge des AVC se sont développées, depuis 5 à 10 ans, au rythme de la bonne volonté des agences régionales d'hospitalisation. Les AVC soulèvent la problématique majeure de l'aval à l'hospitalisation aiguë : ils sont en effet sources de séquelles et de handicaps difficiles à rééduquer, lesquels nécessitent des séjours hospitaliers suffisamment longs pour permettre aux personnes de récupérer le plus possible de facultés avant leur retour à domicile. Des unités neurovasculaires, comme celle de Saint-Anne, se sont par ailleurs développées pour accueillir en urgence des patients victimes d'AVC : le but est d'y faire arriver les malades le plus vite possible pour tenter de sauver le maximum de tissus cérébraux touchés lors de l'AVC.

Tant pour les patients séropositifs que pour la population générale, les AVC sont constitués à environ 80 % d'accidents ischémiques cérébraux (AIC) (ou infarctus cérébraux), contre

20 % d'hémorragies intraparenchymateuses (HIP).

L'incidence grandissante des AVC chez les patients séropositifs tient d'une part au fait que les traitements ont permis aux patients de vivre plus longtemps, donc d'atteindre un âge à partir duquel on développe des maladies vasculaires ; et d'autre part au fait que certains traitements peuvent agir sur le risque vasculaire cérébral. Il existe en outre une augmentation du risque d'AVC chez les patients séropositifs. Une étude (Cole et al, Stroke 2004), réalisée à Baltimore et Washington, sur 4 millions de personnes de 15 à 44 ans, fait apparaître chez les patients séropositifs une incidence d'AVC de l'ordre de 0,2 % par an. Il en ressort également que le risque relatif d'AVC ischémiques chez les patients séropositifs est 13,7 fois supérieur à celui de la population non infectée ; celui d'accidents hémorragiques étant 25,5 fois supérieur. Même si l'on exclut les AVC sans rapport avec le VIH, le risque est donc clairement augmenté.

Causes des accidents ischémiques cérébraux (AIC) chez le patient séropositif

Causes générales

Dans une forte proportion de cas, il n'y a pas de relation directe entre l'AIC et l'infection par le VIH. L'AIC renvoie

alors à des causes habituelles. Chez la personne de moins de 50 ans, la première cause d'AIC est la dissection artérielle (lésion d'une artère destinée au cerveau, qui entraîne la formation d'un embolo, lequel va boucher une petite artère intracrânienne et provoquer un accident). Pour les plus âgés, la plupart des AIC sont dus à l'athérosclérose ; il existe également des causes cardioemboligènes (atteintes des valves ou modifications du rythme cardiaque).

Causes cardiaques

La dysfonction cardiaque constitue un problème fréquent chez les patients séropositifs subissant un AIC – elle se retrouve chez 1/3 des patients dans certaines études. Ses causes sont : les endocardites (infections des valves cardiaques) bactériennes, toxoplasmiques et non infectieuses ; les maladies du muscle cardiaque (cardiopathies) ; le développement de thrombus à l'intérieur des cavités cardiaques.

Les états prothrombotiques

Ce sont des modifications du contenu du sang, favorisant la thrombose, avec en particulier la déficience des protéines S, importantes pour lutter contre la coagulation. Cette déficience peut être responsable d'AIC, quoiqu'elle provoque davantage des maladies des veines que des artères. Ces modifications peuvent également concerner des anticorps anti-phospholipides, une anémie ou une coagulation intraventriculaire.

La toxicomanie

Des AIC très spectaculaires ont été décrits dans les heures suivant des injections d'héroïne ou de cocaïne, et dans une moindre mesure de crack. Le mécanisme en cause n'est sans doute pas uniforme : il semble qu'il s'agisse de problèmes tantôt cardiologiques, tantôt artériels (spasmes ou atteintes inflammatoires des parois des vaisseaux).

Les vasculopathies

Ces atteintes vasculaires peuvent être infectieuses. Il peut aussi s'agir, mais plus rarement, de lymphomes. Certaines atteintes sont liées probablement au VIH lui-même. Bien que cette terminologie soit beaucoup utilisée dans la littérature scientifique, on ne connaît toutefois pas la responsabilité exacte du virus sur les artères cérébrales pour provoquer des AIC. Deux patients africains récemment reçus à Saint-Anne ont subi de telles atteintes liées au VIH : le premier avait une maladie très spectaculaire, dilatant ses artères à la base du crâne ; chez le second la dilatation était moins importante mais touchait spécifiquement les artères intracrâniennes de petit calibre. La physiopathologie de ces modifications artérielles reste à discuter : on ne sait pas s'il s'agit de modifications locales de l'hémostase ou d'une attaque du virus.

La multiplicité des causes pouvant déboucher sur un AIC conduit les médecins à proposer de nombreux examens complémentaires aux patients qui en ont subi un. Ces examens sont, au minimum, un électrocardiogramme (ECG), une échographie cardiaque, un échodoppler cervical et un bilan de l'hémostase. Les autres examens éventuels dépendent des anomalies cliniques que le patient présente par ailleurs.

Hémorragies intra-parenchymateuses (HIP)

Il peut s'agir de causes indépendantes du VIH, notamment de malformations artérioveineuses, qui explosent parfois sous l'effet de l'hypertension artérielle. Il existe également des causes plus particulières, liées à des maladies tumorales qui sont plus fréquentes chez le patient séropositif, à des maladies infectieuses ou à des maladies de l'hémostase, que l'on rencontre généralement à un stade avancé de l'infection. La toxicomanie, plus spécifiquement relative à la consommation de crack à forte dose, est également en cause.

L'effet des traitements antiviraux

Une étude (Bozzette, N Eng J Med 2003) a montré en 2003, qu'au fil des années, le sur-risque d'infarctus du myocarde lié à la prise d'un traitement antiviral croît d'environ 26 % par an. Plus récemment, l'étude DAD (DAD study group, Aids 2004), intégrant d'autres risques vasculaires, aboutit au même résultat. Les multithérapies peuvent donc augmenter le risque d'AVC sur les moyen et long termes.

Des données cliniques ont montré que les inhibiteurs de la protéase augmentent et accélèrent aussi bien l'apparition que le développement de l'athérosclérose carotidienne. Les traitements induisent en effet des modifications métaboliques : hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, modification de sensibilité à l'insuline (hyperinsulinémie avec insulino-résistance).

Prévention

Que faire ? Pour l'heure, on surveille l'athérosclérose, afin qu'elle n'arrive pas à des chiffres de sténose potentiellement dangereux. On veille également à limiter le plus possible le cumul de facteurs de risque chez ces patients, notamment l'hypertension artérielle et le tabagisme, qui sont des facteurs d'encrassement des artères, en plus du cholestérol. La prévention passe en outre par des régimes, l'utilisation de statines et la surveillance de la glycémie.

La prise en charge d'un AVC

Des troubles transitoires du langage, des paralysies temporaires constituent des signes possibles d'un AVC dans un futur très proche (quelques jours ou semaines), qu'il faut savoir rapidement repérer. Lors de la phase aiguë d'un AVC, tous les patients, séropositifs ou non, doivent faire l'objet d'une hospitalisation d'urgence pour une prise en charge adaptée. Pour un patient séropositif, le fait de garder un handicap lié à son AVC vient ajouter une maladie chronique à celle qu'il a déjà. Cela ne va pas sans poser des problèmes d'insertion socioprofessionnelle. En outre, ce double handicap suppose une multiplicité des suivis médicaux et engendre un risque dépressif majeur (50 % des malades sont dépressifs un an après un AVC). Enfin, la probabilité de récurrence d'un événement vasculaire majeur est de 30 % cinq ans après le premier AVC. Ce sont donc des patients qu'il faut surveiller de très près. □