



## TRAITEMENTS COMPLÉMENTAIRES

### ► Acides aminés, antioxydants et VIH

# Vos cellules sont - elles victimes de **stress oxydatif** ?

**Après avoir décrit les études cliniques montrant l'intérêt d'une supplémentation en bêta carotène, en sélénium, en vitamines A, B et E, en zinc et en magnésium, le Dr Patrick Lyn nous présente les études cliniques sur la N-Acétylcystéine, l'acide alpha-lipoïque, la glutamine, et la carnitine. L'activité antioxydante de ces produits paraît précieuse et devrait susciter de nouvelles recherches. Vous pouvez retrouver ce texte, en anglais, ainsi que l'intégralité des références bibliographiques sur le web<sup>1</sup>.**

Une longue période d'infection latente, caractérisée par des taux de répllication virale qui augmentent progressivement, jusqu'à provoquer l'immuno-suppression : c'est le tableau classique de l'infection à VIH. Le stress oxydatif induit une activation du virus et une dégradation de l'ADN, conduisant à une mort programmée des cellules (apoptose) et à une nette diminution des CD4. Le Pr Montagnier et coll. ont émis l'hypothèse que la plupart des pertes de CD4 se produisent par apoptose. Ce phénomène a été observé par culture in vitro et dans les lymphocytes périphériques des patients atteints par le VIH. Des processus d'oxydation anormale, une diminution des antioxydants à base de glutathion dans le système de défense et une augmentation des quantités de radicaux libres oxygénés ont été découverts dans le sang et les muscles d'individus séropositifs.

Des taux élevés d'hydroperoxydes, de malondaldéhyde, et des carences en enzymes antioxydants essentiels tels la superoxyde dismutase à manganèse, le glutathion peroxydase, la thiorédoxine et la catalase ont été mis en évidence dans le plasma, l'enveloppe des poumons, les érythrocytes<sup>2</sup> et les lymphocytes des personnes séropositives. Une mauvaise assimilation des éléments nutritifs, des carences en glutathion et en sélénium, et une réduction du

taux de cystéine total ont été observés et associés à la surcharge en radicaux libres conduisant à l'apoptose des lymphocytes T.

### **La glutathion: anti - oxydant et antiviral**

Un déficit en glutathion est associé à une baisse d'efficacité du Bactrim, utilisé dans la prévention de la pneu-

## **“La réplication virale stimule la production de cytokines, qui à son tour stimule la production de radicaux libres qui favorisent l'apoptose**

mocystose. Les taux plasmatiques de glutathion chez les personnes séropositives, même asymptomatiques, sont nettement réduits, même trois semaines après la primo-infection. Les taux de glutathion à la surface de l'épithélium<sup>3</sup> pulmonaire sont de 60% inférieurs aux taux observés chez les séronégatifs. Les taux de glutathion intracellulaire des lymphocytes CD4 et CD8 sont également diminués, de 60% à 69%, chez les personnes séropositives ou vivant avec le sida.

Ces chiffres prennent toute leur importance à la lumière d'études démontrant qu'une réduction de glutathion de 10 à 40% est capable d'inhiber totalement l'activation de cellules T in vitro. Des taux anormalement bas de thiol (précurseurs du glutathion) ont été mis en relief chez les séropositifs usagers de drogue

par voie intraveineuse. Ces faibles taux sont associés à un risque accru de mortalité multiplié par 5,65.

**Les mécanismes de l'apoptose.** Régulateur de l'expression des gènes présents dans les lymphocytes, macrophages, et monocytes<sup>4</sup>, le facteur nucléaire kappa B (NF-kB) active les gènes du noyau de ces cellules, ayant pour conséquence la production de

cytokines<sup>5</sup>. Le NF-kB se fixe aussi au matériel génétique pro-viral du VIH dans le noyau des cellules infectées ce qui a pour résultat de lancer la réplication du virus<sup>6</sup>. Or, la réplication virale stimule la production de cytokines, comme le facteur de nécrose des tumeurs alpha (TNF-a), qui à son tour stimule la production de radicaux libres qui favorisent l'activation du NF-kB et l'apoptose. Un cercle vicieux de réplication virale et de production de radicaux libres se met place. Dans les cultures de cellules infectées, les taux de glutathion sont très réduits et la stimulation du VIH par le TNF-a est multipliée. Si on adjoint au milieu de culture des cellules de la N-Acétylcystéine (NAC), une source majeure de thiol et un précurseur du glutathion, l'activation du VIH par le NF-kB est inhibée. Le glutathion inhibe aussi directement l'activité de la transcrip-

1. ► <http://www.thorne.com/altmedrev/.fulltext/hiv4-6.html>
- <http://www.thorne.com/altmedrev/.fulltext/5-1.html>
- <http://www.thorne.com/altmedrev/.fulltext/5/4/290.html>

## **biblio3**

- **Baruchel S.** *The role of oxidative stress in disease progression in individuals infected by HIV.* J Leukoc Biol 1992;52:111-114.
- **Marmor M.** *Low serum thiol levels predict shorter times-to-death among HIV infected injecting drug users.* AIDS 1997;11:1389-1393.
- **Pace GW.** *The role of oxidative stress in HIV disease.* Free Radic Biol Med 1995;19:523-528.
- **Montagnier L, Gougeon ML.** *Apoptosis in AIDS.* Science 1993;260:1269-1270.
- **Buttke TM.** *Oxidative stress as a mediator of apoptosis.* Immunol Today 1994;15:7-10.
- **Sandstrom PA.** *Lipid hydroperoxides induce apoptosis in T cells displaying a HIV associated glutathione peroxidase deficiency.* J Biol Chem 1994;269:798-801.
- **Muller F.** *The thiols glutathione, cysteine and homocysteine in HIV.* In: Watson RR, ed. *Nutrition and Foods in AIDS.* Boca Raton, FL: CRC Press; 1998:35-39.
- **de Quay B.** *Glutathione depletion in HIV-infected patients: role of cysteine deficiency and effect of oral N-acetylcysteine.* AIDS 1992;6:815-819.
- **Raju PA, Herzenberg LA.** *Glutathione precursor and antioxidant activities of N-acetylcysteine and oxothiazolidine carboxylate compared in vitro studies of HIV replication.* AIDS Res Hum Retroviruses 1994;10:961-967.
- **Pantaleo G.** *How immune-based interventions can change HIV therapy.* Nat Med 1997;3:483-486.
- **Roberts RL.** *N-acetylcysteine enhances antibody-dependent cellular cytotoxicity in neutrophils and mononuclear cells from healthy adults and HIV patients.* J Infect Dis 1995;172:1492-1502.
- **Peristeris P.** *N-acetylcysteine and glutathione as inhibitors of tumor necrosis factor production.* Cell Immunol 1992;140:390-399.
- **Akerlund B.** *Effect of n-acetylcysteine treatment on HIV-1 infection: a double-blind placebo-controlled trial.* Eur J Clin Pharmacol 1996;50:457-461.
- **Herzenberg LA.** *Glutathione deficiency is associated with impaired survival in HIV disease.* Proc Natl Acad Sci USA 1997;94:1967-1972.
- **Olivier R, Dragic T, Lopez O.** *An anti-oxidant prevents apoptosis and early cell death in lymphocytes from HIV infected individuals.* Int Conf AIDS 1992 July 9-24:8(2)

## biblio4

- **Look MP.** *Sodium selenite and N-acetylcysteine in anti-retroviral-naïve HIV-1-infected patients: a randomized, controlled pilot study.* Eur J Clin Invest 1998;28:389-397.
- **Souba WW.** *Glutamine metabolism by the intestinal tract.* JPEN J Parenter Enteral Nutr 1985;9:608-617.
- **Shabert JK.** *Glutamine deficiency as a cause of HIV wasting.* Med Hypotheses 1996;46:252-256.
- **Shabert J.** *Glutamine antioxidant supplementation increases body cell mass in AIDS patients with weight loss: a randomized, double blind controlled trial.* Nutrition 1999;15:860-864.
- **Mayes PA.** *Oxidation of fatty acids: ketogenesis.* In: Murray RK, ed. *Harpers Biochemistry.* Stamford, CT: Appleton and Lange; 1996:224-228.
- **De Simone C, Famularo G, Tzantzoglou S.** *Carnitine depletion in peripheral blood mononuclear cells from patients with AIDS: effect of oral L-carnitine.* AIDS 1994; 8:655-660.
- **Di Marzio L.** *Acetyl-L-carnitine administration increases insulin-like growth factor 1 levels in asymptomatic HIV-1-infected subjects.* Clin Immunol 1999;92:103-110.
- **Dalakas MC.** *Zidovudine-induced mitochondrial myopathy is associated with muscle carnitine deficiency and lipid storage.* Ann Neurol 1994;35:482-487.
- **Arnaudo E.** *Depletion of muscle mitochondrial DNA in AIDS patients with zidovudine-induced myopathy.* Lancet 1991;337:508-510.
- **Davis HJ.** *L-carnitine and magnesium as a supportive supplement with antiviral drugs.* Int Conf AIDS 1998;12:851 (abstract no. 42384).
- **Famularo G.** *Acetyl-carnitine deficiency in AIDS patients with neurotoxicity on treatment with antiretroviral nucleoside analogues.* AIDS 1997;11:185-190.
- **Onofrij M.** *L-acetylcarnitine as a new therapeutic approach for peripheral neuropathies with pain.* Int J Clin Pharmacol Res 1995;15:9-15.

2. **Erythrocytes.** Nom exact des globules rouges, encore appelés hématies.

3. **Epithélium pulmonaire.** C'est le tissu qui tapisse l'intérieur des alvéoles pulmonaires, siège des échanges gazeux entre l'air et le sang.

4. **Lymphocytes, macrophages, monocytes.** Catégories de globules blancs, l'ensemble des globules blancs est regroupé sous le nom de leucocytes.

5. **Cytokines.** substances à activité hormonale typiques du système immunitaire.

6. **Réplication.** l'ADN viral, ou provirus ou ADN proviral est intégré au noyau de la cellule mais sous forme dormante ; il demande à être activé pour déclencher la seconde phase du cycle de réplication du VIH.

tase inverse, enzyme clef de la réplication du VIH, de l'ordre de 80 à 90% dans les cultures cellulaires.

**La N-acétylcystéine comme régénérateur du glutathion.** La NAC semble capable de restaurer la fonction cellulaire des CD4. Dans une étude sur onze hommes séropositifs asymptomatiques ayant plus de 300 CD4/ml, la N-acétylcystéine a permis une réaction normale de prolifération des CD4 au VIH chez huit patients sur onze. Au niveau intracellulaire la NAC semble agir comme antiviral dans les cellules infectées par le VIH, à la fois par inhibition directe du TNF- $\alpha$  et de la transcription virale.

### La N-Acétylcystéine dans les études cliniques

De Quay et coll. ont remarqué une réduction significative des taux de cystéine et de glutathion dans les lymphocytes de neuf sujets séropositifs. Les taux très réduits de cystéine dans les CD4, CD8, cellules B et les monocytes sont revenus à la normale après administration orale d'une seule dose de N-acétylcystéine (30mg/kg de poids corporel). Les taux de glutathion sont remontés quatre heures après chez cinq personnes. Pour les quatre autres, qui possédaient des taux de glutathion avant la prise de NAC plus bas encore (et moins de 100 CD4/mm<sup>3</sup>), les taux ne sont pas remontés après administration de NAC. Les auteurs expliquent que la production de glutathion dans les CD4 et CD8 est lente, et pensent qu'une période de traitement plus longue est nécessaire pour évaluer correctement la production de glutathion. L'étude comprenait un patient séropositif dont les taux de glutathion dans les lymphocytes avait doublé après sept jours d'administration de 600 mg de NAC, trois fois par jour.

**La N-acétylcystéine à long terme.** Leonore Herzenberg et son équipe de Stanford ont étudié chez 27 hommes séropositifs la supplémentation quotidienne en glutathion sous forme de 3200 mg à 8000 mg de NAC (4400 mg en moyenne). Ce dosage élevé est in-

férieur à la dose tolérée maximale et est intéressant parce que la NAC possède une faible biodisponibilité<sup>7</sup>. Un groupe d'individus non infectés a servi de témoin.

Dans le groupe témoin non infecté le taux moyen de glutathion était supérieur de 28% aux taux observés dans le groupe de personnes séropositives avec un nombre de CD4 supérieur à 200. Le groupe traité par la NAC obtenait une augmentation significative de glutathion après huit semaines,

### "René Olivier, de l'institut Pasteur, a évalué la prise quotidienne de NAC chez 15 personnes séropositives pendant plus de six mois"

alors que le groupe témoin n'observait aucun changement. L'augmentation moyenne dans le groupe NAC était de 113%, une hausse qui avait amené ce groupe à des taux proches de ceux des personnes non infectées. L'essai a continué pendant deux ans, bien que ce même groupe ait seulement reçu la NAC pendant 8 à 32 semaines (24 en moyenne). Après deux ans, le groupe NAC (25 personnes séropositives) avait une meilleure espérance de vie que le groupe de séropositifs non supplémenté en NAC.

Les données les plus significatives provenant de cette étude établissent un lien entre les taux de glutathion et la survie chez les personnes qui ne prenaient pas de NAC. Parmi ceux qui avaient des CD4 inférieurs à 200, 28 avaient des taux élevés de glutathion et 69 des taux faibles de glutathion. 85% de ceux qui avaient des taux élevés étaient toujours en vie deux ans et demi après la fin de l'étude contre 18% du groupe qui avait un taux faible. Bien que le nombre des personnes traitées par NAC soit trop réduit pour tirer des conclusions, on constate un lien très significatif entre le taux de glutathion et la survie.

René Olivier, de l'institut Pasteur, a administré quotidiennement 600 mg à 1200 mg de NAC à 15 personnes séropositives, pendant plus de six mois. L'apoptose importante de leurs lymphocytes périphériques a été si-

gnificativement réduite chez ceux qui ont pris de la NAC par rapport à un groupe témoin de séropositifs qui n'en prenaient pas.

Une étude associant NAC (600 mg/trois fois par jour) et sélénium (500 microg par jour) visait à établir les effets de ces antioxydants sur la production de glutathion, le nombre de lymphocytes et la charge virale. 24 hommes et femmes séropositifs jamais traités et ayant des CD4 compris entre 200 et 500/mm<sup>3</sup> ont été rando-

misés dans deux groupes, l'un traité pendant 24 semaines, l'autre pendant les douze dernières semaines de l'étude. Un groupe témoin comprenait 25 hommes séronégatifs.

Les taux de sélénium et de glutathion dans le plasma sanguin étaient significativement abaissés dans le groupe des séropositifs. Après six semaines de traitement, les concentrations de sélénium dans le sérum avaient augmenté de 53% et, même si elles ont un peu baissé par la suite, elles sont restées à 45% au-dessus des minima pendant la durée du traitement. Les taux de glutathion n'ont changé dans aucun des groupes, mais ils ont seulement été mesurés à la 6<sup>e</sup> et à la 12<sup>e</sup> semaine. Le pourcentage des CD4 a augmenté de manière significative dans le premier groupe à la 6<sup>e</sup> et 24<sup>e</sup> semaine. Les taux de CD8 ont nettement chuté après six semaines (pour se rapprocher des taux des groupes témoins) et se sont stabilisés pendant 24 semaines. Bien que la baisse des CD8 soit difficile à interpréter, l'augmentation des CD4 était très nette. Il est important de remarquer que la charge virale n'a pas été affectée par ce traitement.

7. **Biodisponibilité.** La proportion d'une substance qui va effectivement agir dans l'organisme par rapport à la quantité absorbée.

8. **Ascorbate.** précurseur de la vitamine C.

9. **Tocophérol.** précurseur de la vitamine E.

10. **Bio-impédance.** Technique de mesure électrique parfaitement indolore permettant d'évaluer la masse grasse, la masse maigre et la quantité d'eau dans le corps.

## Les effets anti-oxydants de l'acide alpha-lipoïque.

L'acide alpha-lipoïque est un acide gras aux propriétés antioxydantes. On le trouve principalement dans les mitochondries. L'acide alpha-lipoïque est absorbé par l'intestin et passe facilement du sang aux tissus nerveux et lymphoïdes ainsi que dans la plupart des cellules. Il a pour propriété de favoriser la régénération de l'ascorbate<sup>8</sup> et du tocophérol<sup>9</sup>, et d'augmenter les taux de glutathion.

Un essai clinique portant sur onze patients atteints du sida traités par 450 mg d'acide alpha-lipoïque quotidiennement pendant 14 jours a conduit à l'augmentation de l'ascorbate dans le plasma, du glutathion total, des CD4, du rapport CD4/CD8, et à la baisse des taux de peroxydes lipidiques. Cette augmentation des CD4 chez les patients qui répondaient à l'acide alpha-lipoïque (six sur dix) était significative : une hausse moyenne de 141 CD4.

L'acide alpha-lipoïque a été utilisé dans de nombreux essais pour traiter avec succès les neuropathies des diabétiques et a prouvé son efficacité dans la réduction des atteintes du système nerveux central induites par les radicaux libres. Il faudrait mener une étude sur l'effet de l'acide alpha-lipoïque dans les neuropathies du VIH.

## La glutamine

On trouve la glutamine dans le corps à des concentrations et des quantités supérieures à n'importe quel autre acide aminé. Avec la taurine, c'est l'acide aminé le plus présent dans les muscles. De nombreuses études ont montré l'intérêt de la glutamine par perfusion administrée à des patients subissant une opération chirurgicale, une chimiothérapie, ou des radiations. La glutamine est efficace dans la prévention des atteintes des muqueuses de l'intestin grêle.

La perte de masse maigre et le syndrome d'amaigrissement sont fréquents dans la phase sida et la perte de glutamine dans les muscles peut accentuer les diarrhées, fièvres, ano-

rexies, mauvaise absorption des aliments et infections opportunistes. Les perfusions d'éléments nutritifs ou de médicaments qui stimulent l'appétit favorisent la prise de poids, principalement dans les tissus adipeux; en revanche, ils ne favorisent pas la prise de masse maigre corporelle.

**La glutamine dans les essais cliniques.** Un essai en double aveugle, avec groupe contrôle étudiant l'effet de la glutamine a été conduit chez 21 personnes avec des CD4 compris

## “Même chez les patients séropositifs ayant un taux normal de carnitine dans le sérum, les taux dans les globules blancs sont anormalement bas

entre 1 et 364, et qui avaient perdu au moins cinq pour cent de leur poids depuis leur diagnostic. Ils n'avaient pas eu de diarrhées infectieuses. Seuls deux individus prenaient de la testostérone et 18 étaient sous traitement antiviral. Les patients bénéficiaient d'un conseil nutritionnel et d'analyses de bio-impédance<sup>10</sup> à 0, 1, 2 et 3 mois afin de déterminer la masse grasse. On leur a donné 40 grammes de glutamine par jour avec un cocktail d'antioxydants dont la N-acétylcystéine. Les résultats de cette étude ont montré un effet significatif de la glutamine sur la prise de masse maigre pendant trois mois : les sujets ainsi traités ont gagné en moyenne 1,8 kg de masse maigre en douze semaines. Le groupe témoin a également gagné de la masse maigre mais ne l'a pas gardée, et à trois mois, le gain n'était que de 0,4 kg de masse maigre.

## La carnitine

La carnitine est un acide aminé non essentiel qui régule le transport des acides gras dans les mitochondries, particulièrement dans les muscles, où les acides gras et le glucose sont les substrats énergétiques principaux. La carnitine se trouve en grande concentration dans les leucocytes<sup>4</sup> et dans les cellules mononucléées périphériques, où elle agit pour favoriser la production des lymphocytes.

Des carences en carnitine ont été observées chez 72% d'un groupe de 29 personnes traitées par AZT. Les carences en carnitine proviennent de la mauvaise absorption des aliments, d'un dysfonctionnement des fonctions rénales dû aux antibiotiques et antiviraux et à la perte de tissu adipeux. Même chez les patients séropositifs ayant un taux normal de carnitine dans le sérum, les taux dans les cellules mononucléées périphériques étaient anormalement bas. De

multiples études in vivo et in vitro ont montré une réduction de l'apoptose des CD4 et des CD8 lors d'un apport en carnitine et acétyl-L-carnitine. Les mécanismes probables de cette réduction de mortalité des CD4 et CD8 impliquent la réduction de la céramide (un médiateur de l'apoptose) et l'augmentation du facteur de croissance 1 (IGF-1) qui participe à la régulation du taux d'insuline.

**Les études cliniques sur la carnitine/acétyl-L-carnitine.** Onze personnes séropositives asymptomatiques sans traitement antiviral ont reçu une injection quotidienne de six grammes de carnitine pendant quatre mois. Ils avaient tous une baisse régulière de leurs CD4 depuis douze mois. Au 150<sup>e</sup> jour, leur nombre de CD4 avait sensiblement augmenté et leurs CD8 tendaient à diminuer. Deux sujets ont vu doubler leurs CD4, deux ont vu une hausse de 50%, trois une hausse de 30%, et trois encore aucune amélioration notable. Les chercheurs ont vu aussi une baisse significative de mortalité des CD4 et des CD8. Il n'a pas été observé de toxicité liée à la carnitine.

Dans une autre étude, on a donné six grammes par jour de carnitine par voie orale pendant 14 jours à vingt hommes séropositifs sous AZT. Les résultats montrent une nette baisse du TNF-a et des triglycérides. L'hypertriglycéridémie est présente à cause

## solidarité

**Débarassez-vous de vos médicaments désormais inutiles, et faites un geste pour les pays du Sud !**

**Faites-nous parvenir les médicaments que vous n'utilisez plus et qui présentent un intérêt dans l'infection à VIH : antibiotiques, antifongiques et antiviraux classiques pour soigner les infections opportunistes ou prévenir leurs rechutes et bien sûr, antirétroviraux.**

Qu'il s'agisse de nous-mêmes ou de personnes de notre connaissance, nous avons souvent des médicaments rangés dans une armoire et que nous n'utilisons plus. Ces médicaments qui dorment seront d'une grande utilité dans les pays où leur accès est excessivement restreint et où nous avons des contacts. **Vous pouvez nous donner ces médicaments qui seront très utiles à Donald de Gagné.**

Celui-ci a développé des contacts directs avec des personnes atteintes impliquées dans des structures de prise en charge en Afrique et en Asie et participe à des projets : il leur expédie des médicaments ou leur amène lors des missions qu'il est amené à effectuer. Vos dons de médicaments ont déjà permis à Donald d'apporter directement aux personnes touchées actives dans les centres de traitement et de prise en charge une aide dont elles ont immédiatement bénéficié.

Ces quelques boîtes peuvent paraître dérisoires face à l'énormité des besoins des pays du Sud. Mais il faut bien savoir, d'une part, que le réseau développé rassemble des destinataires eux-mêmes atteints et impliqués dans la prise en charge dans leurs pays respectifs, d'autre part, que la qualité et le sérieux de ces contacts nous assurent que ces médicaments vont directement aux personnes qui en ont le plus besoin. **Notre action rejoint une dynamique développée par d'autres structures en France et dans le monde.**

# par tenaires

**Actions Traitements remercie, pour leur soutien à son action les**

## LABORATOIRES

**Abbott France**

**Boehringer Ingelheim**

**Bristol-Myers Squibb**

**Chiron France**

**Du Pont Pharma**

**GlaxoWellcome**

**Merck Sharp & Dhome**

**Pharmacia & Upjohn**

**Produits Roche**

## INSTITUTIONS

**Direction Générale de la Santé**

**Ensemble**

**contre le Sida**

**Fondation de France**

# agenda qualité de vie

**Prochaines réunions au Kiosque Info Sida 36, rue Geoffroy l'Asnier, Paris 4<sup>e</sup> (M<sup>o</sup> St-Paul)** organisées par Le Kiosque et Actions Traitements. Grâce au soutien de Produits Roche, les réunions sont suivies d'un buffet.

► **Judi 17 mai à 19h00, VIH, fatigue et troubles du sommeil**, Dr François Pommier, psychiatre (CHU St-Antoine)

► **Judi 7 juin à 19h00, Le suivi clinique des femmes séropositives**, Pr Elisabeth Bouvet (CHU Bichat)

**Info : Frank Rodenbourg / Actions Traitements 01 4367 6600, ou Catherine Favreau / Le Kiosque 01 4478 0000.**

## Info Traitements 190, bd de Charonne 75020 Paris

TEL 01 4367 6600 FAX 01 4367 3700

E.MAIL acttreat@worldnet.fr

Directeur de la publication

Eric Deliens

Rédacteur en chef

Bruno Jaeger

Coordinateur scientifique

Serge Le Coz

Comité de rédaction

Actions Traitements : Yves

Béhar, Jean-Marc

Bithoun, Gonzalo Brauchy,

Pierre-Jean Lamy,

Frank Rodenbourg

Relecture

Caroline Corvez

Direction artistique

Silvère Beltrando

d'une production croissante de cytokines. C'est aussi un effet indésirable fréquemment associé aux thérapies avec antiprotéase. La question de savoir si la carnitine peut réduire l'hypertriglycéridémie et l'hypercholestérolémie suite au traitement par antiprotéase doit être vérifiée.

### La carnitine dans la myopathie mitochondriale et les neuropathies.

La carnitine est un traitement reconnu des myopathies mitochondriales et de l'encéphalomyopathie ; un ensemble de dysfonctionnements neurologiques caractérisé par un affaiblissement musculaire et neurologique progressif. L'AZT et d'autres analogues nucléosidiques affectent les mitochondries des cellules musculaires,

les patients prenant ces médicaments qui avaient des neuropathies périphériques avaient des taux d'acétyl-L-carnitine nettement inférieurs au groupe de patients prenant les mêmes médicaments, mais n'ayant pas de neuropathies. Les auteurs estiment que l'acétyl-L-carnitine est essentielle aux fonctions nerveuses périphériques et que les déficiences peuvent contribuer à la neurotoxicité de ces médicaments. La carnitine et l'acétyl-L-carnitine semblent protéger contre la toxicité mitochondriale. Une étude clinique portant sur l'acétyl-L-carnitine et les neuropathies périphériques a montré le bénéfice de ces compléments. Dans cette étude, des améliorations

On a administré 200 mg par jour de CoQ10 durant 4 à 14 mois à sept personnes séropositives, trois au stade sida et trois au stade pré-sida. Les taux de CoQ10 de tous les patients ont nettement augmenté par rapport au taux moyen observé dans le groupe témoin. Cinq personnes ont vu leurs symptômes régresser et n'ont pas développé d'infections opportunistes après quatre à sept mois. Deux de ces patients, qui ont pris du CoQ10 pendant quatre à cinq ans, ont légèrement progressé vers le sida. Mais, tous deux se sont stabilisés avec une rémission de lymphadénopathie et aucun signe d'infection opportuniste. Les informations sur les traitements antiviraux éventuels reçus en même temps n'étaient pas disponibles. Les rôles antioxydant et immunomodulateur du CoQ10 doivent conduire à des recherches approfondies.

## "Certains analogues nucléosidiques empêchent le bon fonctionnement de la production de l'ADN mitochondrial"

les rendant déficientes dans l'utilisation des acides gras comme source d'énergie. Les taux de carnitine du tissu musculaire des patients sous AZT sont abaissés, sans corrélation avec la durée du traitement ou la dose cumulée administrée.

Une petite étude sur six patients sous AZT et 3TC a montré que la déperdition en carnitine se produisait par une excrétion rénale excessive. Un complément de 800 mg de carnitine orale, 3000 mg de chlorure de magnésium, 800 mg d'arginine et 240 mg de glycine quotidiens pouvait augmenter les taux de carnitine. Aucune donnée concernant d'éventuels effets indésirables n'était disponible.

La prise de six grammes par jour de carnitine pendant six mois chez des sujets séropositifs non traités par antirétroviral a augmenté le nombre et le pourcentage des CD4. (voir *Info-Traitements*, n° 72)

D'autres antiviraux de la classe des nucléosidiques (ddI, ddC, d4T) empêchent aussi le bon fonctionnement de la production de l'ADN mitochondrial. Ce mécanisme est responsable des neuropathies périphériques, un effet indésirable fréquent de ces médicaments. Dans une étude compa-

notables de la mobilité, de l'évaluation objective et subjective des symptômes, et des performances ont été observées après des injections intramusculaires d'un gramme administrées quotidiennement pendant quinze jours.

## Le Coenzyme Q10

Le coenzyme Q10 (CoQ10), présent dans toutes les cellules animales et végétales est un des transporteurs d'électrons de la chaîne respiratoire mitochondriale. Il neutralise les radicaux libres et semble aussi efficace que l'alpha-tocopherol ou la vitamine E pour prévenir la production de radicaux libres dans les membranes lipidiques. Le rapport CD4/CD8 et le nombre de CD4 augmentent chez des séronégatifs qui prennent 100 mg de CoQ10 par jour pendant 60 jours. L'immunodéficience induite par chimiothérapie chez l'animal est diminuée par l'administration de CoQ10. Des carences en CoQ10 ont été établies dans l'infection à VIH, au niveau du plasma, des érythrocytes et des lymphocytes. Les taux, très bas au stade sida, chutent au fur et à mesure de la progression de la maladie.

## Conclusion

Le rôle des antioxydants contre l'apoptose et comme instruments de lutte dans le traitement anti-VIH a été établi par de nombreuses études. Le rôle important de l'ascorbate, du tocophérol, de l'acide alpha lipoïque, de la N-acétylcystéine dans le maintien des taux de glutathion qui stabilise le NF-kB et inhibent l'activation de provirus latents, a besoin d'être plus largement documenté par des essais cliniques de grande échelle. En attendant, l'utilisation d'antioxydants contre le VIH est indiquée, à des doses correspondant à celles utilisées dans les essais sur l'homme, ou bien encore à celles qui peuvent être extrapolées de cultures cellulaires in vitro. L'effet restaurateur de la glutamine sur la masse maigre corporelle doit voir son application dans le cas du syndrome d'amaigrissement. L'utilisation de la carnitine et de l'acétyl-L-carnitine dans la protection des tissus nerveux, des mitochondries et des effets indésirables des thérapies antivirales est justifiée par les études.

**Traduction de Philippe Bezdikian**

Lire aussi : *Comment les obtenir en France*, en page 6.