

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*.
