

Amadou Gallo Diop , I. P. Ndiaye , M. Dumas , J. Hugon

Neurobiologie du sida : Études expérimentales *in vitro* — Neurobiology of AIDS: Experimental studies *in vitro*

¹ Département de Neurologie, Université de Dakar, Sénégal, Unité de Neurobiologie et Pathologie Cellulaire

² Institut de Neurologie Tropicale, Limoges, France

L'atteinte du système nerveux au cours de l'infection à VIH est précoce et importante. Elle est révélatrice dans 10 à 20 % des cas d'infection au VIH. Les sujets séropositifs présentent des lésions histologiques dans 90 % des cas. Au stade de sida le tableau neurologique devient manifeste avec entre autres un syndrome cognitif et moteur. Il est noté des dégénérescences neuronales, des lésions gliales avec infiltrats inflammatoires et cellules géantes multinucléées. Sur des cultures de cellules corticales de rat, la gp120 du VIH-1 a été appliquée à différentes conditions concernant la présence de Ca⁺⁺, la concentration en macrophage, le temps d'exposition et les conditionnements du milieu.

Certaines protéines intracellulaires (HSP70, Calcium Binding Proteins) ont été étudiées par immunocytochimie et immunoelectrophorèse. La présence de certaines protéines chélatrices du Ca⁺⁺ comme la calbindin D_{28K} et la calrétinine, confère au neurone une certaine résistance contre la toxicité de la gp120. Le rôle de la boucle hypervariable V3, a aussi été étudié. La gp120 est neurotoxique à des concentrations allant de 20 à 200 pM, conduisant à la nécrose ou à l'apoptose neuronale. La mort neuronale survient par l'intermédiaire de facteurs macrophagiques "NMDA-like". Cette excitotoxicité est bloquée par les antagonistes NMDA, la Tétrotoxine, les anticalciques. La présence du Ca⁺⁺ est nécessaire à la neurotoxicité de la gp120. L'apoptose induite dans ce modèle est bloquée par l'inhibiteur des capsases YVAD.

En conclusion, le VIH, notamment sa protéine-enveloppe gp120 et ses composantes, provoque des lésions neuronales empruntant les voies de l'excitotoxicité neuronale. Des mécanismes multifactoriels concourent à la mort cellulaire nécrotique et apoptotique et nécessitent une médiation calcique, sodique et macrophagique. À côté des facteurs intrinsèques neuronaux, les traitements des complications neurologiques du sida devront, pour être efficaces, agir sur plusieurs voies membranaires et métaboliques neuronales et gliales.

Neurological symptoms reveal HIV infection in 10 % of cases. Seropositive patients present histological hallmarks in 90 % of autopsied cases. The AIDS cognitive / motor complex occurs progressively. Neuropathological studies have revealed neuronal degenerations, glial lesions, inflammatory infiltrates with multinucleated giant cells. In rat cortical cell cultures, HIV-1 gp120 was applied at different conditions (Ca⁺⁺ -free or not medium, macrophage concentration, times of exposure and medium conditionings). Intracellular proteins such as HSP70, Calcium Binding Proteins have been explored in this model by immunochemistry and immunoblotting. The intraneuronal presence of certain Ca⁺⁺-binding proteins such as Calbindin D28K and Calretinin protects neurons from gp120 toxicity. The role of V3 loop has also been studied. Gp120 is neurotoxic and leads to neuronal necrosis or apoptosis at concentration ranging from 20 to 200 pM. This neuronal death is mediated by Ca⁺⁺ and macrophage NMDA-like factor(s), and is blocked by NMDA antagonists, the Na⁺ blocker tetrodotoxine, and Ca⁺⁺ channel blocker Gp120 and V3 loop-induced apoptosis is inhibited by the capsase inhibitor YVAD-CHO.

In conclusion, HIV and its envelope protein components induces neuronal stress linked by excitotoxic pathways. Different mechanisms mediated by Ca⁺⁺ and macrophages lead to cellular death. Despite the intrinsic neuroprotective factors, the treatment or the prevention of AIDS neurological complications should act on these different metabolic, glial and neuronal factor associated with neurodegenerations.

Mots-Clés : Neuro-Sida, VIH, gp120, Cultures neuronales, Apoptose, Macrophages, Nécrose,

Boucle V3.

Key-Words : Neuro-AIDS, HIV, gp120, Neuronal culture, Apoptosis, Macrophage, Necrosis V3 loop.

SONA, Society of Neuroscientists of Africa, *4th International Congress, April 12-16, 1999, Dakar. Programme. Résumés-Abstracts*, p. 91

F. Sène, M. Ndiaye, A. Thiam, A. G. Diop, I. P. Ndiaye

Manifestations neurologiques centrales au cours de l'infection rétrovirale : étude rétrospective sur 11 ans,

Clinique neurologique CHU Fann, BP 5035, Dakar, Sénégal

Introduction : Depuis les premières publications en 1984 sur les atteintes du système nerveux au cours du sida, leur nombre n'a cessé de croître aboutissant au concept de neurosida du fait de l'ampleur de la pandémie sidéenne et surtout du neurotropisme du VIH. Au Sénégal bien que la prévalence des rétrovirus soit faible (1,2% en moyenne), le sida n'en constitue pas moins un problème de santé publique avec notamment les flux migratoires nord-sud et sud-sud.

Objectifs : La place qu'occupent les manifestations neurologiques centrales au cours du sida dans notre contrée, est l'objet de cette étude rétrospective sur une période de 11 ans afin:

— d'évaluer la fréquence des manifestations neurologiques centrales associées à l'infection rétrovirale ;

— de déterminer les facteurs socio-démographiques

— et d'étudier les principales manifestations neurologiques et leur facteur pronostic.

Résultats : Parmi 97 cas de neurosida, 66 sont des atteintes centrales pures soit 68 % des cas et 22 sont faites d'une association d'atteinte centrale et périphérique soit 22,7 % des cas. Les atteintes encéphaliques sont dominées par les accidents vasculaires cérébraux, les méningoencéphalites et les méningites. Pour les atteintes médullaires les myélopathies sont au premier plan et sont observées dans 67,7 % des cas. Le mode de transmission est essentiellement hétérosexuel et favorisé par l'émigration et le multipartenariat sexuel. La mortalité est beaucoup plus élevée au cours de l'infection à VIH-1 et en cas d'atteinte encéphalique.

Conclusion : Il ressort de cette étude que les manifestations neurologiques d'origine centrale au cours de l'infection rétrovirale sont fréquentes et que la mortalité est plus élevée dans l'atteinte encéphalique. Cette étude rétrospective descriptive doit être complétée par une étude analytique pour mieux cerner l'impact de ces manifestations centrales dans la survie des patients sidéens et de mieux définir les indicateurs diagnostiques et pronostiques du neurosida.

SONA, Society of Neuroscientists of Africa, *4th International Congress, April 12-16, 1999, Dakar. Programme. Résumés-Abstracts*, p. 73.