

Pathologie du VIH et maladies à prions

Partie 2: Pathologie au VIH.

Preliminaires: Le cours a été divisé en deux parties, la première sur les maladies à prions (ronéotypée par Alioune Sow) et la deuxième sur les Pathologies du VIH. J'ai attendu désespérément que la prof mette ses diapos sur didel car elle n'a pas voulu me les donner sur clé USB à cause des copyrights. Malheureusement elle n'arrive pas à les mettre sur internet car les fichiers sont trop lourds, donc vous l'aurez compris, on l'a bien profond, d'autant plus que ses diapos était bien faites. Ce cours était long mais pas inintéressant cependant tout n'était pas à retenir, loin de là d'après la prof, c'était surtout pour nous donner de la culture médicale et nous instruire. De ce fait je vais être synthétique et je vous mettrai la question tombable sur cette partie VIH à la fin de la ronéo. Bonne lecture.

Le cours parle des complications neurologiques du SIDA.

- Les premières manifestations ont été décrites en 84, dans les pays africains. Il s'agissait de manifestations cachectiques (*Un syndrome **cachectique** est le constat d'une maigreur alarmante, souvent liée à une pathologie lourde de type sida et cancer*). On s'est également rendu compte à cette époque une quantité anormale d'infections opportunistes aux USA.
- On s'est rendu compte que les cas étaient liés à une immunodépression, plus précisément, à un virus. (Prix Nobel pour les chercheurs Français ayant mis en évidence le virus du SIDA).

Il s'agit d'une maladie dont on ne guéri pas avec une multitude d'atteintes dans l'organisme.

- Aujourd'hui nous n'étudierons que l'atteinte neurologique.

Il y a des atteintes aux différents stades: Stade de séroconversion

Stade asymptomatique

Stade de SIDA déclaré.

Il y a des atteintes même sous anti rétrovirale et sans problème de santé apparent.

Le VIH pénètre dans le cerveau selon le mécanisme du «Cheval de Troie».

L'individu est contaminé en périphérie, les cellules macrophagiques et les lymphocytes T4 qui sont CD 4+ vont être infecté par le Virus car le récepteur du virus est le récepteur CD4.

Après avoir infecté ces cellules, le virus peut circuler dans le sang mais aussi traverser la barrière hémato-encéphalique.

Une fois dans le système nerveux central, le virus va infecter les cellules micro-gliales, qui sont elles aussi CD4+.

Le virus va se multiplier à son propre compte dans le cerveau et va muter de manière indépendante du virus qui se développe dans le reste de l'organisme.

L'autre problème pour un traitement du VIH réside dans le fait que la barrière hémato-encéphalique est imperméable aux traitements antirétroviraux.

Donc ce n'est pas parce que le patient a un traitement antirétroviral efficace, que le patient ira mieux sur le plan neurologique.

Il y a 10 à 20% de manifestations neurologiques au stade de séroconversion, tandis qu'au stade de SIDA, 90% des patients ont des manifestations neurologiques.

- Les manifestations sont: Céphalées, syndrome méningé, signe focaux (toxoplasmose, lymphome, leucoencéphalopathie multifocale progressive (*non dit en cours, juste pour illustrer le terme*)), détérioration mentale.
- Les étiologies dépendent beaucoup de l'âge du patient et du taux de CD4 en effet le stade d'immunodépression détermine le type de complication que le patient peut développer. L'emplacement géographique fait varier aussi le terrain génétique qui influe sur les types de pathologies.
- Au stade de séroconversion, nous allons retrouver des méningo-encéphalite, c'est-à-dire une infection et inflammation du cerveau et des méninges, il s'agit d'une atteinte diffuse.

On peut aussi trouver des méningites lymphocytaires ou des atteintes du système nerveux périphérique comme des mono névrites, des syndromes de Guillain-Barré.

- Au stade du SIDA, le patient développe des pathologies infectieuses opportunistes et aussi des tumeurs comme des lymphomes ou des sarcomes, mais qui curieusement sont des tumeurs dépendantes des virus.

Donc l'immunodépression permet le développement d'agents pathogènes qui était jusque-là sous contrôle avant l'infection au VIH.

Le SIDA est une maladie difficile à prendre en charge car il y a des lésions directement dépendante de la présence du virus, il y a aussi des infections opportunistes et des tumeurs liées à l'immunodépression. Les patients vont aussi développer des lésions secondaires à cause des troubles métabolique ou toxiques, car ce sont des patients qui prennent beaucoup de médicaments, qui peuvent être alcooliques, ils peuvent être en déficit vitaminique ou cachectique.

Donc il s'agit d'une prise en charge multi-étiologique.

- Les lésions directement liées à la présence du VIH sont des lésions originales, c'est-à-dire jamais vu auparavant: des encéphalites à VIH, des leuco-encéphalopathies à VIH (leuco = « atteintes de la partie blanche du cerveau»), des lésions axonales diffuses et la polio dystrophie diffuse.
- L'encéphalite à VIH est le signe de l'atteinte du système nerveux central par le VIH. C'est l'accumulation de cellules micro-gliales macrophagiques sous formes de nodules micro gliaux dans le cerveau, ça donne des amas de cellules donc des lésions multi-focales dans le parenchyme cérébral.

Ce qui est original dans cette lésion c'est le fait que l'on retrouve des cellules géantes multinucléaires à l'intérieur des cellules micro-gliales macrophagiques et qui sont le site de réplication du VIH.

Le virus se multiplie dans les cellules macrophagiques, les fait fusionner, donnant une formation de syncytia. Ceci est le sceau neuro pathologique du VIH.

Si l'on trouve une cellule géante dans le cerveau il faut fortement supposer que le patient est infecté par le VIH et il faut faire les tests pour vérifier si c'est le cas. Ce signe est quasiment pathognomonique.

- L'autre lésion est la leuco encéphalopathie à VIH c'est-à-dire une atteinte de la substance blanche. Encore une fois il s'agit d'une lésion assez typique de l'infection au VIH.

Sur l'imagerie on voit une pâleur de la substance blanche liée à un œdème, car la barrière hémato-encéphalique est rompue. Hyper signal de la substance blanche en T2, la substance grise paraît relativement épargné.

- On a aussi mis en évidence la présence de lésions axonales diffuses dans la substance blanche de ces patients.
- On a enfin mis en évidence la polio-dystrophie diffuse qui est l'atteinte de la substance grise (polio = gris). On peut voir une atrophie de la substance grise, les ventricules sont dilatés, les sillons sont écartés les uns des autres. Il s'agit d'une atrophie cérébrale.

Cette polio dystrophie diffuse est liée à une perte neuronale; elle est due à un mécanisme apoptotique.

Les patients atteints du SIDA développent une démence. C'est la première cause de démence du sujet jeune.

On ne savait pas à l'époque pourquoi les patients avaient des troubles cognitifs aussi sévères.

Par la suite on s'est rendu compte que c'était multi factoriel.

D'une part l'encéphalite à VIH, d'autre part l'infection générale à VIH avec la production de facteurs inflammatoires, la production de cytokines pro inflammatoires et le vieillissement du système immunitaire, cela va mener à des chocs oxydatifs et une toxicité du glutamate qui est le neurotransmetteur excitateur dans le cerveau. Dans un contexte de dysfonctionnement du cerveau le glutamate n'est pas nettoyé et cela fait excès d'excitation des neurones, trop de calcium, cela fini par tuer les neurones.

L'inflammation directe ou indirecte liée au VIH entraîne un choc oxydatif et une toxicité du glutamate et ça a pour résultat un dysfonctionnement neuronal et donc la démence dans le SIDA.

Ces facteurs inflammatoires et ces cytokines peuvent entrainer une altération de la barrière hémato encéphalique. En outre on va avoir des lésions de la substance blanche, des lésions neuronales et une polio dystrophie diffuse.

La démence est donc bien multi factorielle.

En dehors des complications originales de cette maladie, on retrouve les infections opportunistes. Nous allons en retrouver un grand nombre. Surtout dans les milieux défavorisés. Principalement des parasitoses comme la toxoplasmose. Toutes sortes de pathogènes comme les mycoses: la cryptococcose. Pour les infections bactériennes ce sont les mycobactéries tuberculeuses ou non tuberculeuses. Enfin beaucoup d'infections virales.

Ceci concerne surtout ce qu'on retrouve en France ou en Europe (+ un peu aux USA).

- Nous allons nous pencher sur la toxoplasmose.

Dans la forme typique on retrouve des lésions pseudo tumorales qui touchent les noyaux gris centraux. On voit à l'imagerie des tâches grises, hémorragiques, dans les noyaux gris centraux mais aussi à la jonction du cortex et de la substance blanche, c'est types: plusieurs lésions aux niveaux des noyaux gris centraux et du cortex.

Le problème c'est que le lymphome simule exactement la même chose.

Si un patient se présente avec ce type de lésion on donne directement un traitement anti toxoplasmose et si la lésion ne régresse pas on fait une biopsie et un bilan d'extension pour valider l'hypothèse lymphome.

Il y a deux formes de toxoplasmose. La forme aiguë faisant préférentiellement des atteintes profondes du cerveau (eg. ventriculite). La toxoplasmose laisse des cicatrices, taches de rouilles, signes d'infections antérieurs de à la toxoplasmose ayant guéri.

- Maintenant nous allons parler des champignons : La cryptococcose.

Il s'agit d'un champignon encapsulé, opportuniste. La manifestation est un tableau de méningite plus ou moins symptomatique. Dans le LCR on trouve des espèces de capsules de champignons un peu translucides. Sur le plan neurologique on trouve des dilatations kystique dans les noyaux gris profonds. Ces kystes, à l'intérieur du parenchyme cérébraux sont remplis de ces champignons.

- Parmi les infections bactériennes, on retrouve surtout les mycobactéries et la tuberculose. Mais dans un contexte d'immunodépression on peut tout voir : syphilis, le Whipple etc.

Pour la tuberculose on va avoir une atteinte cérébrale avec un abcès tuberculeux comme on peut en avoir dans le reste de l'organisme. Plus le patient est immunodéprimé moins il va y avoir formation de granulome épithélioïde giganto cellulaire mais plutôt une multiplication des bactéries dans des macrophages qui sont incapables de maîtriser l'infection, donc amas de macrophages bourrés de bacilles. Ceci est valable dans le cerveau et les autres organes.

- Pour les virus on va parler du CytoMégaloVirus (CMV), c'est une infection très fréquente dans le SIDA. Le CMV donne des tableaux différents. Une encéphalite micronodulaire, ce sont comme dit précédemment des nodules micro gliaux, amas de cellules micro gliales dispersées dans le cerveau. Ce tableau correspond à la forme diffuse d'infection au CMV.

L'autre forme est celle sous donnant des foyers de nécrose. Cela donne quelque chose de particulier qu'on peut voir à l'IRM : la ventriculite à CMV.

On trouve aussi des myéloradiculites (patient avec une mono névrite ou un syndrome de queue de cheval). Très spécifique d'une infection à CMV dans le SIDA.

Le diagnostic en anapath est aisé, on trouve des inclusions, dans tous les types de cellules, en forme d'œil de hibou.

Autre virus, l'infection à varicelle zona. Forme curable d'encéphalite

Dernier virus très typique: l'atteinte au virus JC. Il s'agit de la LeucoEncéphalopathie Multifocale Progressive (qu'on prononce la LEMP). Le virus infecte les oligodendrocytes donc détruit la substance blanche. La LEMP du SIDA est très nécrotique. Atteinte du cortex avec prédisposition à l'atteinte de la substance blanche.

- Pour les tumeurs, il s'agit surtout de tumeurs dépendantes du virus. Lymphome et sarcome de Kaposi. Ressemble aux lésions de la toxoplasmose (donc cf § toxo). On fait la différence à l'anapath, on retrouve des lymphocytes B anormaux. Survie très faible.
- On peut retrouver des lésions vasculaires, ischémique, des infarctus cérébraux.

Il faut retenir que le SIDA est multi factoriel, toujours penser à des atteintes multiples!

Parlons à présent du traitement anti-rétroviral, mult-thérapie, efficace depuis peu de temps.

Le traitement semble miraculeux car les patients peuvent vivre de nos jours quasi normalement. Avant il y avait beaucoup de médicaments à prendre chaque jour (entre 30 et 40) mais aujourd'hui moins, donc moins de troubles métaboliques.

Globalement, aujourd'hui l'immunité est restaurée et la charge virale diminuée. Les patients vivent beaucoup plus longtemps. Les complications neurologiques typiques qu'on voyait avant on presque disparues.

Moins de CMV, moins de lymphomes, baisse un peu de la LEMP. On va beaucoup de formes cicatricielles de maladies qu'on a citées plus haut.

Cependant certains patients échappent à ces traitements anti-rétroviraux. Donc on voit des manifestations extrêmement sévères, atypiques, mortelles très rapidement.

- On va finir en parlant du syndrome de restauration.

Les patients chez qui on donne un traitement peuvent voir leur charge virale diminuer en 20 jours et voir remonter les CD4 jusqu'à un niveau d'immuno compétence.

Mais cette restauration de l'immunité peut être tellement, rapide et brutale que cela peut tuer le patient! Tout simplement car d'un seul coup les défenses immunologiques se mettent en place contre des pathogènes qui jusque là n'étaient pas détectés ou des résidus de pathogènes d'infections anciennes.

On va donc voir une réaction immune exagéré ou des réactions auto-immune qui peuvent tuer le patient. Il faut aussi prendre en charge ce syndrome de restauration.

Il ne faut pas se tromper dans le diagnostic si on voit un infiltrat inflammatoire, il peut être dû à une hyper immunité.

La question tomberait sur les lésions principales que le VIH peut induire sur le cerveau, connaitre dans les grandes lignes ce que j'ai synthétisé des maladies plus haut.