

Le virus du SIDA détruit effectivement des neurones

Le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), dû au virus d'immunodéficience humain de type 1 (HIV-1), est fréquemment compliqué par des symptômes neurologiques traduisant l'effet dévastateur de l'infection sur le système nerveux central. De nombreuses études cliniques indiquent que plus de 60 % des malades atteints du SIDA développent des troubles cognitifs [1] et que 25 % au moins présentent des troubles de la motricité [2]. Ces atteintes sont variables en intensité, allant d'un simple ralentissement intellectuel et d'une faiblesse légère à la démence profonde et à la paralysie. Tous les auteurs s'accordent, cependant, sur le fait que le HIV-1 ne s'attaque pas directement aux populations neuronales [3]. Il semble qu'il en soit de même pour les cellules de la macroglie, astrocytes ou oligodendrocytes. Les sites de réplication cellulaires que l'on observe, à l'autopsie, concernent au contraire des populations de la lignée macrophagique (microglie, macrophages et cellules polynucléées) et les études réalisées *ex vivo* sur tissu humain confirment cette atteinte privilégiée [4]. La question même d'une véritable destruction neuronale était directement posée, de nombreux neuropathologistes ne parvenant pas à mettre en évidence une perte neuronale significative. Les travaux publiés ces dernières semaines par Wiley *et al.* [5] (UC San Diego, USA) et par Everall *et al.* [6] (Londres, GB) lèvent cependant une partie de ces doutes. A partir de plus d'une trentaine d'autopsies et de 11 biopsies, Wiley *et al.* sont parvenus à réaliser une étude quantitative très solide tant en microscopie photonique qu'au niveau ultrastructural. Ils démontrent ainsi, chez les SIDA déments, une atrophie corticale (20 % de réduction par rapport aux contrôles séropositifs) tout à

fait cohérente avec une perte observée de 30 à 50 % des neurones larges (dans les régions pariétales et temporales surtout). En parallèle de cette destruction neuronale proprement dite, les auteurs mettent en évidence une perte de 25 % des contacts synaptiques et des anomalies morphologiques majeures de certaines dendrites, également visibles — sous la forme d'une vacuolisation — à la microscopie électronique. Aucun neurone, au contraire, ne contenait des antigènes viraux retrouvés, dans les mêmes tissus, dans des cellules de type microglial/macrophagique. Everall *et al.* ont réalisé, de leur côté, une étude quantitative des populations de neurones dans le lobe frontal de 11 patients, comparés à des témoins non infectés. Ils observent ainsi une perte neuronale de près de 40 % liée, pour eux, au HIV puisque les patients atteints d'infections opportunistes avaient été écartés de l'étude.

Il est difficile de définir les mécanismes par lesquels le HIV-1 provoque une atteinte secondaire après infestation et multiplication dans les cellules de la lignée macrophagique. Des auteurs ont proposé que des infections opportunistes fongiques ou cytomégalovirales pourraient être à l'origine d'une atteinte neuronale secondaire. Il ne semble pas, toutefois, que les deux phénomènes soient systématiquement liés. La définition des mécanismes de l'agression est à l'évidence fondamentale pour l'avenir des patients. L'atteinte neuronale à HIV, par l'altération majeure de la qualité de vie qui découle de l'installation du syndrome démentiel, peut en effet devenir un problème essentiel alors que les virustatiques et les traitements des infections opportunistes permettent de prolonger la vie des patients. En l'absence d'une réplication du virus dans les neuro-

nes, il est probable que l'action neurotoxique découle de l'interférence avec des systèmes normalement présents. L'hypothèse qui attire aujourd'hui le plus d'attention est celle qui fait intervenir les systèmes de neurotransmission au glutamate et leur rôle dans ce que l'on appelle l'excitotoxicité. Des travaux réalisés *in vitro* ont effectivement suggéré que certains constituants viraux, la protéine d'enveloppe gp120 [7] ou une molécule de moins de 2 kDa [8], pourraient participer à l'action neurotoxique en intervenant au niveau de circuits de transmission utilisant le glutamate. Lutter contre l'action neurotoxique du HIV reviendrait alors à interférer avec les mécanismes de l'excitotoxicité, une recherche dans laquelle les pistes, sinon déjà les résultats, sont aujourd'hui particulièrement abondantes.

C. G.
M. P.

1. Navia BA, Jordan BD, Price RW. The AIDS dementia complex : I. Clinical features. *Ann Neurol* 1986 ; 19 : 517-24.
2. Navia BA, Cho ES, Pettito CK, Price RW. The AIDS dementia complex : II. Neuropathology. *Ann Neurol* 1986 ; 198 : 525-33.
3. Gray F. Les lésions du système nerveux central au cours du SIDA. *médecine/sciences* 1989 ; 5 : 145-51.
4. Peudener S, Hery C, Montagnier L, Tardieu M. Human microglial cells : characterization in cerebral tissue and in primary culture and susceptibility to HIV-1 infection. *Ann Neurol* 1991 ; 29 : 152-61.
5. Wiley CA, Masliah E, Morey M, *et al.* Neocortical damage during HIV infection. *Ann Neurol* 1991 ; 29 : 651-7.
6. Everall IP, Luthert PJ, Lantos PL. Neuronal loss in the frontal cortex in HIV infection. *Lancet* 1991 ; 337 : 1119-21.
7. Dreyer EB, Kaiser PK, Offermann JT, Lipton SA. HIV-1 coat protein neurotoxicity prevented by calcium channel antagonists. *Science* 1990 ; 248 : 364-7.
8. Giulian D, Vaca K, Noonan CA. Secretion of neurotoxins by mononuclear phagocytes infected with HIV-1. *Science* 1990 ; 250 : 1593-6.