

INTRO

effets secondaires : toujours plus !



Photo: Alain Lichner

Après les lipodystrophies, la **toxicité mitochondriale des analogues nucléosidiques** devient redoutable. L'énergie dont ont besoin nos cellules est fournie par la phase terminale de dégradation des graisses et des sucres provenant de l'alimentation. Ainsi, la cellule contient de nombreuses petites structures appelées mitochondries qui brûlent le glucose et les acides gras en faisant appel à l'oxygène issu de la respiration. Cette combustion libère de l'énergie comme un poêle brûle du charbon à l'aide de l'oxygène. Avantage supplémentaire des mitochondries : ces braves petites bêtes vont stocker une partie de l'énergie produite sous une forme réutilisable plus tard, en fonction des besoins. Jusque là tout va bien...

Problème : les médicaments de la famille des analogues nucléosidiques et surtout l'AZT, la d4T, la ddI et la ddC sont capables chez certaines personnes de perturber cette belle harmonie cellulaire en intoxiquant les mitochondries avec des conséquences variées selon la molécule : neuropathies ou myopathies par exemple. Récemment, on a émis l'hypothèse que des toxicités mitochondriales seraient à l'origine de la fonte des graisses périphériques ou lipoatrophie en provoquant l'apparition des joues creuses ou d'un gros ventre.

A noter qu'un nombre croissant de spécialistes s'intéressent à la **L-carnitine**, acide aminé qui joue un rôle important dans la mitochondrie et pourrait agir comme un protecteur. Le sélénium s'est avéré efficace contre les myopathies. Cela nous encourage à continuer de publier sur les compléments nutritionnels.

La solution définitive serait de ne plus prendre d'anti-rétroviraux ! Pour cela, il faudrait susciter une réponse immunitaire anti-VIH efficace qui prendrait le relais des médicaments. **C'est le but poursuivi par des essais de vaccination thérapeutique et préventive lancés par L'ANRS** (Agence Nationale de Recherche sur le Sida) et sur lesquels nous reviendrons.

Serge Le Coz

EFFETS SECONDAIRES

la toxicité mitochondriale en questions

Parmi les multiples hypothèses sur les mécanismes suspectés d'être à l'origine, ou de contribuer à ce qu'on appelle les lipodystrophies, l'une d'entre elles retient de plus en plus l'attention. Il s'agit des effets toxiques des analogues nucléosidiques (NRTI') sur les mitochondries.

Au début était la D4T...

d
 ébut 1999, tout a commencé par la mise en cause de la D4T (Zerit) comme principal facteur des lipoatrophies par le Dr Thierry St-Marc, puis par d'autres chercheurs par la suite. Le syndrome de lipodystrophie comprend en gros trois phénomènes : des augmentations de lipides sanguins, des accumulations de graisses dans certaines parties du corps et la perte des graisses sous-cutanées appelée lipoatrophie. Alors que le débat autour du rôle de la d4T n'est pas clos, d'autres chercheurs ont commencé à rendre publics des travaux qui mettent en cause, à des degrés divers, tous les analogues nucléosidiques (Tableau 1) et ceci non seulement pour les lipoatrophies mais aussi pour le syndrome de lipodystrophie tout court. Ces travaux viennent bien sûr se rajou-

EFFETS SECONDAIRES
La toxicité mitochondriale en questions... 2

EFFETS SECONDAIRES
Mitochondries : vous leur devez plus que l'énergie 5

ECHAPPEMENTS
ATU de cohorte pour l'ABT378 et autres nouvelles 8

EVENEMENT
La conférence du 5 au 8 décembre à la Villette 11

NOUS CONTACTER
01 4367 6600 et sur notre site web <http://services.worldnet.fr/actreat>

InfoTraitements
190 bd de Charonne
75020 Paris

TEL "43676600 FAX "43673700

E.MAIL actreat@worldnet.fr

Directeur de la publication

Xavier Rey-Coquais

Rédacteur en chef

Bruno Jaeger

Coordinateur scientifique

SergeLeCoz

Comité de rédaction

ActionsTraitements : Yves

Béhar, Bruno le Ba, Jean-Marc

Bithoun, Gonzalo Brauchy,

Jean-Louis Fraysse, Jacques

Doazan, Pierre-Jean Lamy,

Christian Robin,

Frank Rodenbourg

Direction artistique

Silvère Beltrando

questions minitel 1

Une sélection de questions posées sur notre serveur minitel 3614 HIVINFO et les réponses d'un médecin spécialiste du VIH.

Je suis séropositive depuis maintenant 15 ans et mes T4 ne sont descendus en dessous de 500 qu'une fois, il y a deux ans puis remontés avec les traitements que j'ai commencés alors. Vu qu'avant il n'y avait pas la trithérapie, j'ai l'impression d'être une miraculée. Ma question est : y a-t-il des études sur les gens comme moi. Si oui, comment y participer ?

De nombreuses études concernent les séropositifs n'ayant aucune évolution clinique et biologique depuis plus de dix ans. Pour participer à ces études, les critères sont très stricts et il ne faut pas avoir été en traitement. Vous ne pouvez donc pas y participer. Les personnes dans votre cas représentent environ 5 % des séropositifs. Ces études ont permis de montrer que les facteurs protégeant de l'évolution étaient nombreux, certains sont d'ordre génétique tel qu'appartenir au groupe HLA et avoir un déficit en récepteur CCR5.

3614 hivinfo

Depuis quatre ans, un service minitel est à votre disposition.

Un médecin spécialiste du VIH répond à vos questions concernant les traitements, les infections opportunistes, les nouveaux essais, les stratégies thérapeutiques...

MISE A JOUR

► On s'interroge aujourd'hui sur les effets secondaires sournois déjà signalés des analogues nucléosidiques

la toxicité mitochondriale en questions

ter à ceux qui identifient les médicaments de la classe des antiprotéases et même en partie ceux de la classe des non-nucléosidiques comme causes des lipodystrophies. Nous en avons largement parlé dans Info Traitements au cours de ces derniers mois (voir notamment IT N° 72, page 6 : anomalies métaboliques : vers une prise en charge, Serge Le Coz).

Alors que le consensus médical avance à pas rapides sur le constat du phénomène et des agents causaux (les différents antiviraux), les choses sont encore assez floues quand les chercheurs discutent des mécanismes responsables. La toxicité mitochondriale des nucléosides est donc l'une des hypothèses retenues et le monde scientifique du sida commence à s'y intéresser sérieusement.

Une toxicité connue depuis longtemps !

Nous savons quasiment depuis leur apparition que les analogues nucléosidiques ont tous des effets toxiques sur les mitochondries. En effet, depuis l'arrivée de l'AZT, les médecins ont vu défiler nombre de patients présentant des signes cliniques de ce type de toxicité. Le plus connu est sans doute la myalgie (douleur musculaire). Mais certains sont plus graves comme la cardiomyopathie (dilatation du muscle cardiaque) ou les toxicités hématologiques³. Il est aujourd'hui reconnu que l'incidence des manifestations cliniques liées à une toxicité mitochondriale est de 17% parmi les personnes sous AZT.

Au fil du temps et de l'apparition de nouveaux analogues nucléosidiques, d'autres effets imputables aux toxicités mitochondriales sont venus rallonger la liste.

Tableau 1. Les analogues nucléosidiques disponibles

NOM COMMERCIAL	NOM MEDICAL	ABRÉGÉ
RETROVIR	ZIDOVUDINE	AZT
VIDEX	DIDANOSINE	DDI
HIVID	ZALCITABINE	DDC
ZERIT	STAVUDINE	D4T
EPIVIR	LAMIVUDINE	3TC
ZIAGEN	ABACAVIR	—
COMBIVIR ²	ZIDOVUDINE+ LAMIVUDINE	AZT+ 3TC

– Toxicité hépatique : des études mettent en cause l'AZT, la ddI et la ddc. Les signes cliniques : la stéatose hépatique (accumulation de graisses dans le foie) et l'acidose lactique (accumulation d'acide lactique).
– Neuropathies périphériques⁴ : de

loin AZT et ddI et finalement 3TC. Les connaissances dont on dispose aujourd'hui ne permettent pas encore d'expliquer ces différences ni de savoir pourquoi ces molécules ne causent pas les mêmes pathologies mitochondriales.

“La toxicité mitochondriale des nucléosides est donc l'une des hypothèses retenues par le monde scientifique pour expliquer les lipodystrophies

nombreuses études mettent en cause la ddC, la d4T, et dans une moindre mesure la ddI.

– Pancréatite : l'agent mis en cause dans cette inflammation du pancréas est la ddI, mais aussi, quoique moins fréquemment, la ddC et la d4T.

Dans certains cas ces incidents toxiques peuvent laisser des séquelles permanentes ou même avoir des conséquences fatales.

Par des études in vitro, on sait que les analogues nucléosidiques ne présentent pas tous le même degré de toxicité mitochondriale. Par ordre de toxicité décroissante, le classement est : ddC, puis loin derrière d4T, un peu plus

Petit retour sur une longue histoire

Divers chercheurs et médecins tirent la sonnette d'alarme depuis plusieurs années au sujet des toxicités mitochondriales. Avant la révolution des trithérapies en 1996, la toxicité mitochondriale des analogues nucléosidiques était même invoquée par certains pour dire que l'équation risque-bénéfice était en défaveur d'un traitement antiviral par ces molécules.

En 1995, le célèbre journal *Nature Medicine* publia une importante revue des travaux scientifiques sur les toxicités mitochondriales des analogues nucléosidiques (*Nature Medicine*,

1 NRTI Nucléosid Reverse Transcriptase Inhibitors ou inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. Ce sont les antirétroviraux listés dans le tableau ci-dessous.

2 Combivir Les gélules de ces médicament mélangent AZT et 3TC, c'est donc une bithérapie dans une même gélule.

3 Toxicités hématologiques Toxicité envers les cellules sanguines.

Neuropathies périphériques Toxicité pour les nerfs des extrémités, bras, mollets, pieds et mains ; entraîne des fourmillements ou des douleurs d'intensité variable.

vol. 1, n° 5, mai 1995). Mais tout ça n'a guère ému la majorité des cliniciens du VIH et les laboratoires pharmaceutiques. Les quelques chercheurs et cliniciens qui s'intéressaient à ces questions et publiaient des travaux sur des pistes de prise en charge thérapeutique de ces toxicités étaient ignorés.

Le grand tournant s'est produit en juin 1999 à San Diego, au premier workshop international sur les effets secondaires et les lipodystrophies au cours de l'infection à VIH, lorsque le chercheur néerlandais Kes Brinkman a fait une présentation remarquable et remarquable sur les toxicités mitochondriales des analogues nucléosidiques. Brinkman a passé en revue les données disponibles sur le sujet et a conclu par la démonstration que cette toxicité peut très bien induire des lipodystrophies. Il a insisté sur le fait que même si les données et les connaissances actuelles sont accablantes, il manque encore la preuve formelle du lien de cause à effet.

En effet, la toxicité mitochondriale des analogues nucléosidiques n'ajusqu'à présent pas été l'objet de recherches approfondies faute de moyens financiers et d'intérêt des décideurs. Les travaux existants ont été réalisés avec des moyens limités par des laboratoires de recherche publique ou universitaire. En plus, les études ont pour la plupart été réalisées in vitro ou sur des animaux (souris et rats) et non pas in vivo chez l'homme. La raison de ce dernier point est double. La recherche in vitro ou sur des animaux est beaucoup moins onéreuse à réaliser que la recherche impliquant des personnes séropositives. De plus, il est techniquement difficile, avec les moyens actuels, de mettre en évidence chez une personne souffrant de pathologies mitochondriales que ces troubles ont pour origine une toxicité mitochondriale. Mais l'histoire de la recherche contre le sida nous a amplement démontré que du moment qu'avec de la volonté et des moyens financiers, les chercheurs et les industriels arrivent à surmonter les obstacles techniques et scientifiques les plus complexes.

On peut penser que le moment est

venu pour que les choses changent. Au cours de la récente septième conférence européenne sur les aspects cliniques et thérapeutiques de l'infection à VIH qui s'est tenue à Lisbonne fin octobre 1999, il y eut trois présentations sur les toxicités mitochondriales des analogues nucléosidiques. Fait remarquable, deux de ces présentations se sont déroulées au cours de symposiums du laboratoire Glaxo Wellcome, qui gère trois analogues nucléosidiques : l'AZT (Retrovir), le 3TC (Epivir), l'abacavir (Ziagen) et l'AZT mélangée au 3TC dans le Combivir.

Puis, on a appris récemment que le laboratoire BMS, un autre grand fabri-

"Les quelques chercheurs et cliniciens qui s'intéressaient à ces toxicités et publiaient des travaux sur des pistes de prise en charge thérapeutique étaient ignorés"

quant d'analogues nucléosidiques, dDI (Videx) et d4T (Zerit), a commandé deux études sur le sujet auprès de l'INSERM (organisme français de recherche médicale publique) Il a demandé une sous-étude sur la toxicité mitochondriale dans le cadre d'un essai d'utilisation de l'acétylcarnitine pour la prise en charge thérapeutique des neuropathies induites par la d4T dont BMS est l'un des deux cofinanceurs.

La piste thérapeutique

Aujourd'hui il est communément admis par les cliniciens que le seul moyen de combattre une pathologie mitochondriale induite par des analogues nucléosidiques c'est d'arrêter l'agent causal de la toxicité. Cette recette fonctionne en effet dans la plupart des cas mais pas toujours. L'acide lactique parvenue à un certain niveau d'évolution est souvent fatale, même si on arrête la thérapie antivirale. Les neuropathies régressent ou disparaissent si l'agent causal est arrêté très tôt. Mais des séquelles définitives ne sont pas rares.

Cet état de fait est donc très insatisfaisant et surtout il signifie que la

personne séropositive interrompt son traitement antiviral avec une reprise de la réplication du VIH à la clef. A un niveau de T4 élevé ceci n'est pas dommageable à court terme, mais si les T4 sont bas l'interruption de la thérapie antivirale ne fait que remplacer un mal par un autre.

Pourtant il semble qu'il y ait mieux à faire. Différents groupes de chercheurs dans le monde ont commencé depuis une dizaine d'années à explorer deux autres pistes pour amoindrir les effets des toxicités mitochondriales et qui ne nécessitent pas l'interruption du traitement antiviral.

Améliorer le métabolisme cellulaire

L'infection à VIH cause de nombreux troubles et déficits nutritionnels chez les sujets infectés. Certains de ces déficits ont un impact direct sur le métabolisme cellulaire qui peut affecter les mitochondries, lesquelles sont par ailleurs malmenées par les analogues nucléosidiques quand les personnes sont mises sous traitement. Partant de ce constat, plusieurs équipes de chercheurs se sont dit qu'une correction des déficits nutritionnels spécifiques induits par l'infection à VIH pourrait peut-être alléger ce qu'il est convenu d'appeler la "souffrance mitochondriale".

L'une des substances les plus étudiées à ce titre est la carnitine et l'un de ses dérivés ; l'acétylcarnitine (voir IT N° 73, octobre 99, page 7 : Intérêt d'une supplémentation en carnitine et acétylcarnitine, Yves Béhar).

Nous disposons aussi aujourd'hui de plusieurs témoignages de médecins spécialistes du VIH qui affirment qu'ils ont pu traiter avec succès des acidoses lactiques grâce à une supplémentation en carnitine. Le ration-

amit

Les après-midis Info Traitements : rejoignez-nous chaque premier samedi du mois entre 15h et 17h.

Nous invitons dans nos locaux un intervenant qui propose un débat autour d'un thème lié à l'infection par le VIH.

Les prochaines AMIT auront lieu le 8 janvier et le 5 février 2000.

Nous n'avons pour le moment pas les thèmes de ces deux après-midi, pour plus d'informations, merci d'appeler le 0143676600.



abonnement

Abonnement annuel à InfoTraitements (11 n°)

Abonnement : **200 F.**
Demandeurs d'emploi, rmistes et étudiants : **110 F.**
Etranger : **240 F.**

Veillez compléter et détacher ce bulletin, et le renvoyer accompagné de votre règlement à l'ordre d'InfoTraitements (service abonnements) 190 bd de Charonne 75020 PARIS

▲ NOM

▲ PRÉNOM

▲ ADRESSE

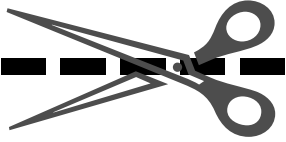
▲ CODE POSTAL

▲ VILLE

▲ TÉLÉPHONE

▲ DATE

▲ SIGNATURE



cotisation

□ **Adhésion annuelle : 150 F.** Elle vous permet de participer à la vie de l'association, aux séminaires qu'elle organise régulièrement, vous donne accès aux services exclusifs comme la consultation par e-mail d'une revue de la presse spécialisée internationale, et vous donne le droit de voter à son assemblée générale annuelle.

4 Veuillez compléter et détacher ce bulletin, et le renvoyer accompagné de votre règlement à l'ordre d'Actions Traitements
190 bd de Charonne
75020 PARIS

▲ NOM

▲ PRÉNOM

▲ ADRESSE

▲ CODE POSTAL

▲ VILLE

▲ TÉLÉPHONE

▲ DATE

▲ SIGNATURE

nel est certainement valable et en l'absence de traitements reconnus pour cette pathologie, c'est sûrement une piste qu'il faudrait explorer au cours d'essais cliniques.

L'essai de BMS avec l'acétylcarnitine pour traiter les neuropathies évoqué plus haut est issu d'un rationnel similaire. On peut néanmoins reprocher à cet essai de focaliser sur une seule substance alors qu'il est établi que d'autres déficits nutritionnels, en vitamine B6 et B12 notamment, contribuent à l'émergence des neuropathies. Si on corrige l'un et pas les autres, les résultats pourraient ne pas être à la hauteur des espérances.

Une deuxième possibilité dans le registre des corrections des troubles du métabolisme cellulaire est la supplémentation en acides gras oméga 3. Plusieurs études ont mis en évidence qu'ils permettent d'améliorer les taux lipidiques sanguins, signe d'un meilleur fonctionnement des mitochondries dans le métabolisme des acides gras. Nous en avons aussi parlé à plusieurs reprises dans Info Traitements dans le cadre d'articles traitant des lipodystrophies. (voir *Info Traitements* n° 68, mai 1999, page 11 : Faire face aux effets secondaires au long cours, de la diététique à l'usage des séropos, Gonzalo Brauchy).

Les données de la recherche dont on dispose aujourd'hui sont encourageantes mais ne sont que peu connues de la majorité des cliniciens. Il faudrait vraiment que d'autres équipes mettent en route des essais pour confirmer les données existantes.

Réduire le stress oxydatif

Le deuxième angle d'attaque étudié pour limiter la toxicité mitochondriale des analogues nucléosidiques est de réduire le stress oxydatif. Il est bien établi que les personnes séropositives souffrent d'un important excès de stress oxydatif. Non seulement le stress oxydatif favorise la réplication du VIH mais les radicaux libres qu'il produit endommagent les mitochondries (voir dans ce même numéro l'article de Pierre-Jean Lamy pages 5 à 7). Par un raisonnement similaire à

celui qui conduit à améliorer le métabolisme cellulaire par une supplémentation en carnitine, des chercheurs ont exploré la piste d'une prise en charge thérapeutique du stress oxydatif afin de limiter ses dégâts sur les mitochondries.

Plusieurs équipes ont ainsi publié des travaux sur l'amélioration ou

"Une correction des déficits nutritionnels spécifiques induits par l'infection à VIH pourrait alléger ce qu'il est convenu d'appeler la "souffrance mitochondriale"

même la guérison de myopathies induites par l'AZT grâce à une supplémentation en substances à effet antioxydant comme le sélénium, la vitamine E, la vitamine C ou le coenzyme Q10.

Les travaux existants sur les antioxydants dans le cadre de l'infection à VIH sont nombreux mais le milieu scientifique et médical les ignore depuis de nombreuses années. Nous savons depuis longtemps que les quantités de glutathion (système antioxydant) ainsi que le taux sanguin de substances antioxydantes comme la vitamine C ou la vitamine E sont déficitaires dans la population séropositive. Des données issues de plusieurs études prospectives et de cohortes d'observation ont aussi mis en évidence que la correction de certains de ces déficits améliore l'état clinique et l'espérance de vie des personnes séropositives.

Il est aujourd'hui urgent que les instances publiques de recherche et les laboratoires pharmaceutiques se penchent sérieusement sur ces pistes de prise en charge de la toxicité mitochondriale des analogues nucléosidiques.

Frank Rodenbourg