

internet 1

Besoins énergétiques accrus pour les personnes sous TARTE

Avant l'arrivée des multithérapies anti-VIH, on savait que les besoins énergétiques des personnes séropositives étaient sensiblement plus élevés chez les personnes séropositives que chez les personnes séronégatives. Une équipe de chercheurs de Tufts University (Boston, Etats-Unis) vient de publier une étude qui met en évidence que les besoins énergétiques sont aussi plus élevés chez les personnes sous TARTE : Traitement Anti-Rétroviral Très Efficace, et ce n'est pas une blague. Cette augmentation des besoins énergétiques est indépendante de la charge virale. Le Dr Abby Shevitz et ses collègues ont réalisé une étude sur 372 personnes séropositives participant à une cohorte de surveillance nutritionnelle. Ils ont analysé les données issues de 530 consultations des participants de la cohorte. Notamment ils ont mesuré la charge virale, la consommation énergétique au repos, la masse maigre et ils ont pris en considération le traitement anti-rétroviral de chaque participant. Après ajustement statistique des données pour la masse maigre, le taux de T4 et le régime TARTE, ils ont trouvé une augmentation des besoins énergétiques de 90 kJ/jour par log₁₀ de copies de charge virale. Mais plus intrigant, ils ont aussi constaté une augmentation des besoins énergétiques de 339 kJ/jour pour les participants sous TARTE comparé à ceux qui ne recevaient aucun traitement anti-rétroviral.

Dans leur conclusion, les chercheurs disent que bien qu'un TARTE puisse ralentir le métabolisme par son effet sur la charge virale, il se peut qu'un TARTE aussi d'un autre côté augmente les besoins métaboliques par des mécanismes indépendants de son effet sur la charge virale.

Les résultats de cette étude qui méritent confirmation soulèvent des problèmes majeurs. En effet à une époque où le syndrome des lipodystrophies incite à des considérations diététiques qualitatives (ce qu'on mange), cette étude suggère qu'une restriction calorique (combien on mange) n'est pas à l'ordre du jour pour les personnes séropositives sous TARTE.

(AIDS 1999 ; 13 : 1351-1357)

ANTIPROTEASES

►début 99, GlaxoWellcome présentait des études de laboratoires pour tenter de comprendre leur origine

hypothèses sur le mécanisme des lipodystrophies

A la conférence de Chicago, au début du mois de février 1999, une équipe de Glaxo - Wellcome a présenté deux posters, reposant sur des études de laboratoire, sur les mécanismes possibles des anomalies du métabolisme des lipides observées sous antiprotéases chez de nombreux patients. Il existe toujours peu de données de recherche fondamentale dans ce domaine et ces travaux restent d'actualité.

Une antiprotéase sans peur et sans reproches

Un inconvénient des hypothèses précédentes sur le mécanisme des lipodystrophies¹: elles n'étaient pas étayées par des travaux concrets. En 1999, on peut déplorer le faible impact de la publication de GlaxoWellcome à la conférence de Chicago, sans doute parce que les données reposent sur la biochimie des lipides, domaine peu familier aux experts du sida...

Un des facteurs expliquant la rareté des recherches sur les lipodystrophies est le peu d'enthousiasme des firmes à l'idée de mettre en évidence des problèmes liés à leur médicament. Glaxo réagit différemment parce que son inhibiteur de protéase, l'amprénariv (Agenerase, développé à l'origine par Vertex Pharmaceuticals Inc.) pourrait générer moins de problèmes métaboliques. Selon Glaxo, il n'y a presque pas eu de lipodystrophies chez près de 1500 patients recevant l'amprénariv dans le cadre du programme d'accès compassionnel américain à cette molécule. Mais l'accès compassionnel fonctionne depuis trop peu de temps pour savoir si les patients sous amprénariv développeront autant de problèmes métaboliques qu'avec les autres inhibiteurs de protéases puisque l'expérience a montré que ces troubles s'installent sur le long terme. Par conséquent, en dépit de

l'intérêt indiscutable de ces résultats, seul le temps nous dira si oui ou non l'amprénariv est moins associé aux lipodystrophies que les autres molécules de sa famille (voir encadré 1).

Que se passe-t-il au juste ? On ne sait pas...

Personne ne sait vraiment ce qui cause des syndromes comme le "Crix belly"² ou la bosse de bison³ et la disparition des graisses de la face et des membres. Même chose pour les troubles métaboliques comme les hypertriglycéridémies⁴, les hypercholestérolémies⁵, la résistance à l'insuline (c'est à dire l'inefficacité relative de l'insuline dans l'organisme), et même le diabète pour certains. La plupart des experts estiment que les inhibiteurs de protéase sont impliqués dans ces phénomènes bien que quelques cas aient déjà été observés avant l'ère des antiprotéases (voir encadré 2).

Beaucoup d'experts considèrent que l'aspect fondamental de ces problèmes est la perte des graisses sous-cutanées plutôt que son accumulation pathologique. La rupture de l'équilibre entre la formation des graisses et leur libération dans la circulation sanguine peut conduire à de très fortes hypertriglycéridémies et à des teneurs en cholestérol LDL (le "mauvais" cholestérol) beaucoup trop élevées. Pour des raisons inconnues, ces excès de graisses dans le sang peuvent se redéposer en certaines régions du corps provoquant la formation de masses graisseuses anormales et augmentant le risque cardiovasculaire. Dans certaines maladies, on observe une perte des graisses périphériques associée à une prédisposition à la résistance à l'insuline, qui peut conduire au diabète dans les formes graves.

Les chercheurs de GlaxoWellcome qui ont travaillé sur ces questions avaient l'expérience de l'étude des variations lipidiques, notamment

1. Huit mois après le congrès de Chicago

► Nous espérons avoir des informations plus fiables sur l'incidence des lipodystrophies avec une combinaison médicamenteuse qui inclut de l'amprénariv. Malheureusement, l'actualité du suivi à long terme des patients ne sera pas publiée avant la fin de l'année ou le début de l'année prochaine. Dans ce contexte, nos interlocuteurs des laboratoires Vertex et GlaxoWellcome n'ont pu nous faire partager que leurs "impressions" sans fournir de précisions, encore confidentielles. Chez Vertex comme chez GlaxoWellcome, on a le sentiment qu'il y aurait effectivement moins de lipodystrophies avec l'amprénariv qu'avec les autres antiprotéases. Bref, en l'attente de données chiffrées, on n'est pas plus avancé que l'hiver dernier...

1. **lipodystrophies** anomalies métaboliques et corporelles apparaissant au cours du temps, particulièrement sous antiprotéase

2. **Crix belly** gros ventre pouvant apparaître sous traitement

3. **bosse de bison** accumulation de graisse sur la nuque et le haut du dos

4. **hypertriglycéridémie** excès de triglycérides (graisses) dans le sang

5. **hypercholestérolémie** excès de cholestérol dans le sang

6. adapté d'après l'article de John James **Lipodystrophy: Glaxo researchers suggest mechanism, publish data, Aids Treatment News** n°315, 19.03.1999

2. Antiprotéases et lipodystrophies

► On admet en septembre 1999, que des lipodystrophies peuvent aussi apparaître avec des trithérapies basées sur un non nucléosidique (Rescriptor, Sustiva et Viramune) chez des personnes qui n'ont encore jamais pris d'antiprotéases. Il semble que le phénomène soit tout de même plus fréquent avec les antiprotéases mais peut être est-ce tout simplement parce qu'on les utilise de puis plus longtemps que les non nucléosidiques

dans le domaine du diabète et de l'obésité. Ils ont appliqué les tests auxquels ils sont accoutumés à l'étude en laboratoire de l'effet des antiprotéases sur les cellules adipeuses. Leurs résultats suggèrent que la perturbation du métabolisme lipidique ne serait pas homogène. Selon l'antiprotéase utilisée, ils distinguent au moins deux mécanismes différents. A noter que les travaux ont été menés sur des cellules animales, le modèle proposé reste donc théorique.

Deux hypothèses élaborées à partir des résultats expérimentaux

Un mécanisme possible : l'inhibition de la différenciation des cellules adipeuses. Avant de devenir "adipeuses", les cellules spécialisées dans cette fonction passent par un stade préalable de précurseurs qui vont accumuler les lipides. C'est un processus de maturation classique : des cellules immatures se différencient en cellules matures fonctionnelles.

L'expérience qui nous intéresse a consisté à cultiver des cellules souches animales de cellules adipeuses, avec ou sans antiprotéase ajoutée au milieu de culture, et à voir comment se fait le processus de différenciation. Les résultats suivants ont été obtenus :

- amprenavir et indinavir : pas d'effet sur la maturation des cellules

- nelfinavir, ritonavir et saquinavir : net effet inhibiteur de ces trois antiprotéases sur la maturation des cellules adipeuses dont l'accumulation de graisses est compromise.

Il a été constaté en outre que le nelfinavir, le ritonavir et le saquinavir ont stimulé la dégradation des lipides accumulés par les cellules.

Un autre mécanisme : l'augmentation de la toxicité des rétinoïdes. Les rétinoïdes sont des composés dérivés de la vitamine A et naturellement présents dans l'organisme où ils assurent de nombreuses fonctions. L'excès de vitamine A a des effets toxiques qui rappellent une partie de ce que l'on peut observer dans les syndromes de lipodystrophies. De trop fortes quantités de rétinoïdes sont également à l'origine d'effets indésirables.

Le test a été réalisé avec le même type de cellules animales que dans l'expérience précédente. Ici, les chercheurs ont travaillé sur un gène de ces cellules qui dirige la production de certaines substances qu'il est facile de doser. Les antiprotéases n'ont pas affecté le fonctionnement

"Il est trop tôt pour savoir si ces résultats observés sur des cellules animales en conditions de laboratoire sont transposables à l'homme

du gène qui était par contre perturbé par une combinaison antiprotéase plus rétinoïde, avec des données complexes dépendant de l'antiprotéase associée au rétinoïde.

Le résultat le plus clair et le plus important concerne l'action du Crixivan sur l'effet de l'ATTR (Acide Tout Trans Rétinoïque, un rétinoïde naturellement produit par notre organisme à partir de la vitamine A). Lorsqu'on ajoute de l'ATTR au milieu de culture, il transmet un signal aux cellules adipeuses. Si l'on ajoute de l'ATTR et du Crixivan la réponse des cellules à l'ATTR s'en trouve exacerbée. Les autres antiprotéases, par contre, n'augmentent pas la réponse

à l'ATTR.

Il est trop tôt pour savoir si ces résultats observés sur des cellules animales en conditions de laboratoire sont transposables à l'homme mais les chercheurs proposent déjà une hypothèse. La réponse à l'ATTR des cellules adipeuses en présence de Crixivan serait exagérée. Cette réponse anormale pourrait provoquer des effets indésirables parmi lesquels il y aurait les lipodystrophies. Cette théorie des rétinoïdes ressemble à celle développée par Carr en 1998 mais avec des différences sur les mécanismes biochimiques.

Conséquences de l'hypothèse sur les rétinoïdes

Personne ne sait si cette théorie de l'effet combiné sur les adipocytes du rétinoïde ATTR et du Crixivan est vraie ou fausse. En admettant qu'elle soit confirmée, cela signifierait que, pour les personnes sous Crixivan, la prise de compléments de vitamine A (qui peut augmenter la production d'ATTR de l'organisme) serait de nature à augmenter le risque de développer une lipodystrophie.

On pourrait tester cette hypothèse en recherchant dans des bases de données s'il existe une corrélation entre les lipodystrophies sous Crixivan et la prise de vitamine A. Encore faudrait-il dénicher cet oiseau rare que serait une base de donnée enregistrant la complémentation nutritionnelle et le déclenchement de lipodystrophies chez un nombre de patients sous Crixivan suffisant pour mener une analyse !

Serge Le Coz⁶

job offer

Actions Traitements

recrute : Vous êtes concerné par le VIH ou les hépatites. Vous souhaitez vous réinsérer dans le monde du travail, et vous engager au service de l'information sur les traitements. **Actions Traitements** recrute en Contrat Emploi Jeunes (169 heures / mois) ou en Contrat Emploi Solidarité (mi-temps 20 h/semaine, rémunération SMIC) pour des postes de secrétaires. Qualités requises : bonne orthographe, bonne expression orale, connaissance des logiciels Word et Excel, esprit d'équipe, et facile à vivre. Fonctions : tenue du standard, frappe courrier, photocopies, et mille petites choses... Envoyez votre CV et lettre en indiquant la référence A68 à : **Actions Traitements**, 190 bd de Charonne 75020 Paris

Si vous voulez aider Actions Traitements Vous travaillez dans le groupe Vivendi, et vous y connaissez des responsables capables de nous mettre en contact avec la Fondation Vivendi. Prenez contact avec Actions Traitements pour nous aider à lui présenter notre travail et nos projets. Appelez **Xavier Rey-Coquais** au 01 43 67 66 00.

avis

Traductions.

Nous vous rappelons que certains articles ou certaines brèves sont issus de traductions de documents étrangers. **Ils sont à replacer dans le contexte médical et socio-économique** qui leur est propre.

Dénominations des spécialités médicamenteuses.

Les médicaments ont toujours deux noms : la DCI (Dénomination Commune Internationale) qui est le nom du principe actif, et le nom commercial de spécialité. Exemple : *Crixivan*[®], nom commercial, et *indinavir*, sa DCI. Les analogues nucléosidiques ont un troisième nom résumant leur formule chimique comme *Videx*[®] (nom commercial), *didanosine* (sa DCI) et *ddl* (le code chimique.)