

# VIH et troubles neurocognitifs : la piste du lithium

16

**Karine Lacombe**  
Service des maladies infectieuses  
Hôpital Saint-Antoine (Paris)

**Bien que l'utilisation des antirétroviraux à large échelle ait particulièrement contribué à la baisse de la morbidité générale liée à l'infection par le VIH, la prévalence des troubles neurocognitifs liés au VIH s'est fortement accrue ces dernières années. Les mécanismes d'action du lithium, qui module l'expression protéique anti- et pro-apoptotique des cellules neuronales tout en réduisant l'inflammation locale, pourraient faire de cette molécule un traitement adjuvant potentiel des troubles neurocognitifs, en association avec la trithérapie antirétrovirale.**

Avant 1996, la démence liée au VIH était une cause de sida relativement fréquente et engageait le pronostic fonctionnel de l'infection de manière quasi irréversible. Depuis l'utilisation à large échelle des antirétroviraux dits puissants, la prévalence des démences graves est en baisse<sup>1</sup>, probablement grâce à la maîtrise de la réplication virale du VIH dans le cerveau. En revanche, il existe une augmen-

tation importante de la fréquence des troubles neurocognitifs mineurs chez les patients infectés par le VIH, dont l'origine est mal connue<sup>2</sup>. Le lithium, molécule modulatrice de l'humeur, est utilisée de longue date comme agent thymorégulateur dans les psychoses maniaco-dépressives. Quelques travaux fondamentaux obtenus auprès de modèles animaux appuient l'hypothèse que cette molécule pourrait avoir un effet bénéfique sur les fonctions neurocognitives des patients infectés par le VIH. Il a en effet été montré in vitro que le lithium empêchait la dégénérescence neuronale induite par les protéines gp 120 et tat du VIH, en inhibant en particulier la GSK-3 $\beta$  (enzyme impliquée dans l'apoptose neuronale). Il aurait de plus un effet anti-inflammatoire en modulant l'expression des récepteurs au TNF $\alpha$  dont la production est augmentée au cours de l'infection à VIH.

## Amélioration des fonctions cognitives

Les auteurs de cet article se sont donc appuyés sur les résultats encourageants de ces travaux préliminaires pour évaluer au cours d'un essai pilote l'efficacité du lithium sur les perfor-



« Lithium Improves HIV-associated neurocognitive impairment »  
Letendre S.L., Woods S.P., Ellis R.J., Hampton Atkinson J., Masliah E., van den Brande G., Durelle J., Grant I., Everall I., and the HNRC Group  
AIDS, 2006, 20, 1885-8

1 - Sacktor N, Lyles RH, Skolasky R, et al. « HIV-associated neurologic disease incidence changes: Multicenter AIDS Cohort Study, 1990-1998 »  
Neurology, 2001, 56, 257-260

2 - Ellis R, Langford D, Masliah E « HIV and antiretroviral therapy in the brain: neuronal injury and repair »  
Nat Rev Neurosci, 2007, 8(1), 33-44

## L'introduction des anti-rétroviraux chez les patients atteints de troubles cognitifs graves évoquant une démence a amélioré la symptomatologie

mances neuro-psychologiques de patients infectés par le VIH et présentant des troubles neuro-cognitifs. Cette étude monocentrique menée à San Diego en Californie, concernait tout patient infecté par le VIH et présentant les critères suivants : âge entre 18 et 65 ans, diagnostic de démence liée au VIH ou de troubles mineurs des fonctions cognitives sans cause reconnue, et traitement antirétroviral stable depuis plus de trois mois. Parmi les 23 patients identifiés, huit ont été inclus dans cette étude. Ils ont été traités par lithium pendant douze semaines, à la posologie nécessaire pour maintenir une concentration plasmatique comprise entre 0,4 et 0,8 mEq/L. L'évolution longitudinale des fonctions cognitives a été effectuée à l'aide de tests neuropsychologiques validés auprès de patients infectés par le VIH et regroupés pour former un score de déficit global, tandis que l'humeur était appréciée à l'aide de l'échelle de Beck (Beck Depression Inventory).

Parmi ces huit patients, sept et huit présentaient une charge virale indétectable respectivement dans le sang et dans le LCR, avec un taux moyen de lymphocytes T CD4+ de 292/mm<sup>3</sup>. Après 12 semaines de traitement par lithium, le score de déficit global a significativement diminué, témoignant d'une amélioration des fonctions cognitives, principalement au niveau des fonctions d'exécution et de la vitesse d'acquisition des informations. Il n'y a pas eu de modification notable de l'humeur et le bilan immuno-virologique est resté stable (pas de variation significative du taux de lymphocytes T CD4+, charge virale non modifiée dans le sang et dans le LCR). La tolérance du lithium a par ailleurs été correcte, avec trois patients se plaignant de dysfonction érectile réversible et un patient ayant présenté une aggravation d'une acné pré-existante.

## L'utilisation du lithium est une voie de recherche à explorer pour le traitement des déficits neurocognitifs liés au VIH

3 - Gould TD, Manji HK « Glycogen synthase kinase-3: a putative molecular target for lithium mimetic drugs » *Neuropsychopharmacology*, 2005, 30(7), 1223-37

### « Proof of concept »

Les résultats de cette étude pilote font figure de « proof of concept » et sont plutôt encourageants. Il n'existe en effet à ce jour aucun traitement des troubles cognitifs du patient infecté par le VIH, alors même que cette pathologie est

de plus en plus fréquemment diagnostiquée. Il a bien été montré que l'introduction des anti-rétroviraux chez les patients infectés par le VIH et atteints de troubles cognitifs graves évoquant une démence avait radicalement amélioré la symptomatologie<sup>1</sup>. Cependant, l'utilisation à grande échelle de ces mêmes antirétroviraux s'est accompagnée de l'émergence de troubles des fonctions supérieures mal caractérisés. Il est d'ailleurs maintenant établi qu'il ne suffit pas d'avoir un traitement antirétroviral virologiquement efficace pour constater une amélioration de ces troubles cognitifs, même quand il n'y a pas de répllication du VIH dans le LCR<sup>2</sup>. Les patients inclus dans cette étude illustrent bien cet état de fait puisque tous ont une charge virale indétectable tant dans le sang que dans le LCR, alors même qu'ils présentent une altération des fonctions supérieures objectivement mesurable.

### Une voie à explorer

Cette étude présente cependant plusieurs biais inhérents à son schéma d'analyse. Il s'agit en effet d'une étude pilote sans groupe contrôle, donc l'effet constaté ne peut être attribué au lithium avec certitude. De même, l'effectif est très faible et les tests choisis pour comparer l'évolution du score de déficit auraient dû être des tests non paramétriques ; or c'est le T-test pour séries appariées (impliquant une distribution normale des variables analysées) qui a été utilisé. De plus, la durée relativement courte du suivi et l'absence de dosage des antirétroviraux pris de façon concomitante ne permettent pas d'évaluer l'efficacité au long cours d'un traitement par lithium et l'absence d'effet sur le contrôle immuno-virologique de l'infection par le VIH.

Malgré ces réserves méthodologiques et au vu de l'augmentation prévisible de la prévalence des troubles cognitifs chez les patients infectés par le VIH, cette étude pilote apporte la preuve que l'utilisation du lithium et plus généralement des inhibiteurs de la GSK-3 $\beta$ <sup>3</sup> est une voie de recherche à explorer pour le traitement des déficits neurocognitifs liés au VIH. - Karine Lacombe