

Disponible sur le World Wide Web à l'adresse  
[www.catie.ca/fr/traitementsida](http://www.catie.ca/fr/traitementsida)

## *Table des matières*

### I LE VIH ET LE CERVEAU

- |   |    |
|---|----|
| A. Le besoin de recherches et la stimulation du cerveau   | 1  |
| B. L'exercice s'avère utile pour améliorer la mémoire   | 4  |
| C. De bonnes nouvelles à propos du VIH et du cerveau vieillissant   | 5  |
| D. Le système immunitaire, le VIH et le rétrécissement du cerveau   | 7  |
| E. Les plaquettes sont-elles une fenêtre qui permet de voir dans le cerveau?  | 10 |
| F. Un médicament contre le psoriasis et la sclérose en plaques peut-il aider à protéger le cerveau contre la toxicité du VIH? | 12 |

## I LE VIH ET LE CERVEAU

### A. Le besoin de recherches et la stimulation du cerveau

Lorsque la pandémie du sida s'est déclarée en Amérique du Nord, les médecins ont été perplexes de voir de jeunes hommes jusque-là en santé présenter des infections potentiellement mortelles d'origine inexplicable. Ils ont vite établi que ces infections progressaient parce que le système immunitaire des patients en question était gravement affaibli.

La cause de cette immunodéficience apparente est demeurée mystérieuse jusqu'en 1983 lorsque des chercheurs de l'Institut Pasteur de Paris ont isolé le VIH pour la première fois dans les ganglions lymphatiques d'un patient atteint.

En plus des infections potentiellement mortelles et de la perte de poids impitoyable qui sont bientôt devenues les signes caractéristiques du sida, les médecins ont également observé que certains de leurs patients avaient des problèmes neurologiques complexes qui nuisaient à certaines fonctions, dont les suivantes :

- mémoire
- cognition claire
- concentration
- coordination des mouvements

Dans les cas extrêmes, d'autres problèmes se produisaient, y compris :

- parole incohérente
- perte de la maîtrise des réflexes
- faiblesse musculaire grave

produit par



La source canadienne  
de renseignements sur  
le VIH et l'hépatite C

555, rue Richmond Ouest, bureau 505  
Toronto (Ontario) M5V 3B1 Canada  
téléphone : 416.203.7122  
sans frais : 1.800.263.1638  
télécopieur : 416.203.8284  
site Web : [www.catie.ca](http://www.catie.ca)  
numéro d'organisme de bienfaisance : 13225 8740 RR

Dans un premier temps, les chercheurs croyaient que certains de ces problèmes étaient les conséquences de la propagation d'infections potentiellement mortelles vers le cerveau. Toutefois, lorsqu'on a observé ces problèmes neurologiques chez des personnes atteintes du VIH mais non du sida, les chercheurs se sont mis à chercher d'autres coupables. Avec le temps, ils ont découvert que le VIH était à l'origine de beaucoup de ces problèmes, que ce soit directement ou indirectement.

### **Comment les dommages se produisent-ils?**

Le VIH ne semble pas infecter les cellules du cerveau. Nous savons cependant que le virus infecte des cellules du système immunitaire — telles que les cellules T, les monocytes et les macrophages — qui peuvent entrer et sortir du cerveau, ainsi que d'autres cellules (telles les microglies) qui résident dans cet organe.

Les cellules immunitaires en question, notamment les macrophages, ne meurent pas rapidement après avoir été infectées par le VIH. Elles survivent et se déplacent dans le cerveau et le reste de l'organisme, crachant du VIH et des protéines liées au VIH, ainsi que des signaux chimiques qui provoquent l'inflammation. Ensemble, ces produits — le VIH, les protéines virales et les signaux inflammatoires — rendent les cellules cérébrales non fonctionnelles et causent la mort dans certains cas.

### **La multithérapie à la rescousse**

À l'époque qui a précédé l'introduction des combinaisons de médicaments puissants contre le VIH (couramment appelés multithérapie ou TAR), on appelait la perte prononcée des fonctions intellectuelles la démence liée au VIH, et son impact dévastateur sur la personnalité, le comportement et la survie faisait très peur aux personnes séropositives.

À partir de 1996, la multithérapie est devenue largement accessible au Canada et dans les autres pays à revenu élevé, et la démence liée au VIH est devenue et reste encore relativement rare.

### **Neuro-TAR**

Des rapports isolés ont fait état du déclin sévère des fonctions neurocognitives d'un petit nombre de personnes séropositives sous multithérapie. Dans la plupart des cas, le VIH était bien supprimé dans les échantillons de sang, mais pas dans le liquide céphalorachidien ou LCR, c'est-à-dire le liquide dans lequel baignent le cerveau et la moelle

épineière. Pour remédier à ce problème, les médecins peuvent modifier la multithérapie du patient pour y inclure davantage de médicaments capables d'entrer dans le LCR et d'y supprimer le VIH, ce qui permet souvent d'améliorer les fonctions neurocognitives.

Les chercheurs tentent toujours de comprendre pourquoi il y a parfois des différences entre la quantité de VIH produite dans le cerveau et celle présente dans le sang, même lorsqu'une multithérapie efficace est en cours. À l'heure actuelle, les chercheurs ne sont pas encore arrivés à un consensus quant à savoir quelle combinaison de médicaments anti-VIH est la meilleure pour supprimer le VIH dans le cerveau. Ce manque de consensus est peut-être attribuable aux résultats quelque peu déroutants des essais cliniques menés pour explorer cet effet.

### **Déficiences cognitives légères et persistantes**

La multithérapie peut supprimer grandement la production de VIH dans le corps et le cerveau, mais elle ne guérit pas l'infection au VIH. De plus, elle est incapable de supprimer complètement l'inflammation liée au VIH. Certains chercheurs craignent que, après de nombreuses années d'exposition à un faible niveau d'inflammation, plusieurs organes du corps risquent de devenir plus vulnérables au déclin causé par le vieillissement; l'un de ces organes est le cerveau. Il faut cependant noter que les données probantes à cet égard nous échappent encore. De plus, malgré le recours à une multithérapie, certaines personnes séropositives éprouvent des problèmes neurocognitifs légers. Des études de longue durée doivent être menées pour déterminer si les problèmes neurocognitifs légers persistent ou se corrigent au fil du temps sous l'effet d'une multithérapie. Heureusement, les atteintes neurocognitives légères ne semblent pas empêcher les gens de faire les tâches habituelles associées à la prise en charge de soi.

### **Freiner ou renverser la dégénérescence neurologique**

En plus des casse-têtes et des jeux de numération comme Soduku, certaines personnes séropositives trouvent que les exercices d'entraînement cérébral sont très utiles pour améliorer la mémoire. Ces exercices semblent réussir en stimulant et améliorant les parties du cerveau qui participent au traitement de l'information et à la mémoire. Les résultats d'essais cliniques menés auprès de personnes séronégatives laissent croire que les exercices d'entraînement cérébral améliorent la mémoire, la parole (en aidant les gens à se rappeler

et à utiliser davantage de mots) et la vitesse de la pensée. Même si l'on attend encore de grands essais cliniques contrôlés sur l'efficacité des exercices d'entraînement cérébral chez les personnes séropositives, certaines d'entre elles les ont trouvés utiles.

Pour en savoir plus sur les exercices d'entraînement cérébral, lisez l'article très intéressant de Maggie Atkinson qui est paru dans le magazine *Vision positive* :

- [http://visionpositive.ca/f/V1112/Teteforte\\_f.htm](http://visionpositive.ca/f/V1112/Teteforte_f.htm)

Le neurologue Bruce Brew (Sydney, Australie) et ses collègues ont mené des recherches approfondies sur les effets qu'exerce le VIH sur le cerveau. Ils soulignent qu'il n'y a pas de données de grands essais cliniques randomisés et contrôlés évaluant différents moyens de conserver ou d'améliorer la fonction cérébrale des personnes vivant avec le VIH. Cependant, en se fondant sur les recherches menées chez des personnes séronégatives, le Dr Brew laisse croire que les personnes séropositives peuvent prendre des mesures qui pourraient « aider à minimiser les effets du vieillissement en plus de retarder l'apparition d'[affections neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer] ». Les mesures en questions comprennent les suivantes :

- exercices aérobiques
- dépistage et, si nécessaire, traitement du prédiabète et du diabète
- traitement efficace d'une tension artérielle plus élevée que la normale (hypertension)
- maîtrise des taux anormaux de cholestérol dans le sang

### Entrons dans le cerveau

Les études sur le cerveau sont complexes parce que, entre autres, les chercheurs ne comprennent pas complètement comment cet organe impressionnant fonctionne. De plus, pour des raisons évidentes, les chercheurs ne peuvent se permettre de prélever systématiquement des tissus cérébraux auprès des humains. Ainsi, la recherche neurologique a parfois recours aux tissus cérébraux d'animaux; les singes, les rats et les chats étant les choix les plus populaires des neuroscientifiques. Parmi les autres éléments de cette recherche, mentionnons les techniques de balayage sophistiquées conçues pour examiner le cerveau humain, notamment l'imagerie par résonance

magnétique (IRM). On peut aussi examiner les fonctions cérébrales en faisant subir des évaluations d'écriture, de parole et de dessin à des volontaires. Certaines études ont recours à des ponctions lombaires, soit des interventions consistant à prélever et à analyser une petite quantité du liquide dans lequel baignent le cerveau et la moelle épinière. Enfin, certaines études peu nombreuses analysent des échantillons de tissus cérébraux humains prélevés lors d'une autopsie.

Tous ces moyens visant à déterminer ce qui se passe dans le cerveau sont complexes et exigent beaucoup de temps, ainsi que l'expertise de techniciens compétents et de chercheurs chargés d'interpréter les résultats. De plus, tout comme la recherche biomédicale en général, la recherche sur le cerveau coûte très cher. Ainsi, les techniques d'imagerie et les autres interventions mentionnées dans ce rapport ne sont pas utilisées systématiquement pour le suivi de la santé de Monsieur ou Madame tout le monde.

Dans ce qui semble être une tentative de contourner certains de ces obstacles, certains chercheurs ont analysé des échantillons de sang afin de déterminer s'ils pouvaient en tirer des informations pertinentes quant à la santé du cerveau.

Dans ce numéro de *TraitementSida*, nous explorons plusieurs nouveautés récentes en ce qui concerne l'impact du VIH sur le cerveau, ainsi que d'éventuelles pistes de recherche susceptibles d'atténuer cet impact.

### RÉFÉRENCES :

1. Snider WD, Simpson DM, Nielsen S, et al. Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: analysis of 50 patients. *Annals of Neurology*. 1983 Oct; 14(4):403-18.
2. Levy JA, Shimabukuro J, Hollander H, et al. Isolation of AIDS-associated retroviruses from cerebrospinal fluid and brain of patients with neurological symptoms. *Lancet*. 1985 Sep 14;2(8455):586-8.
3. Vilmer E, Barré-Sinoussi F, Rouzioux C, et al. Isolation of new lymphotropic retrovirus from two siblings with haemophilia B, one with AIDS. *Lancet*. 1984 Apr 7;1(8380): 753-7.
4. Klatzmann D, Barré-Sinoussi F, Nugeyre MT, et al. Selective tropism of lymphadenopathy associated virus (LAV) for helper-inducer T lymphocytes. *Science*. 1984 Jul 6; 225(4657):59-63.
5. Wiley CA, Schrier RD, Nelson JA, et al. Cellular localization of human immunodeficiency virus infection within the brains of acquired immune deficiency syndrome patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 1986 Sep;83(18):7089-93.

6. Koenig S, Gendelman HE, Orenstein JM, et al. Detection of AIDS virus in macrophages in brain tissue from AIDS patients with encephalopathy. *Science*. 1986 Sep 5;233(4768):1089-93.
7. Carne CA, Tedder RS, Smith A, et al. Acute encephalopathy coincident with seroconversion for anti-HTLV-III. *Lancet*. 1985 Nov 30;2(8466):1206-8.
8. Appay V, Sauce D. Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: cause and consequences. *Journal of Pathology*. 2008 Jan;214(2):231-41.
9. Gendelman HE, Zheng J, Coulter CL, et al. Suppression of inflammatory neurotoxins by highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-associated dementia. *Journal of Infectious Diseases*. 1998 Oct;178(4):1000-7.
10. Kadiu I, Gendelman HE. Human Immunodeficiency Virus type 1 Endocytic Trafficking Through Macrophage Bridging Conduits Facilitates Spread of Infection. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. 2011 Dec;6(4):658-75.
11. Kraft-Terry SD, Buch SJ, Fox HS, et al. A coat of many colors: neuroimmune crosstalk in human immunodeficiency virus infection. *Neuron*. 2009 Oct 15;64(1):133-45.
12. Ellis RJ, Gamst AC, Capparelli E, et al. Cerebrospinal fluid HIV RNA originates from both local CNS and systemic sources. *Neurology*. 2000 Feb 22;54(4):927-36.
13. Lescure FX, Omland LH, Engsig FN, et al. Incidence and impact on mortality of severe neurocognitive disorders in persons with and without HIV infection: a Danish nationwide cohort study. *Clinical Infectious Diseases*. 2011 Jan 15;52(2):235-43.
14. Grossman Z, Meier-Schellersheim M, Paul WE, et al. Pathogenesis of HIV infection: what the virus spares is as important as what it destroys. *Nature Medicine*. 2006 Mar;12(3):289-95.
15. Bogoch II, Davis BT, Venna N. Reversible dementia in a patient with central nervous system escape of human immunodeficiency virus. *Journal of Infection*. 2011 Sep;63(3):236-9.
16. Harezlak J, Buchthal S, Taylor M, et al. Persistence of HIV-associated cognitive impairment, inflammation, and neuronal injury in era of highly active antiretroviral treatment. *AIDS*. 2011 Mar 13;25(5):625-33.
17. Wright E. Neurocognitive impairment and neuroCART. *Current Opinion in HIV/AIDS*. 2011 Jul;6(4):303-8.
18. Cysique LA, Waters EK, Brew BJ. Central Nervous System Antiretroviral Efficacy in HIV infection: A qualitative and quantitative review and implications for future research. *BMC Neurology*. 2011 Nov 22;11(1):148.
19. Cysique LA, Brew BJ. Prevalence of non-confounded HIV-associated neurocognitive impairment in the context of plasma HIV RNA suppression. *Journal of Neurovirology*. 2011 Apr;17(2):176-83.
20. Knaepen K, Goekint M, Heyman EM, et al. Neuroplasticity—exercise-induced response of peripheral brain-derived neurotrophic factor: a systematic review of experimental studies in human subjects. *Sports Medicine*. 2010 Sep 1;40(9):765-801.
21. Griffin ÉW, Mullally S, Foley C, et al. Aerobic exercise improves hippocampal function and increases BDNF in the serum of young adult males. *Physiology & Behavior*. 2011 Oct 24;104(5):934-41.
22. Igase M, Kohara K, Miki T, et al. The association between hypertension and dementia in the elderly. *International Journal of Hypertension*. 2012;2012:320648.
23. White WB, Wolfson L, Wakefield DB, et al. Average daily blood pressure, not office blood pressure, is associated with progression of cerebrovascular disease and cognitive decline in older people. *Circulation*. 2011 Nov 22;124(21):2312-9.
24. Seo SW, Lee JM, Im K, et al. Cardiovascular Risk Factors Cause Cortical Thinning in Cognitively Impaired Patients: Relationships among cardiovascular risk factors, white matter hyperintensities, and cortical atrophy. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*. 2011 Sep 22. [Epub ahead of print]
25. Yaffe K, Lindquist K, Schwartz AV, et al. Advanced glycation end product level, diabetes, and accelerated cognitive aging. *Neurology*. 2011 Oct 4;77(14):1351-6.
26. Maarouf CL, Dausgs ID, Kokjohn TA, et al. Alzheimer's disease and non-demented high pathology control nonagenarians: comparing and contrasting the biochemistry of cognitively successful aging. *PLoS One*. 2011;6(11):e27291.
27. Brew BJ, Crowe SM, Landay A, et al. Neurodegeneration and ageing in the HAART era. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. 2009 Jun;4(2):163-74.
28. Pulliam L, Rempel H, Sun B, et al. A peripheral monocyte interferon phenotype in HIV infection correlates with a decrease in magnetic resonance spectroscopy metabolite concentrations. *AIDS*. 2011 Sep 10;25(14):1721-6.

---

## B. L'exercice s'avère utile pour améliorer la mémoire

L'exercice aérobique régulier — cyclisme, jogging, course à pied, natation, divers sports — procure de nombreux bienfaits, notamment le renforcement du système cardiovasculaire, le maintien d'un poids santé et l'amélioration de l'humeur.

Les résultats d'expériences sur des souris indiquent que l'exercice améliore les facultés d'apprentissage et de rétention de l'information de ces animaux. De plus, des chercheurs ont trouvé que les personnes séronégatives âgées actives étaient moins sujettes à la neurodégénérescence que les personnes non actives. Tout cela laisse croire que l'exercice pourrait constituer une stratégie simple et utile pour ralentir le déclin des capacités cognitives des personnes à mesure qu'elles vieillissent.

Chez les jeunes adultes séronégatifs, la course à pied et le cyclisme se sont montrés utiles pour améliorer la mémoire. Les chercheurs ne peuvent expliquer avec certitude les raisons de cet effet, mais les données d'expériences sur des animaux

---

laissent croire que ces activités stimulent l'organisme, de sorte qu'il libère un signal chimique appelé BDNF (facteur neurotrophique dérivé du cerveau). Le BDNF aide les cellules cérébrales à fonctionner pleinement en favorisant leur développement et leurs connexions entre elles, et il joue un rôle important dans le renforcement de la mémoire. La production de BDNF a lieu principalement dans le cerveau, mais aussi dans les reins, et chez les hommes dans la prostate.

Des chercheurs à l'Université de Dublin, en Irlande, ont mené des expériences auprès de 47 jeunes hommes séronégatifs en bonne santé qui n'avaient pas fait d'exercice aérobique avant l'étude. Durant celle-ci, les hommes ont fait du cyclisme intensif (jusqu'à l'épuisement) pendant trois à 30 minutes — on appelle ce genre d'activité de l'exercice aigu. Lors d'une autre partie de l'étude, les hommes ont fait régulièrement du cyclisme modéré sous supervision, pendant 30 à 60 minutes, trois fois par semaine pendant cinq semaines (exercice modéré).

Les chercheurs ont trouvé que l'exercice aigu et l'exercice modéré amélioraient l'apprentissage et la mémoire lors d'évaluations neurocognitives. Effectué pendant des périodes de plus courte durée, le cyclisme modéré n'a pas amélioré la mémoire ou l'apprentissage. Les améliorations de l'apprentissage et de la mémoire induites par l'exercice étaient associées à la présence de plus grandes quantités de BDNF dans le sang. Le cyclisme d'intensité modérée pendant cinq semaines a été associé à une amélioration du conditionnement cardiovasculaire et de la capacité pulmonaire.

D'autres expériences menées chez des humains laissent croire que l'exercice peut augmenter le volume d'une partie du cerveau appelée hippocampe. Il est probable que cette augmentation du volume cérébral est attribuable à la production de nouvelles cellules cérébrales. Les chercheurs irlandais laissent croire que ce n'est pas seulement la croissance de nouvelles cellules cérébrales qui est importante, mais aussi les connexions qui se font entre elles et le réseau qui se crée en conséquence. Cela pourrait expliquer pourquoi l'exercice met plusieurs semaines à montrer ses bienfaits neurocognitifs. Il est également possible que l'exercice améliore l'apprentissage et la mémoire en stimulant la circulation de sang oxygéné vers le cerveau.

Même si toutes les expériences dont on fait mention dans ce rapport ont porté sur des humains et des animaux séronégatifs, rien ne laisse croire

que l'exercice aérobique régulier ne profiterait pas aux personnes séropositives. En attendant des études d'envergure bien conçues sur l'impact neurologique de l'exercice aérobique à moyen et à long terme chez les personnes séropositives, ces dernières peuvent parler avec leur médecin pour déterminer quels exercices aérobiques leur conviennent. Au minimum, l'exercice peut aider à maintenir un poids santé et à réduire les risques de maladies cardiovasculaires.

#### RÉFÉRENCES :

1. Knaepen K, Goekint M, Heyman EM, et al. Neuroplasticity—exercise-induced response of peripheral brain-derived neurotrophic factor: a systematic review of experimental studies in human subjects. *Sports Medicine*. 2010 Sep 1;40(9):765-801.
2. Griffin ÉW, Mullally S, Foley C, et al. Aerobic exercise improves hippocampal function and increases BDNF in the serum of young adult males. *Physiology & Behavior*. 2011 Oct 24;104(5):934-41.

### C. De bonnes nouvelles à propos du VIH et du cerveau vieillissant

De nombreuses études ont évalué l'impact du VIH sur le cerveau depuis l'avènement de la multithérapie antirétrovirale dans les pays à revenu élevé, en 1996. Les chercheurs responsables de ces études ont recruté des personnes séropositives qui présentaient des symptômes sérieux, dont le sida, à cause de l'état affaibli de leur système immunitaire. Il est donc possible que ces études aient brossé un portrait faussé de l'impact du VIH en soulignant la présence de dommages excessifs.

Pour découvrir quels effets le VIH exerce sur le cerveau, il est important d'étudier une grande variété de personnes, y compris des personnes séropositives n'ayant pas éprouvé de symptômes sérieux comme ceux observés en présence du sida. Deux études ont porté sur des personnes séropositives présentant des symptômes minimes de l'infection. L'une d'entre elles a laissé croire que l'ampleur de la déficience neurocognitive observée chez les personnes séropositives asymptomatiques ne différait pas de celle observée chez les personnes séronégatives. Une autre étude a porté à croire que les atteintes neurocognitives légères étaient relativement courantes chez les personnes asymptomatiques. Face à ces résultats contradictoires, certains neuroscientifiques soutiennent qu'il n'est pas certain que le VIH entraîne la détérioration des facultés neurocognitives chez les personnes « médicalement

stables » qui n'ont pas de symptômes de l'infection au VIH.

### **Est-ce l'âge ou le sida?**

L'effet du vieillissement est une autre préoccupation dont il faut tenir compte lorsqu'on essaie d'évaluer les déficiences neurocognitives. Certains chercheurs soupçonnent le processus naturel de vieillissement d'intensifier l'impact du VIH sur le cerveau, et vice versa. Les études explorant cette question ont donné des résultats variables.

En partie, la variabilité des résultats est causée par l'impact confondant des comorbidités observées chez certaines personnes âgées, y compris la dépression, la toxicomanie et l'alcoolisme, les maladies cardiovasculaires et le diabète.

Des chercheurs du King's College à Londres ont effectué des évaluations neurocognitives exhaustives et des IRM auprès de 95 volontaires, dont certains étaient séropositifs. Les chercheurs ont employé le terme « médicalement stables » pour décrire les volontaires séropositifs. En plus d'être asymptomatiques, ces volontaires suivaient une multithérapie, avaient une charge virale très faible et un compte de CD4+ relativement élevé et n'avaient pas d'antécédents de toxicomanie ou de problèmes de santé mentale graves, d'où la description fournie par les chercheurs.

L'équipe du King's College a conclu que, « la seule infection au VIH ne cause pas de déficience cognitive significative lorsque les patients [n'ont pas de symptômes de l'infection au VIH et qu'ils sont médicalement stables]. »

### **Détails de l'étude**

Les chercheurs ont recruté 95 hommes gais ou bisexuels qu'ils ont répartis dans les quatre groupes suivants :

- hommes séropositifs âgés de 20 à 40 ans
- hommes séronégatifs âgés de 20 à 40 ans
- hommes séropositifs âgés de 50 à 75 ans
- hommes séronégatifs âgés de 50 à 75 ans

Les données de santé recueillies auprès de chaque homme séropositif ont été comparées à celles d'un homme séronégatif d'âge comparable qui avait reçu une éducation semblable.

Les chercheurs ont exclu toute personne qui avait reçu l'un des diagnostics suivants :

- infections liées au sida touchant le cerveau
- virus de l'hépatite B ou C

- troubles neurologiques
- antécédents de consommation de substances nuisibles (y compris l'alcool)
- tout problème chronique d'ordre cardiaque, hépatique ou rénal susceptible de nuire aux facultés neurocognitives
- troubles psychiatriques modérés ou graves

Les chercheurs ont effectué des évaluations neurocognitives exhaustives, ainsi que des analyses de sang pour dépister toute infection ou affection susceptible d'avoir un impact sur les évaluations neurocognitives, telles que le diabète, les maladies thyroïdiennes non traitées, etc. Des IRM à haute résolution ont également été effectuées.

### **Résultats — VIH et âge**

Les personnes atteintes du VIH ne présentaient pas de déficience neurocognitive, comparativement aux personnes séronégatives. L'infection au VIH n'a pas aggravé le déclin des fonctions neurocognitives causé par l'âge.

Comparativement aux volontaires plus jeunes, les chercheurs ont généralement constaté que les personnes âgées présentaient une certaine déficience neurocognitive, particulièrement sur le plan de la mémoire. Cela a été qualifié de conséquence normale du vieillissement par les chercheurs.

### **Résultats — IRM**

Les IRM à haute résolution ont détecté des changements dans certaines régions du cerveau des participants âgés – autre conséquence normale du vieillissement, selon les chercheurs.

Chez les personnes séropositives, on a observé une réduction légère du volume de la matière grise dans une région du cerveau appelée gyrus frontal.

### **Donner un sens aux résultats**

Les chercheurs londoniens ont constaté que, « en général, il n'y avait pas de déficience [neurocognitive] significative dans notre groupe de patients stables porteurs du VIH-1. » Ils ajoutent que leurs résultats « semblent indiquer que les participants séropositifs [VIH-1] stables [asymptomatiques] dont la charge virale est supprimée depuis longtemps et dont le compte de CD4+ est supérieur à 200 cellules ne manifestent pas nécessairement de déclin cognitif. »

L'équipe de Londres affirme aussi que, lors des études précédentes qui avaient permis de constater des déficiences neurocognitives chez des

personnes séropositives, on n'avait peut-être pas tenu compte de facteurs comme l'abus d'alcool et de drogues, des troubles psychiatriques et d'autres affections médicales.

Selon l'équipe de recherche, les participants inscrits à cette étude avaient un QI relativement élevé et étaient « en bonne santé médicale et psychiatrique. » Les chercheurs laissent entrevoir la possibilité que ces facteurs aient contribué à protéger les hommes en question contre la dégénérescence neurocognitive.

Des études de longue durée seront nécessaires pour déterminer ce qui arrive aux hommes médicalement stables à mesure qu'ils vieillissent avec le VIH. De plus, les études futures devront inclure une plus grande variété de personnes séropositives, y compris des femmes.

Si les résultats de l'étude londonienne se confirmaient, la prise en charge des comorbidités nuisant à la cognition (consommation d'alcool et de drogues, problèmes métaboliques comme le diabète et co-infections comme l'hépatite C) pourrait prendre de l'importance pour aider à atténuer leur impact sur le cerveau.

#### RÉFÉRENCES :

1. Thompson PM, Dutton RA, Hayashi KM, et al. Thinning of the cerebral cortex visualized in HIV/AIDS reflects CD4+ T lymphocyte decline. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2005 Oct 25;102(43):15647-52.
2. Harezlak J, Buchthal S, Taylor M, et al. Persistence of HIV-associated cognitive impairment, inflammation, and neuronal injury in era of highly active antiretroviral treatment. *AIDS*. 2011 Mar 13;25(5):625-33.
3. Towgood KJ, Pitkanen M, Kulasegaram R, et al. Mapping the brain in younger and older asymptomatic HIV-1 men: Frontal volume changes in the absence of other cortical or diffusion tensor abnormalities. *Cortex*. 2011; *in press*.

## D. Le système immunitaire, le VIH et le rétrécissement du cerveau

Dans l'article précédent, nous avons fait état d'une étude menée à Londres lors de laquelle on a observé peu de changements dans le cerveau d'hommes séropositifs médicalement stables, comparativement à des hommes séronégatifs du même âge et du même niveau d'éducation. L'équipe londonienne a toutefois effectué des IRM sensibles à haute résolution qui ont révélé que certaines régions du cerveau des hommes séropositifs étaient plus petites que celles des

hommes séronégatifs. L'équipe n'a pas cherché de raisons possibles pour cette différence dans le cadre de son étude. Cependant, une équipe américaine a mené une étude dans le but d'expliquer des différences semblables observées chez des hommes séropositifs aux États-Unis.

Les résultats préliminaires de cette étude américaine publiée dans la revue *Cerebral Cortex* laissent croire qu'il existe un lien entre la proportion de cellules infectées par le VIH circulant dans le sang et la réduction du volume de certaines régions du cerveau. Si ces résultats sont confirmés par des études futures, cela pourrait avoir des implications pour déterminer à quel moment de l'infection au VIH le traitement devrait commencer. De plus, il faudra peut-être mener des recherches afin de mettre au point des médicaments susceptibles de protéger les cellules cérébrales contre les effets toxiques des protéines du VIH et des signaux inflammatoires libérés par les cellules infectées par le VIH. Avant d'examiner en profondeur l'étude américaine, nous proposons à nos lecteurs quelques renseignements contextuels et leur rappelons que, à cause des limitations inhérentes à la conception de cette étude, ses résultats doivent être considérés comme préliminaires.

### Cellules cérébrales et VIH

Le VIH n'infecte pas directement les cellules du cerveau (neurones). Il infecte toutefois les monocytes, soit des cellules du système immunitaire qui, une fois à maturité, s'appellent macrophages. Les monocytes/macrophages (m/m) se trouvent dans toutes les parties du corps, car ils se déplacent librement d'un endroit à l'autre, y compris dans le cerveau. Il existe aussi des cellules appelées microglies qui sont de proches parents des macrophages; les microglies résident en permanence dans le cerveau où elles ont pour rôle de protéger cet organe.

Contrairement aux cellules T, les m/m ne meurent pas rapidement après avoir été infectés par le VIH. En fait, le virus saisit le contrôle des m/m et les convertit en mini-usines productrices de VIH, de protéines virales et de signaux chimiques inflammatoires, autant d'éléments qui nuisent aux neurones. Les cellules T et les m/m en santé communiquent bien avec les cellules cérébrales, et chaque type de cellule libère les signaux chimiques et les protéines qui assurent le bon fonctionnement des autres cellules. Toutefois, lorsque les m/m sont infectés par le VIH, au lieu de libérer des signaux chimiques qui contribuent au bien-être des

neurones, les m/m infectés libèrent des composés qui nuisent aux cellules du cerveau.

Lors de l'étude américaine déjà mentionnée, les chercheurs se sont concentrés sur les macrophages, partiellement en raison du lien déjà établi lors d'études antérieures entre les macrophages infectés par le VIH et la dégénérescence neurocognitive.

### Détails de l'étude

Les chercheurs ont recruté 19 participants séropositifs sous multithérapie. La majorité d'entre eux avaient une charge virale sanguine inférieure à 50 copies/ml. Aucun des participants ne souffrait des problèmes suivants :

- problème de santé mentale grave
- traumatisme crânien
- antécédents de toxicomanie

Les participants ont subi des évaluations neurocognitives limitées, et des techniciens ont effectué des IRM du cerveau. On a également effectué des épreuves de laboratoire spécialisées qui permettent de détecter la présence de monocytes infectés par le VIH dans les échantillons de sang. L'équipe s'est concentrée sur ces cellules parce que les résultats d'études antérieures avaient découvert un lien entre un niveau relativement élevé de monocytes infectés par le VIH dans le sang et un risque accru de déficience neurocognitive et de démence.

Spécifiquement, l'équipe a mesuré la quantité d'ADN VIH dans les monocytes. Les techniciens ont pu reconnaître les monocytes dans les échantillons parce que ces cellules expriment la protéine CD14 à leur surface. L'épreuve utilisée à cette fin avait une limite de détection plus basse, soit 10 copies par million de cellules. Cette épreuve est utilisée dans le cadre de recherches scientifiques seulement.

Le profil moyen des participants était le suivant :

- 18 hommes, 1 femme
- âge – 55 ans
- compte de CD4+ – 500 cellules
- nadir (niveau le plus bas) du compte de CD4+ – 170 cellules
- 18 participants sur 19 avaient une charge virale de moins de 50 copies/ml; celle du dernier participant s'élevait à 158 copies/ml
- durée de l'infection au VIH – 16 ans

### Résultats

L'équipe a réussi à diviser les participants en deux groupes comme suit :

- 10 participants sans cellules infectées par le VIH détectables dans le sang
- 9 participants ayant de l'ADN VIH détectable dans le sang, soit 132 copies par million de cellules en moyenne

Des techniciens ont également effectué des examens IRM à haute résolution du cerveau des participants. Chez les personnes présentant des cellules infectées par le VIH détectables dans le sang, les chercheurs ont constaté un rétrécissement ou une atrophie cérébrale d'importance modérée. Chez les participants sans cellules infectées par le VIH détectables dans le sang, on n'a constaté aucune atrophie cérébrale remarquable. Cette différence entre les deux groupes est significative du point de vue statistique.

L'analyse statistique n'a révélé aucune relation entre le rétrécissement du cerveau et les facteurs suivants :

- âge
- niveau de scolarité
- compte de CD4+ actuel
- nadir du compte de CD4+

Les participants dont le cerveau avait rétréci semblaient réussir moins bien lors des tests neurocognitifs. Mais il faut se rappeler qu'on a effectué un faible nombre de tests de ce genre au cours de cette étude.

### Résultats mis en perspective

Les résultats de cette étude faisant un lien entre le nombre de monocytes infectés par le VIH dans le sang et la réduction modeste du volume du cerveau sont logiques, car les monocytes infectés par le VIH peuvent se déplacer et s'accumuler dans le cerveau. La présence d'un nombre plus grand de monocytes infectés dans le cerveau pourrait nuire à cet organe en l'exposant à de grandes quantités de VIH et de protéines virales. De plus, il est quelque peu préoccupant de constater que la perte de tissu cérébral s'est produite chez des personnes présentant une faible production de VIH dans le sang (c'est-à-dire une charge virale généralement inférieure à 50 copies/ml).

La disparition de tissu cérébral a été qualifiée d'« amincissement du cortex » par l'équipe américaine. Ce problème a été observé lors



d'autres études menées auprès de personnes séropositives, mais celles-ci n'ont pas toujours tenu compte de la consommation d'alcool et de drogues, des problèmes de santé mentale et d'autres facteurs susceptibles de nuire à la santé cérébrale.

### Quelles sont les implications?

Dans le cadre de la présente étude, l'amincissement du cortex le plus important s'est produit dans une région du cerveau appelée insula antérieure bilatérale (ou tout simplement insula). Ce tissu participe à de nombreuses fonctions supérieures comme :

- contrôle des cordes vocales
- traitement de l'information se rapportant au toucher et à la perception de la douleur et de la température
- traitement de l'information se rapportant à l'orientation du corps
- coordination œil-main
- attention

Se référant à des expériences sur des souris et des personnes séronégatives, l'équipe américaine laisse entendre que les dommages à l'insula risquent d'entraîner les problèmes suivants :

- problèmes de concentration
- difficulté à évaluer les risques associés à différentes situations
- perturbation de la mémoire visuelle

Les chercheurs américains ont souligné que l'insula est attaché à plusieurs autres régions cérébrales, telles que :

- cortex cingulaire
- cortex orbitofrontal
- pôle temporal
- sulcus temporal supérieur

Lors de la présente étude, les IRM ont révélé un certain degré de rétrécissement dans ces régions cérébrales chez les personnes ayant des monocytes infectés par le VIH détectables dans le sang. Selon les chercheurs, l'endommagement de ces autres parties du cerveau pourrait causer les problèmes suivants :

- baisse du contrôle et de la coordination des muscles
- perturbations du jugement et de la maîtrise des comportements impulsifs
- affaiblissement de la capacité de se rappeler des images, des visages, des objets et peut-être certains mots

La présente étude a évalué principalement l'insula, mais beaucoup d'autres recherches seront nécessaires pour déterminer l'impact de l'infection au VIH sur d'autres régions du cerveau et les conséquences éventuelles pour la neurocognition et la personnalité, ainsi que pour trouver des moyens de ralentir ou de corriger les dommages causés.

### Interprétation des données : prudence!

Cette étude comporte plusieurs limitations, dont les suivantes :

- Il s'agit d'une étude transversale. En guise d'analogie, notons que cela équivaldrait à prendre une seule photo de quelqu'un afin de brosser son portrait intégral. Or, comme les gens changent au fil du temps, il faut faire de multiples IRM et évaluations neurocognitives sur une période de plusieurs années. Les études transversales coûtent moins cher et sont peut-être plus simples à mener que les études longitudinales. Toutefois, les études transversales ne fournissent que des données limitées.
- Le nombre de participants était relativement faible.
- On n'a effectué que des évaluations neurocognitives limitées.

Compte tenu de ces limitations, l'équipe américaine n'a pas été en mesure de prouver que la perte de tissu cérébral était causée directement par la présence de davantage de monocytes infectés par le VIH dans le cerveau. Cette étude jette toutefois les assises d'une étude plus grande, plus longue et plus intensive visant à déterminer l'impact du VIH sur différentes régions du cerveau.

Si une autre étude devait confirmer les résultats de cette étude américaine, cela pourrait souligner l'utilité de commencer le traitement anti-VIH aussitôt que possible après l'infection. L'amorce précoce du traitement pourrait aider à réduire la quantité de monocytes infectés par le VIH dans le cerveau et à préserver ainsi cet organe vital.

Plus loin dans ce numéro de *TraitementSida*, nous rendons compte d'un traitement potentiel visant à protéger le cerveau des effets de l'infection au VIH.

### RÉFÉRENCES :

1. Pulliam L, Rempel H, Sun B, et al. A peripheral monocyte interferon phenotype in HIV infection correlates with a decrease in magnetic resonance spectroscopy metabolite concentrations. *AIDS*. 2011 Sep 10;25(14):1721-6.

2. Valcour VG, Shiramizu BT, Shikuma CM. HIV DNA in circulating monocytes as a mechanism to dementia and other HIV complications. *Journal of Leukocyte Biology*. 2010 Apr; 87(4):621-6.
3. Shiramizu B, Williams AE, Shikuma C, et al. Amount of HIV DNA in peripheral blood mononuclear cells is proportional to the severity of HIV-1-associated neurocognitive disorders. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2009 Winter;21(1):68-74.
4. Saitoh A, Hsia K, Fenton T, et al. Persistence of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 DNA in peripheral blood despite prolonged suppression of plasma HIV-1 RNA in children. *Journal of Infectious Diseases*. 2002 May 15;185(10):1409-16.
5. Parisi SG, Andreis S, Mengoli C, et al. Baseline Cellular HIV DNA Load Predicts HIV DNA Decline and Residual HIV Plasma Levels During Effective Antiretroviral Therapy. *Journal of Clinical Microbiology*. 2011 Nov 30. [Epub ahead of print]
6. Piketty C, Weiss L, Assoumou L, et al. A high HIV DNA level in PBMCs at antiretroviral treatment interruption predicts a shorter time to treatment resumption, independently of the CD4 nadir. *Journal of Medical Virology*. 2010 Nov;82(11):1819-28.
7. Fink GR, Frackowiak RS, Pietrzyk U, et al. Multiple nonprimary motor areas in the human cortex. *Journal of Neurophysiology*. 1997 Apr;77(4):2164-74.
8. Eckert MA, Menon V, Walczak A, et al. At the heart of the ventral attention system: the right anterior insula. *Human Brain Mapping*. 2009 Aug;30(8):2530-41.
9. Jones CL, Ward J, Critchley HD. The neuropsychological impact of insular cortex lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2010 Jun;81(6):611-8.
10. Jones CL, Minati L, Harrison NA, et al. Under pressure: response urgency modulates striatal and insula activity during decision-making under risk. *PLoS One*. 2011;6(6):e20942.
11. Kuhnen CM, Knutson B. The neural basis of financial risk taking. *Neuron*. 2005 Sep 1;47(5):763-70.
12. Fineberg NA, Potenza MN, Chamberlain SR, et al. Probing compulsive and impulsive behaviors, from animal models to endophenotypes: a narrative review. *Neuropsychopharmacology*. 2010 Feb;35(3):591-604.
13. Berlin HA, Rolls ET, Kischka U. Impulsivity, time perception, emotion and reinforcement sensitivity in patients with orbitofrontal cortex lesions. *Brain*. 2004 May; 127(Pt 5):1108-26.
14. Pourtois G, Vocat R, N'diaye K, et al. Errors recruit both cognitive and emotional monitoring systems: simultaneous intracranial recordings in the dorsal anterior cingulate gyrus and amygdala combined with fMRI. *Neuropsychologia*. 2010 Mar;48(4):1144-59.
15. Dhar M, Pourtois G. Early error detection is generic, but subsequent adaption to errors is not: evidence from ERPs. *Neuropsychologia*. 2011 Apr;49(5):1236-45.
16. Simões-Franklin C, Hester R, Shpaner M, et al. Executive function and error detection: The effect of motivation on cingulate and ventral striatum activity. *Human Brain Mapping*. 2010 Mar;31(3):458-69.
17. Brew BJ, Crowe SM, Landay A, et al. Neurodegeneration and ageing in the HAART era. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. 2009 Jun;4(2):163-74.
18. Chang L, Andres M, Sadino J, et al. Impact of apolipoprotein E ε4 and HIV on cognition and brain atrophy: antagonistic pleiotropy and premature brain aging. *Neuroimage*. 2011 Oct 15;58(4):1017-2.
19. Kallianpur KJ, Kirk GR, Sailasuta N, et al. Regional Cortical Thinning Associated with Detectable Levels of HIV DNA. *Cerebral Cortex*. 2012; in press.
20. Jernigan TL, Archibald SL, Fennema-Notestine C, et al. Clinical factors related to brain structure in HIV: the CHARTER study. *Journal of Neurovirology*. 2011 Jun;17(3): 248-57.
21. Becker JT, Maruca V, Kingsley LA, et al. Factors affecting brain structure in men with HIV disease in the post-HAART era. *Neuroradiology*. 2011 Mar 22. [Epub ahead of print]
22. Becker JT, Sanders J, Madsen SK, et al. Subcortical brain atrophy persists even in HAART-regulated HIV disease. *Brain Imaging and Behavior*. 2011 Jun;5(2):77-85.
23. Cohen RA, Harezlak J, Gongvatana A, et al. Cerebral metabolite abnormalities in human immunodeficiency virus are associated with cortical and subcortical volumes. *Journal of Neurovirology*. 2010 Nov;16(6):435-44.
24. Tate DF, Sampat M, Harezlak J, et al. Regional areas and widths of the midsagittal corpus callosum among HIV-infected patients on stable antiretroviral therapies. *Journal of Neurovirology*. 2011 Aug;17(4):368-79.

---

## E. Les plaquettes sont-elles une fenêtre qui permet de voir dans le cerveau?

Deuxièmes sur la liste des cellules sanguines les plus nombreuses, les plaquettes sont des cellules minuscules ayant la forme d'un disque. Leur rôle principal consiste à contrôler les dommages à l'intérieur du corps. Lorsque les plaquettes sentent que des vaisseaux sanguins ont subi des dommages, elles s'activent et libèrent des signaux chimiques qui déclenchent la formation de caillots sanguins au site de la blessure pour empêcher les fuites de sang.

Les chercheurs ont également observé que les plaquettes jouent un rôle dans l'inflammation, les maladies cardiovasculaires et le cancer, et il semble qu'elles aident à contrôler les infections. Le mécanisme précis qui permet aux plaquettes d'accomplir toutes ses fonctions n'est pas encore clair, mais il pourrait y avoir un lien avec leur capacité d'exprimer des molécules qui interagissent avec le système immunitaire, ainsi qu'avec des germes. Les plaquettes peuvent aussi servir de mini-entrepôts, conservant les signaux chimiques et les protéines qui sont libérés lorsque les plaquettes sont activées.

---

Le sang des adultes contient à peu près un billion de plaquettes. Les valeurs de référence utilisées par les laboratoires varient d'un endroit à l'autre, mais un taux normal se situe habituellement au-dessus de 150 milliards. Lorsque le nombre de plaquettes chute en dessous de ce niveau, le risque de saignements incontrôlables augmente.

À l'époque précédant l'avènement des multithérapies puissantes, un taux de plaquettes anormalement faible était une complication relativement courante de l'infection au VIH. Toutefois, de nos jours, cette complication ne s'observe pas fréquemment chez les personnes suivant une multithérapie.

### Les plaquettes et le cerveau

En 2007, une équipe de chercheurs a annoncé qu'elle avait découvert un lien entre le déclin des taux de plaquettes et l'augmentation du risque subséquent d'une forme de déficience neurocognitive extrême appelée démence.

Comme l'évaluation des fonctions neurocognitives est une affaire complexe, il serait très utile d'avoir à notre disposition un simple test de sang qui pourrait prévoir de façon fiable les complications neurologiques chez les personnes vivant avec le VIH.

La confirmation des résultats inhabituels est une partie essentielle du processus scientifique. Ainsi, une autre équipe de neurologues dispersés un peu partout aux États-Unis a mené une étude de longue durée examinant les fonctions neurocognitives et les taux de plaquettes dans le sang. L'équipe n'a pas trouvé de lien concluant entre le déclin des plaquettes et la démence liée au VIH. Toutefois, les chercheurs ont constaté inopinément que le déclin des taux de plaquettes pourrait être associé à l'atrophie de différentes régions du cerveau chez certaines personnes séropositives âgées.

### Détails de l'étude

Depuis 1984, des chercheurs aux États-Unis ont recruté près de 7 000 hommes gais et bisexuels dans les villes suivantes :

- Baltimore
- Chicago
- Los Angeles
- Pittsburgh

Les participants ont été évalués deux fois par an par le personnel responsable de l'étude; lors de chaque visite, les participants étaient interviewés

et examinés et ils donnaient des échantillons de sang à des fins d'analyse. De temps en temps, des évaluations neurocognitives spécialisées et des IRM du cerveau étaient effectuées pour certains participants.

Aux fins de la présente analyse, les chercheurs ont utilisé des données portant sur 2 125 hommes séropositifs, dont 250 ont subséquemment développé une démence.

### Résultats — plaquettes

Compte tenu de plusieurs facteurs — compte de CD4+, charge virale, compte de globules rouges, âge, éducation, consommation d'alcool et de tabac, etc. —, on n'a pas trouvé de lien entre la chute des taux de plaquettes et un risque accru de démence liée au VIH.

Cette différence entre l'étude antérieure et celle actuelle est intéressante et pourrait être attribuable aux facteurs suivants :

- Dans le cadre de la présente étude, les participants ont été suivis pendant une période allant jusqu'à 25 ans. Lors de l'étude antérieure, dont les résultats ont été rapportés en 2007, le suivi n'avait duré que quelques années.
- La présente étude comptait plus de participants et n'a porté que sur des hommes présentant une large gamme de compte de CD4+. L'étude précédente avait porté sur des hommes et des femmes, et de nombreux participants comptaient moins de 300 cellules CD4+.

### Résultats — IRM

Dans un sous-groupe de 83 hommes séropositifs âgés de 51 ans et plus, on a constaté un lien entre le déclin des taux de plaquettes et le rétrécissement d'une partie du cerveau, soit la matière grise. Ce terme décrit les parties du cerveau qui participent à la cognition et à la mémoire.

Il faut se rappeler qu'une seule IRM a été effectuée dans le cadre de cette étude. Si plusieurs IRM avaient été effectuées au cours de plusieurs années, on aurait peut-être établi un lien plus solide entre l'atrophie cérébrale et le déclin des taux de plaquettes.

### Pourquoi les plaquettes?

Il pourrait sembler bizarre que les plaquettes, qui n'ont pas de lien évident avec le cerveau, aient un impact sur cet organe. Cependant, comme nous l'avons expliqué, les plaquettes jouent de

nombreux rôles dans l'organisme. De plus, les chercheurs ont observé que les plaquettes libèrent des signaux chimiques qui facilitent le développement et la survie des cellules cérébrales immatures. Aussi, des chercheurs ont constaté que, chez les singes infectés par le virus VIS, qui cause une maladie analogue au sida, le déclin des plaquettes était lié à une grave infection cérébrale liée au SIV. D'autres chercheurs encore ont découvert que le déclin de la santé de la moelle osseuse était lié d'une manière ou d'une autre à la présence de démence chez des personnes séropositives. Ainsi, le lien entre les plaquettes, qui sont créées dans la moelle osseuse, et la santé cérébrale n'est pas aussi farfelu que cela puisse paraître.

Pour le moment, les données qui laissent croire à l'existence d'un lien entre un faible taux de plaquettes dans le sang et de graves déficiences neurocognitives subséquentes liées au VIH continuent d'être contestées. En attendant que les chercheurs raffinent leurs études afin d'établir un lien clair et constant entre les taux de plaquettes et la déficience neurocognitive, il est peu probable que la numération plaquettaire deviendra à elle seule un indice clair d'un éventuel déclin neurocognitif futur.

#### RÉFÉRENCES :

1. Wachtman LM, Skolasky RL, Tarwater PM, et al. Platelet decline: an avenue for investigation into the pathogenesis of human immunodeficiency virus -associated dementia. *Archives of Neurology*. 2007 Sep;64(9):1264-72.
2. Peng F, Dhillon N, Callen S, et al. Platelet-derived growth factor protects neurons against gp120-mediated toxicity. *Journal of Neurovirology*. 2008 Jan;14(1):62-72.
3. Wachtman LM, Tarwater PM, Queen SE, et al. Platelet decline: an early predictive hematologic marker of simian immunodeficiency virus central nervous system disease. *Journal of Neurovirology*. 2006 Feb;12(1):25-33.
4. Potula R, Dhillon N, Sui Y, et al. Association of platelet-derived growth factor-B chain with simian human immunodeficiency virus encephalitis. *American Journal of Pathology*. 2004 Sep;165(3):815-24.
5. Ragin AB, Wu Y, Storey P, et al. Bone marrow diffusion measures correlate with dementia severity in HIV patients. *AJNR American Journal of Neuroradiology*. 2006 Mar;27(3):589-92.
6. Ragin AB, D'Souza G, Reynolds S, et al. Platelet decline as a predictor of brain injury in HIV infection. *Journal of Neurovirology*. 2011 Oct;17(5):487-95.

## F. Un médicament contre le psoriasis et la sclérose en plaques peut-il protéger le cerveau contre la toxicité du VIH?

Lors d'expériences de laboratoire sur des cellules et le VIH, des chercheurs ont trouvé qu'un composé appelé fumarate de diméthyle (DMF) pouvait supprimer la production de VIH et faire en sorte que les cellules infectées par le VIH produisent moins de composés susceptibles de nuire aux cellules cérébrales. Avant d'examiner en profondeur ces expériences, nous proposons quelques renseignements contextuels sur les antioxydants et l'infection au VIH, ainsi qu'une brève histoire de l'application du DMF et des initiatives thérapeutiques récentes impliquant ce composé.

### Antioxydants

Les cellules fabriquent un composé appelé GSH (glutathion) à partir des acides aminés comme la cystéine et la glutamine. Ensuite, elles se servent de minéraux comme le sélénium et le zinc pour fabriquer des enzymes contenant du GSH. Ces enzymes ont pour rôle de protéger les cellules contre les effets nuisibles des molécules hautement réactives. Les molécules de ce genre sont produites en grande quantité lors des activités quotidiennes impliquant les cellules.

Le GSH est particulièrement important pour protéger des organes essentiels comme le foie et les reins lorsqu'ils sont exposés à la toxicité causée par des excès d'acétaminophène (Tylenol). Une formulation liquide de la N-acétyl-cystéine (NAC) est homologuée pour le traitement de la toxicité à l'acétaminophène au Canada et dans d'autres pays à revenu élevé (mentionnons que la cystéine se convertit en GSH).

### Antioxydants et VIH

Depuis le milieu des années 80, certains chercheurs avancent une théorie voulant que les antioxydants — des substances qui protègent l'organisme contre les effets nuisibles des molécules hautement réactives — puissent jouer un rôle dans la protection de l'organisme contre certains des effets de l'infection au VIH. Les chercheurs ont découvert que les personnes séropositives avaient des taux inférieurs à la normale de GSH dans plusieurs tissus et liquides comme le sang, les poumons et de nombreuses sortes de cellules immunitaires, y compris les CD4+, les CD8+, les cellules tueuses naturelles et les monocytes/macrophages. En général, plus la déficience immunitaire est importante, plus la concentration de GSH est faible.

## Essais cliniques

Au début des années 90, des chercheurs à l'Université Stanford en Californie ont mené pendant huit semaines une étude randomisée, contrôlée contre placebo, sur la NAC chez des personnes vivant avec le VIH. Ils avaient recours à une dose de NAC d'environ 4 400 mg par jour. Après la période initiale de huit semaines, tous les participants pouvaient choisir de prendre de la NAC pendant six mois encore. Les chercheurs ont recueilli des données sur la survie des participants pendant plusieurs années après l'arrêt du traitement par la NAC. Ils ont constaté que ce supplément augmentait significativement les taux de GSH dans les cellules CD4+; toutefois, la NAC n'a pas causé d'augmentation significative des comptes de CD4+. De plus, les données laissaient croire que les personnes recevant de la NAC étaient deux fois plus susceptibles de survivre au cours des deux prochaines années, comparativement aux personnes n'ayant jamais utilisé de NAC. Au moment de l'étude, il n'existait pas de médicaments anti-VIH puissants comme les inhibiteurs de la protéase, et la majorité des participants prenaient de l'AZT (zidovudine, Retrovir), avec ou sans un autre analogue nucléosidique. Compte tenu du type d'essai en question, il n'est pas possible de tirer des conclusions fermes quant aux effets de la NAC sur la survie, et il est important de noter qu'une grande proportion de patients sous NAC ont fini par mourir. Il reste que cet essai a suscité beaucoup d'intérêt pour l'utilisation des antioxydants.

Des chercheurs de Montréal ont également testé des concentrés de protéines de lactosérum, qui sont riches en cystéine, chez des volontaires séropositifs. Ces concentrés ont facilité la prise de poids chez les sujets. Or, avant l'avènement de la multithérapie, il n'était pas courant d'observer une augmentation durable du poids des personnes séropositives.

Des chercheurs à Toronto et à Ottawa ont mené une étude randomisée, contrôlée contre placebo, sur des suppléments de caroténoïdes mixtes chez des personnes séropositives qui suivaient aussi une multithérapie. Ce sont souvent les caroténoïdes mixtes qui donnent la couleur aux légumes et aux fruits roses, rouges, orange et jaunes, et ils peuvent agir comme des antioxydants. Le bêta-carotène est un caroténoïde qui peut être converti en vitamine A dans l'organisme. Les suppléments de caroténoïdes mixtes contiennent l'ensemble des caroténoïdes et pas seulement du bêta-carotène. Les chercheurs responsables de cette étude ont constaté que les participants recevant le

supplément de caroténoïdes survivaient plus longtemps que les personnes recevant le placebo.

Cette étude et d'autres encore laissent croire que certains antioxydants et les aliments riches en l'acide aminé cystéine semblent procurer des bienfaits aux personnes vivant avec l'infection au VIH.

Le Réseau canadien pour les essais VIH parraine actuellement une étude sur des micronutriments et les antioxydants chez les personnes vivant avec le VIH. Le recrutement de participants se poursuit. Pour en savoir plus, visitez le site suivant :

<http://www.hivnet.ubc.ca/fr/essaiscliniques/base-de-donnees-des-essais-cliniques/ctn-238/>

## Psoriasis

À la fin des années 1950, des chercheurs allemands ont découvert que les composés contenant des substances chimiques apparentées à l'acide fumarique (principalement du fumarate de diméthyle ou DMF) s'avéraient utiles pour le traitement du psoriasis. Cependant, il s'est écoulé plusieurs décennies avant que des essais cliniques soient menés pour prouver cet effet bénéfique, vers la fin des années 80. Par la suite, les autorités allemandes ont approuvé le Fumaderm, un comprimé contenant du DMF et d'autres composés, pour le traitement du psoriasis. Le Fumaderm n'a pas encore reçu le feu vert des autorités du Canada, du Royaume-Uni, des États-Unis et de nombreux autres pays à revenu élevé.

Récemment, la compagnie de biotechnologies Biogen Idec, dont le siège social se trouve aux États-Unis, a complété deux essais de phase III d'envergure sur le DMF (sous le nom de code de BG-12) pour le traitement de la sclérose en plaques (SP). Les deux essais, qui portent les noms de code Define et Confirm, ont permis de constater que le BG-12, à raison de 250 mg deux fois par jour, était efficace pour prévenir significativement les rechutes de sclérose en plaques; lors de l'essai Define, ce médicament aurait prévenu significativement l'aggravation de la déficience chez certains participants. Selon des chercheurs allemands ayant traité des patients atteints de psoriasis avec du DMF, les effets secondaires du médicament s'atténueraient après le premier mois d'usage.

Encouragé par les résultats prometteurs des essais Define et Confirm, Biogen Idec prévoit demander l'approbation réglementaire du BG12 en 2012, du moins aux États-Unis.

## Fumarate de diméthyle (DMF) et VIH

Des chercheurs à l'Université de la Pennsylvanie ont mené des expériences de laboratoire exhaustives sur le VIH et un groupe de cellules immunitaires appelées macrophages. Comme nous l'avons expliqué plus tôt dans ce numéro de *TraitementSida*, les macrophages jouent un rôle important pour aider le VIH à s'étendre à toutes les parties du corps, y compris le cerveau. Il est également probable que les macrophages jouent un rôle crucial dans la déficience neurocognitive liée au VIH.

Les chercheurs de Philadelphie ont constaté que le DMF avait les effets suivants :

- Les macrophages infectés par le VIH produisaient moins de signaux chimiques susceptibles de nuire aux cellules cérébrales.
- Le DMF a permis aux macrophages infectés par le VIH de recouvrer leur capacité à produire leurs propres antioxydants.
- Le DMF réduisait la production de VIH.
- Le DMF avait un effet anti-inflammatoire.

Le DMF exerce en partie son effet protecteur en activant des gènes présents dans les macrophages qui transportent des instructions sur la fabrication de GSH.

Selon l'hypothèse de l'équipe de recherche, le traitement par DMF aurait empêché les macrophages d'exprimer des co-récepteurs comme le CXCR4 et le CCR5. Rappelons que le VIH se sert de l'un ou l'autre de ces corécepteurs, et parfois des deux, ainsi que du récepteur CD4, pour entrer dans les cellules et les infecter. D'autres expériences seront nécessaires pour prouver cet effet.

À la lumière de leurs résultats, les chercheurs de Philadelphie avancent que le DMF (ou le BG-12), lorsqu'il est associé à une multithérapie anti-VIH, pourrait protéger les cellules cérébrales et les macrophages contre les effets nuisibles du VIH et de ses protéines. Le DMF aurait aussi le potentiel de réduire l'activation immunitaire excessive observée en présence de l'infection au VIH. Rappelons que cette activation immunitaire excessive pourrait jouer un rôle dans certaines comorbidités observées chez les personnes séropositives, notamment les maladies cardiovasculaires, le diabète et l'amincissement des os.

Pour explorer davantage ces idées chez des personnes séropositives, il faudra peut-être attendre que le DMF soit approuvé pour le traitement de la sclérose en plaques, du moins par les agences de

réglementation de l'Amérique du Nord, c'est-à-dire la Food and Drug Administration américaine et Santé Canada. La bonne nouvelle est que, à en croire les données recueillies au cours des 14 dernières années auprès des patients allemands, le DMF ne causerait généralement pas d'effets secondaires sérieux ou permanents.

## RÉFÉRENCES :

1. Eck HP, Gmünder H, Hartmann M, et al. Low concentrations of acid-soluble thiol (cysteine) in the blood plasma of HIV-1-infected patients. *Biological Chemistry Hoppe-Seyler*. 1989 Feb;370(2):101-8.
2. Buhl R, Jaffe HA, Holroyd KJ, et al. Systemic glutathione deficiency in symptom-free HIV-seropositive individuals. *Lancet*. 1989 Dec 2;2(8675):1294-8.
3. Roederer M, Staal FJ, Osada H, et al. CD4 and CD8 T cells with high intracellular glutathione levels are selectively lost as the HIV infection progresses. *International Immunology*. 1991 Sep;3(9):933-7.
4. Roederer M, Raju PA, Staal FJ, et al. Cytokine-stimulated human immunodeficiency virus replication is inhibited by N-acetyl-L-cysteine. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 1990 Jun;87(12):4884-8.
5. Kalebic T, Kinter A, Poli G, et al. Suppression of human immunodeficiency virus expression in chronically infected monocytic cells by glutathione, glutathione ester, and N-acetylcysteine. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 1991 Feb 1;88(3):986-90.
6. Bounous G, Baruchel S, Falutz J, et al. Whey proteins as a food supplement in HIV-seropositive individuals. *Clinical and Investigative Medicine*. 1993 Jun;16(3):204-9.
7. Fuchs J, Schöfer H, Milbradt R, et al. Studies on lipoate effects on blood redox state in human immunodeficiency virus infected patients. *Arzneimittel-Forschung*. 1993 Dec;43(12):1359-62.
8. Walmsley SL, Winn LM, Harrison ML, et al. Oxidative stress and thiol depletion in plasma and peripheral blood lymphocytes from HIV-infected patients: toxicological and pathological implications. *AIDS*. 1997 Nov 15;11(14):1689-97.
9. Herzenberg LA, De Rosa SC, Dubs JG, et al. Glutathione deficiency is associated with impaired survival in HIV disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 1997 Mar 4;94(5):1967-72.
10. Austin J, Singhal N, Voigt R, et al. A community randomized controlled clinical trial of mixed carotenoids and micronutrient supplementation of patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *European Journal of Clinical Nutrition* 2006 Nov;60(11):1266-76.
11. Lehmann JC, Listopad JJ, Rentzsch CU, et al. Dimethylfumarate induces immunosuppression via glutathione depletion and subsequent induction of heme oxygenase 1. *Journal of Investigative Dermatology*. 2007 Apr; 127(4):835-45.
12. Killestein J, Rudick RA, Polman CH. Oral treatment for multiple sclerosis. *Lancet Neurology*. 2011 Nov;10(11):1026-34.

- 
13. Mullard A. Success of immunomodulators in MS shifts discovery focus to neuroprotection. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2011 Dec 1;10(12):885-7.
  14. Cross SA, Cook DR, Chi AW, et al. Dimethyl Fumarate, an immune modulator and inducer of the antioxidant response, suppresses HIV replication and macrophage-mediated neurotoxicity: a novel candidate for HIV neuroprotection. *Journal of Immunology*. 2011 Nov 15; 187(10):5015-25.
  15. Seu L, Burt TD, Witte JS, et al. Variations in the heme oxygenase-1 microsatellite polymorphism are associated with plasma CD14 and viral load in HIV-infected African-Americans. *Genes and Immunity*. 2012; *in press*.
-

### Déni de responsabilité

Toute décision concernant un traitement médical particulier devrait toujours se prendre en consultation avec un professionnel ou une professionnelle de la santé qualifié(e) qui a une expérience des maladies liées au VIH et à l'hépatite C et des traitements en question.

CATIE (Le Réseau canadien d'info-traitements sida) fournit, de bonne foi, des ressources d'information aux personnes vivant avec le VIH et/ou l'hépatite C qui, en collaboration avec leurs prestataires de soins, désirent prendre en mains leurs soins de santé. Les renseignements produits ou diffusés par CATIE ne doivent toutefois pas être considérés comme des conseils médicaux. Nous ne recommandons ni appuyons aucun traitement en particulier et nous encourageons nos clients à consulter autant de ressources que possible. Nous encourageons vivement nos clients à consulter un professionnel ou une professionnelle de la santé qualifié(e) avant de prendre toute décision d'ordre médical ou d'utiliser un traitement, quel qu'il soit.

Nous ne pouvons garantir l'exactitude ou l'intégralité des renseignements publiés ou diffusés par CATIE, ni de ceux auxquels CATIE permet l'accès. Toute personne mettant en application ces renseignements le fait à ses propres risques. Ni CATIE, ni l'Agence de santé publique du Canada, ni le Ministère de la Santé et des Soins de longue durée de l'Ontario, ni leurs personnels, directeurs, agents ou bénévoles n'assument aucune responsabilité des dommages susceptibles de résulter de l'usage de ces renseignements. Les opinions exprimées dans le présent document ou dans tout document publié ou diffusé par CATIE, ou auquel CATIE permet l'accès, sont celles des auteurs et ne reflètent pas les politiques ou les opinions de CATIE ou les points de vue de l'Agence de Santé publique du Canada ou du Ministère de la Santé et des Soins de longue durée ontarien.

De l'information sur l'usage plus sécuritaire de substances psychotropes est offerte comme service de santé publique pour aider les personnes à prendre de meilleures décisions de santé et ainsi réduire la propagation de l'hépatite C et du VIH. L'intention de cette information n'est pas d'encourager ni de promouvoir l'utilisation ou la possession de substances illicites.

### La reproduction de ce document

Ce document est protégé par le droit d'auteur. Il peut être réimprimé et distribué à des fins non commerciales sans permission, mais toute modification de son contenu doit être autorisée. Le message suivant doit apparaître sur toute réimpression de ce document : *Ces renseignements ont été fournis par CATIE (le Réseau canadien d'info-traitements sida). Pour plus d'information, appelez CATIE au 1.800.263.1638.*

### Crédits

<i>Auteur</i>	<b>Sean Hosein</b>
<i>Révision</i>	<b>RonniLyn Pustil</b>
<i>Traduction</i>	<b>Alain Boutilier</b>

© CATIE, vol. 23, n°5  
novembre/décembre 2011

Numéro de catalogue du Centre de distribution de CATIE  
ATI-60194F  
(also available in English, ATI-60194E)

La production de cette revue a été rendue possible grâce à une contribution financière de l'Agence de la santé publique du Canada.

### Que fait CATIE ?

CATIE, la source canadienne de renseignements sur le VIH et l'hépatite C, s'est engagé à améliorer la santé et la qualité de vie des Canadiens qui vivent avec le VIH/sida. CATIE sert les personnes vivant avec le VIH/sida, de même que les organisations et les gens qui leur viennent en aide, en leur donnant accès à de l'information sur le traitement exacte, impartiale et récente. CATIE fournit de l'information par le biais d'un site Web complet, d'un service téléphonique bilingue sans frais, de publications électroniques et imprimées, d'une bibliothèque nationale de référence et d'ateliers tenus dans le cadre de conférences partout au Canada.

### Les publications de CATIE

**TraitementSida**—une publication scientifique vedette de CATIE traitant des récentes percées de la recherche et des traitements VIH/sida (8 numéros par an). Abonnez-vous à *TraitementSida* et recevez automatiquement un courriel vous avisant dès qu'un nouveau numéro est disponible en ligne. Pour vous abonner cliquez sur [www.catie.ca/ mailing.nsf/Subscribef](http://www.catie.ca/ mailing.nsf/Subscribef) ou contactez CATIE à 1-800-263-1638 pour recevoir votre abonnement par la poste.

**Un guide pratique du traitement antirétroviral**—Cet ouvrage présente les dernières connaissances en matière de traitement, ainsi qu'une description du virus et du système immunitaire, des stades de l'infection au VIH, des tests utilisés pour évaluer l'état de santé et des médicaments anti-VIH.

**Un guide pratique des effets secondaires des médicaments anti-VIH**—Cet ouvrage fait le point sur les effets secondaires des traitements. En plus de décrire une gamme de problèmes allant de la perte de l'appétit aux troubles sexuels, le guide offre des conseils pour combattre et prévenir les effets secondaires.

*Également dans la série de guides pratiques :*

- **Un guide pratique de la nutrition**
- **Un guide pratique des thérapies complémentaires**
- **Un guide pratique des plantes médicinales**

**Vision positive**—Santé holistique, informations et perspectives à l'intention des PVVIH/sida.

### Feuillets d'information

Ces documents offrent un aperçu concis des troubles, des symptômes, des médicaments, des effets secondaires, des thérapies complémentaires, des vitamines et des plantes médicinales, entres autres.

**pré\*fix**—Un guide sur la réduction des méfaits à l'intention des consommateurs de drogues séropositifs.

### Communiquez avec nous

par courrier électronique : [info@catie.ca](mailto:info@catie.ca)  
via le Web : [www.catie.ca](http://www.catie.ca)  
par téléphone : 416.203.7122  
(sans frais) 1.800.263.1638  
par télécopieur : 416.203.8284  
par la poste : 555, rue Richmond Ouest,  
bureau 505  
Toronto (Ontario) M5V 3B1  
Canada