

EDITO

A nos oncles & tantes "happy new year!"

Photo D.E.

"L'effet bénéfique des multithérapies se poursuit mais on constate une augmentation du nombre des infections opportunistes et des échappements thérapeutiques. Après plusieurs mois d'utilisation des antirétroviraux, apparaissent des problèmes d'effets secondaires, ou d'intolérance. L'étude des résistances est passionnante, mais les résultats sont encore difficiles à interpréter. Nous attendons de nouvelles molécules avec impatience..."

C'est avec ces quelques mots que le Pr. Kazatchkine, récemment nommé à la tête de l'ANRS, introduisait le deuxième Séminaire annuel de recherche clinique sur l'infection à VIH, les 10 et 11 décembre.

Tout au long de l'année, vous serez informés des tournants que prennent la recherche et les stratégies en matière de traitements. Eviter l'échappement thérapeutique, restaurer l'immunité, comprendre les mécanismes d'apparition des résistances et les interpréter, tout cela est au centre de notre réflexion.

Nous souhaitons aussi expliquer les fondements théoriques des effets secondaires tout en donnant accès à des conseils pratiques, de nutrition, d'hygiène de vie pour y faire face. C'est une approche globale qui place la personne séropositive face à ses responsabilités, pour qu'elle se soigne mieux.

Suivant l'expérience des Américains qui ont une année d'avance dans l'utilisation des multithérapies et donc forcément dans la gestion des effets secondaires, nous voulons aussi faciliter l'accès à des produits jugés bénéfiques et sans danger. Comme une brave fille sollicite sa vieille tante à l'approche des étrennes, le militant associatif que je suis s'adresse aux destinataires de nos différents services. Une chaussette, même trouée, dans laquelle serait glissée une adhésion à l'association, un abonnement au journal. Un simple don, grand ou minime, un message de soutien ou un dessin d'enfant : autant de choses qui nous donnent les moyens et le courage de poursuivre nos efforts.

Bruno Jaeger

SUPPLEMENTATION

l'acide alpha- lipoyique

Depuis 1996, les antiprotéases ont focalisé toute l'attention et monopolisé la quasi-totalité des efforts de recherche. Or, il est désormais acquis que les traitements actuels ne permettent pas d'éradiquer le sida, alors que leurs effets indésirables s'accroissent au fil du temps. Il est fort probable que de nombreuses molécules, anciennes et non rentables, aient été sacrifiées. Exemple : l'acide alpha-lipoyique (AAL), qui avait été pressenti pourtant, comme un traitement à part entière de l'infection à VIH.

à la pensée unique, devrait-on faire correspondre le traitement unique (la trithérapie avec antiprotéase) ?

Ne devrait-on pas, au contraire, ne négliger aucune piste, et permettre aux chercheurs de développer des programmes dans le domaine encore largement inexploré des micro-nutriments, appliqués à la restauration immunitaire ? A ce titre, l'AAL n'apparaît-il pas comme un acide gras particulièrement intéressant ?

Découverte en 1937, l'AAL est une molécule petite, contenant du soufre qui passe facilement dans la circulation sanguine et qui est à la fois soluble dans

SUPPLEMENTATION

La petite molécule qui monte 2

ESSAIS

La trithérapie avec FTC 4

QUALITE DE VIE

Les traitements de la douleur 7

NOUVEAUTES

Nouvelles techniques, nouveaux virus 10

INITIATIVE

un CD pour Ensemble Contre le Sida 12

NOUS CONTACTER

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

ActionsTraitements
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

Yves Béhar, Jean-Marc

Bithoun, Jacques Doazan,

Jean-Louis Fraysse, Bruno

Jaeger, Pierre-Jean Lamy,

Frank Rodenbourg (Internet)

Direction artistique

Silvère Beltrando

internet 1

Hit-parade annuel des médicaments contre le sida en développement aux États-Unis

Le rapport annuel publié par l'organisation professionnelle Pharmaceutical Research and Manufacturers of America indique que cinq nouveaux médicaments contre le sida ont été approuvés en 1998 et que 113 médicaments sont à différents stades de développement. Le groupement professionnel indique que les 54 médicaments existants (antiviraux et médicaments contre les infections opportunistes) sont à l'origine de la baisse significative de la mortalité pour cause de sida. D'autre part, il y a 316 médicaments en développement contre le cancer et 96 pour combattre les maladies cardio-vasculaires.

L'ADN proviral toujours présent dans le sperme d'hommes séropositifs sous traitement

Des chercheurs de l'université Thomas Jefferson de Philadelphie (États-Unis) ont établi que l'ADN proviral du VIH peut toujours être détecté dans le sperme d'hommes séropositifs qui suivent une multithérapie antivirale efficace. Ce matériel génétique du VIH pourrait très bien être transmis au cours de pratiques sexuelles non protégées.

Une autre étude indique que la présence du virus est réduite dans l'appareil génital des femmes séropositives sous traitement et que le risque de transmission à un partenaire sexuel pourrait s'en retrouver limité. Cependant la même étude établit aussi que 3% des femmes participant à l'étude avaient toujours des traces de VIH dans les sécrétions vaginales alors qu'elles avaient une charge virale indétectable dans le sang.

SUPPLEMENTATION

► Un puissant antioxydant dans le cadre de la séropositivité et autres problèmes de santé

l'acide *alpha-lipoïque*, la petite molécule qui monte

l'eau et dans les graisses. L'AAL est produit en extrêmement petites quantités par les cellules, où il agit comme un coenzyme dans la production des molécules énergétiques issues de l'alimentation. Un coenzyme est une substance qui active des enzymes; les enzymes aident alors à accélérer des réactions entre d'autres molécules. Si on le prend en supplément, l'acide thioctique est aussi un antioxydant très puissant en plus de son rôle normal de producteur d'énergie. Il entre à peu près dans tous les tissus, y compris dans le cerveau. Un essai pilote portant sur des malades du SIDA a confirmé les études in vitro sur les capacités de l'acide alpha-lipoïque à réutiliser les antioxydants cellulaires et les vitamines avec une réponse de 100 % sur le taux de glutathion¹ pour 7 patients. Des augmentations de vitamine C ont été aussi notées dans 9 cas sur 10, tandis que l'on a montré une diminution des marqueurs de l'oxydation²lipidique chez la plupart des patients (8 sur 9). Les CD4 et le rapport CD4/CD8 ont été améliorés dans 6 cas sur 10 (Fuchs, 1993).

Une étude in vitro a comparé les effets d'antioxydants liposolubles (par exemple, la vitamine E) à ceux des antioxydants hydrosolubles (comme l'acide alpha-lipoïque) pour déterminer s'ils avaient une incidence sur la quantité de VIH produite par les monocytes³. Quand les chercheurs emploient une concentration raisonnable d'AAL adaptée à l'homme, ils trouvent une petite diminution de 30 % de la production de VIH. Cependant, quand ils y ont ajouté des vitamines hydrosolubles et liposolubles, ils ont constaté une diminution plus substantielle de 50 à 80 % (Saliou, 1996). Une autre étude est en cours aux États-

Unis pour déterminer si l'AAL a une efficacité dans le traitement de la démence liée au VIH (protocole FDA 250A) et l'AmFAR⁴ envisage d'étudier si l'AAL peut améliorer les fonctions du foie.

alpha-lipoïque a la capacité de pénétrer dans tous les compartiments cellulaires, y compris dans celui où le VIH réside et se multiplie (Passwater, 1995). Ainsi, il entre dans des tissus où les médicaments n'entrent pas.

"L'acide alpha-lipoïque est donc capable de «calmer» les dommages causés par les oxydants qui se traduisent par des dégradations des membranes des cellules

Comment cela fonctionne-t-il dans l'infection à VIH ?

Parce qu'il peut passer dans les cellules facilement, l'acide alpha-lipoïque agit comme un antioxydant dans toutes les parties des cellules et des tissus, ralentissant ainsi les effets destructeurs du VIH et de toxines oxydantes produites par d'autres virus et des bactéries. Mais plus important, il peut ralentir la multiplication du VIH. Beaucoup d'antioxydants accomplissent leur travail primaire dans la circulation sanguine, mais l'acide

l'acide alpha-lipoïque réduit l'activité des molécules oxydantes. Il est donc capable de "calmer" les dommages causés par ces molécules qui se traduisent par des dégradations des membranes des cellules. Cela a pour effet de neutraliser ces molécules, en les empêchant de causer leurs dégâts habituels. Normalement, c'est fait par le glutathion, mais le glutathion manque chez les séropositifs (Buhl, 1989; Droge, 1988; Eck, 1989; Staal, 1992). Une supplémentation en antioxydants comme la vitamine C, les

Le facteur nucléaire kappa B (le NF-kB) active les gènes du VIH et d'autres gènes dans le noyau d'une cellule infectée.

Les radicaux libres⁵ dans une cellule réveilleront souvent le NF-kB (Ruberg, 1996). Activé, il se déplace facilement jusqu'au noyau de la cellule où il se lie à certains gènes, permettant leur activation. Cette "translocation" dans le noyau est une réponse à l'environnement oxydatif. Comme la cellule a déjà épuisé sa provision de glutathion protecteur, le stress oxydatif précipite le NF-kB dans l'action (Fiers, 1995). Pendant que le NF-kB cible des gènes impliqués dans la réponse immunitaire, il active aussi les

gènes du VIH en se fixant à une zone particulière appelée la Long Terminal Repeat (LTR). La LTR stimulée va alors initier le processus de réplication virale.

Même quand les gènes du VIH ont été activés par le NF-kB, l'acide alpha-lipoïque, dont la petite taille lui permet de pénétrer dans le noyau, va empêcher la poursuite du processus. La réplication virale s'en trouve bloquée (Passwater, 1995; Suzuki, 1992).

- 1 **Glutathion** Peptide ou morceau de protéine qui transporte les autres protéines à l'intérieur de la cellule et agit comme détoxiquant.
 2 **Oxydation** Apport d'un électron, opposé à la réduction ; perte d'un électron; processus fondamental au fonctionnement cellulaire.
 3 **Monocytes** Catégorie de globules blancs.

- 4 **AmFAR** American Foundation For Aids Research.
 5 **NAC** N acétyl-cystéine, acide aminé non produit par l'organisme, trouvé dans la nourriture et qui a des propriétés antioxydantes.
 6 **Béta-carotène** Convertie en vitamine A dans l'organisme est essentielle au bon fonctionnement des yeux, des poumons et de la peau.

- 7 **Glycyrrhizine** extrait médicinal issu de la racine de réglisse.
 8 **Radicaux libres** Molécules auxquelles manquent un électron endommageant des protéines.
 9 voir **InfoTraitements** n° 62

"L'acide alpha-lipoïque n'est pas toxique aux doses thérapeutiques et il n'a pas d'effet secondaire sérieux"

bioflavonoïdes, le NAC⁵, la vitamine E, la bêta-carotène⁶, des acides aminés, la glycyrrhizine⁷ et d'autres se révèle importante pour réduire de nombreuses inflammations associées au VIH, causées par le stress oxydatif. L'acide alpha-lipoïque a maintenant été ajouté à cette liste d'antioxydants. Non seulement il régénère des antioxydants aussi indispensables que le glutathion, la vitamine C et la vitamine E, mais il aide aussi à empêcher la reproduction du VIH (Passwater, 1995).

En termes simples, l'acide alpha-lipoïque empêche une cellule infectée d'activer les gènes du VIH intégrés dans son noyau (voir encadré page ci-contre).

Utilisation traditionnelle

L'acide alpha-lipoïque est utilisé d'une part comme antidote à des champignons très vénéneux ; l'amanite phalloïde et l'amanite vireuse et d'autre part, dans le cadre du traitement des polyneuropathies chez les diabétiques (Piering, 1990; Becker, 1976). Il est aussi utilisé pour traiter des patients atteints de maladies du foie liées ou non à l'alcool (Thompson, 1980). Et les séropositifs l'utilisent depuis 1991, d'abord dans le cadre des maladies du foie, associé au *chardon marie* et ensuite comme antioxydant (Hernandez, 1991). De nombreux témoignages font état d'une amélioration des neuropathies chez les séropositifs.

L'acide alpha-lipoïque n'est pas toxique aux doses thérapeutiques. Il n'a pas d'effets secondaires sérieux. Comme n'importe quelle autre substance, il devient mortel quand il est très fortement dosé chez les souris (Baur, 1991; Fuke, 1972). Dans les études non contrôlées de doses plus fortes (plus de 600 mg/jour) que celles recommandées, quelques patients ont montré une baisse légère du glucose dans le sang et des réactions allergiques de la peau. Les études contrô-

lées n'ont montré aucun de ces effets secondaires mineurs. L'acide alpha-lipoïque n'est pas cause de cancer (Natureworks Educational Services, 1995).

Les questions brûlantes

Pris en association avec des vitamines C et E, le NAC, le sélénium, etc., l'acide-alpha-lipoïque pourra-t-il réduire la charge virale, améliorer les taux intracellulaires du glutathion, normaliser les taux des cytokines inflammatoires ? L'AAL pourra-t-il être utile à mieux tolérer les médicaments antirétroviraux, à réduire les neuropathies périphériques, à éviter le développement de calculs rénaux pour ceux qui prennent du Crixivan® (Jayanthi, 1992) ?

Yves Béhar

Où le trouver

L'acide alpha-lipoïque recommandé est fabriqué par ASTA pharmaceuticals en Allemagne et est mis sous forme de comprimés de 100 mg en boîtes de 180 comprimés par Jarrow Formulas aux États-Unis. La boîte coûte environ 120 F (24\$). Les clubs d'achat américains en vendent tous⁹. Le dosage recommandé est de 300 mg à un maximum de 600 mg par jour de préférence pendant un repas. La dose de 300 mg s'adresse à ceux qui sont intéressés par ses propriétés d'antioxydant. La dose plus forte s'utilise pour participer à la normalisation des fonctions du foie.

Références

Yves Béhar tient à remercier particulièrement **Daair**, club d'achats américain.

Bast A, Haenen GRMM. Regulation of lipid per-oxidation by glutathione and lipoic acid: involvement of liver microsomal vitamin E reductase. *Antioxidants in therapy and preventative medicine.* Emerit J., et al. eds ; New York, Plenum Press, 1990.

Baur A, Harrer T, et al. Alpha-lipoic acid is an effective inhibitor of human immunodeficiency virus (HIV-1) replication. *Klinische Wochenschrift.* 69 : 722-724, 1991.

Becker CE, et al. Diagnosis and treatment of Amanita phalloides-type mushroom poisoning: Use of thioctic acid. *Western Journal of Medicine.* 125 : 100 - 109, 1976.

Buhr R, et al. Systemic glutathione deficiency in symptom-free HIV-seropositive people. *Lancet.* 1989;8675:1294-1298.

Droge W, et al. Abnormal amino-acid concentrations in the blood of patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) may contribute to the immunological defect. *Biol Chem Hoppe-Seyler.* 1988 ; 369 : 143-48.

Eck HP, et al. Low concentrations of acid-soluble thiol (cysteine) in the blood plasma of HIV-1 infected patients. *Biol Chem Hoppe-Seyler.* 1989 ; 370 : 101-108.

Fiers W. TNF: Intracellular mechanisms of action. *HIV/Cytokines* (conference held in Reims, France, March 15-17, 1995) 1995 ; abstract E8.

Fuchs J, et al. Studies on lipoate effects of blood redoxstate in human immunodeficiency virus infected patients. *Arzneimittelforschung.* 1993 ; 43(12) : 1359-1362.

Fuke H, et al. Acute, subacute and chronic toxicities of thioctic acid in rats. *Folia Pharmacol. Japon.* 1972 ; 68 : 265-275.

Biochemical and Biophysical Research Communications. 1995 ; 207(1) : 258-264.

Hernandez V. Thioctic Acid - A hepato-protective nutrient. Published by ACTUP/NY, 3 pp., 1991.

Jayanthi S, Varalakshmi P. Tissue lipids in experimental calcium oxalate lithiasis and the effect of DL alpha-lipoic acid. *Biochem Int* 1992 ; 26(5) : 913-921.

Natureworks Educational Services: Alpha-lipoic Acid Fact Book. New York : Abkit, Inc., 1995.

Passwater RA, Lipoic Acid Against AIDS: An interview with Dr. Lester Packer. *Whole Foods.* December 1995:50-60.

Piering WF, and Bratanow N. Role of the clinical laboratory in guiding treatment of Amanita virosa mushroom poisoning: report of two cases. *Clinical Chemistry.* 1990 ; 36(3) : 571-574.

Ruberg M. Parkinson's disease, apoptosis and oxidative stress. *Ox Stress and Redox Reg.* May 21-24, 1996 : 108.

Saliou C, Okamoto T, Traber MG, et al. Vitamin E and thiols exert synergistic effects in the inhibition of TNF-alpha-induced HIV replication in a human monocyte cell line. *Ox Stress and Redox Reg.* May 21-24, 1996 : 253.

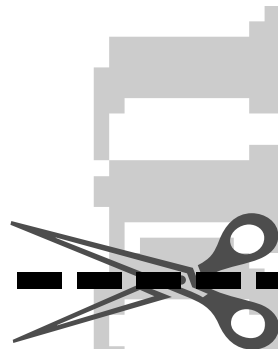
Staal FJT, et al. Intracellular glutathione levels in T cell subsets decrease in HIV-infected individuals. *AIDS Res and Hum Retro.* 1992 ; 8(2) : 305-311.

Suzuki YJ, et al. Alpha-lipoic acid is a potent inhibitor of NF-kappa B activation in human T cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1992 ; 189(3) : 1709-1715.

Thompson AD, et al. Observations on hepatoprotective drugs in alcoholic liver disease. *British Journal Of Alcohol.* 1980 ; 15 : 58-77.

info line

La ligne d'Informations sur les Traitements fonctionne du lundi au vendredi de 15h à 18h au **0143 67 00 00**.



cotisation

La loi sur les publications de presse nous fait obligation de distinguer l'abonnement de l'adhésion.

Adhésion annuelle: 150F

3
 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