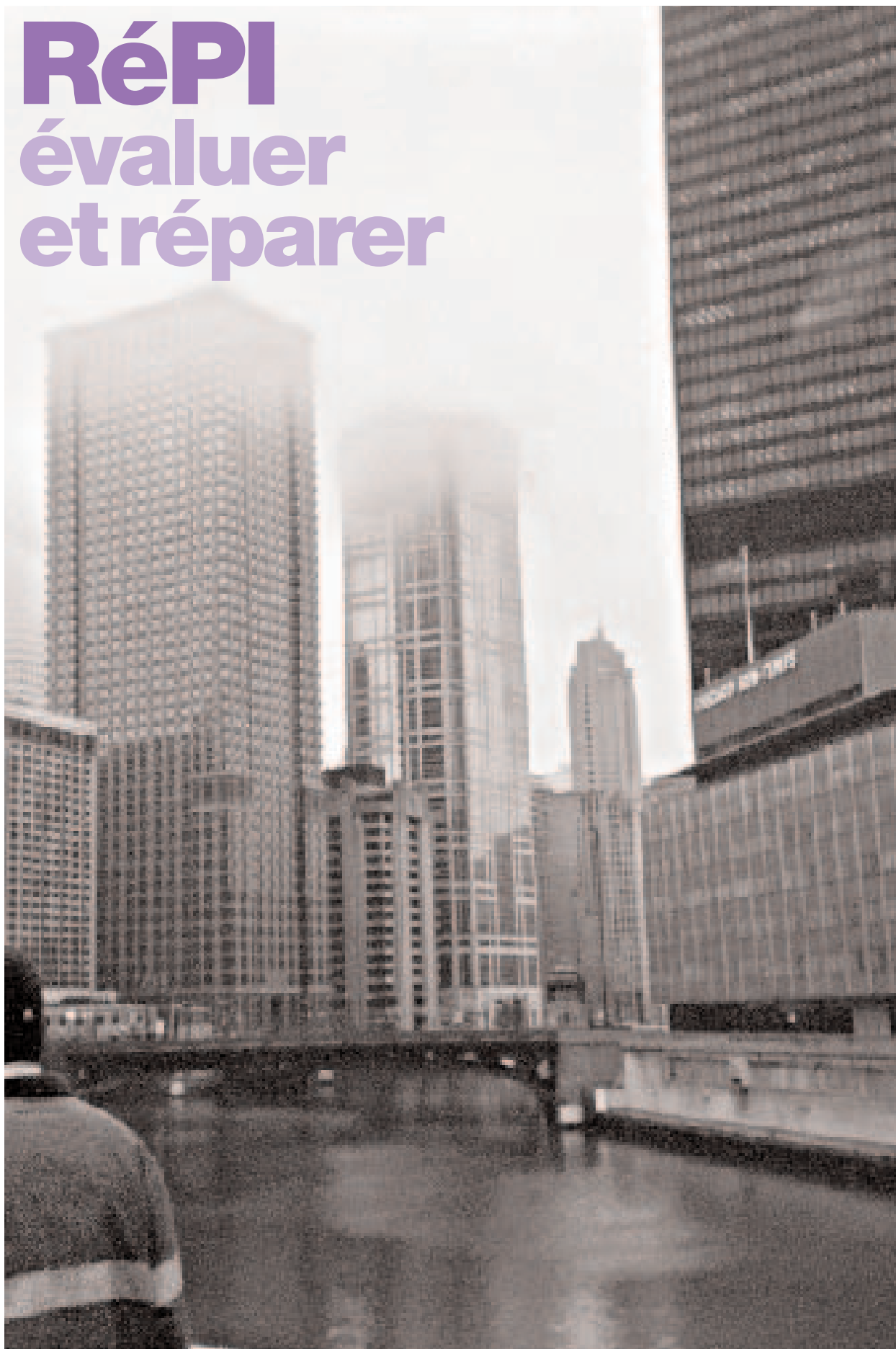


RéPI évaluer et réparer





Le 31 janvier dernier a eu lieu une Répi sur le thème des "réparations", dont nous vous présentons ici quelques extraits.

Avec la généralisation de la prescription des trithérapies, **l'espérance de vie des malades du sida s'est accrue, mais avec elle se sont accrues également les effets secondaires dus aux antirétroviraux.** Parmi les problèmes liés aux traitements, les neuropathies périphériques constituent un véritable handicap, les modifications corporelles quant à elles sont les plus stigmatisantes. Chaque traitement ayant un profil différent, les malades se trouvent démunis face à ces difficultés. Pourtant, il existe des techniques pour corriger, "réparer" en partie quelques-uns des effets indésirables induits par les trithérapies.

► les neuropathies périphériques

Le docteur Gasnault de l'hôpital du Kremlin Bicêtre, nous a parlé des neuropathies périphériques en s'intéressant aux techniques expérimentées actuellement pour retrouver une motricité, un minimum de sensations.

► définition

Une neuropathie périphérique est une **atteinte des nerfs issus de la moelle épinière, qui se distribuent aux muscles périphériques** et dans les membres. Imaginons qu'**un nerf est un corps cellulaire** situé dans la partie antérieure de la moelle épinière, c'est ce qu'on appelle la corne antérieure. Imaginons ensuite une sorte de tapis roulant où se passent des échanges incessants entre les corps cellulaires et la périphérie : c'est ce qu'on appelle **le nerf périphérique**. Il véhicule la commande motrice du cerveau vers la périphérie, et la sensibilité de la périphérie, donc de la peau et des articulations, jusqu'à la moelle épinière. Ce processus d'échange est indépendant de la production d'énergie. Dans le nerf se trouvent des corps organiques qui produisent cette énergie, c'est ce qu'on appelle **les mitochondries**. Les analogues nucléosidiques, qui provoquent la toxicité mitochondriale agissent au niveau de ces mitochondries. La neuropathie périphérique est alors la conséquence d'une faillite énergétique.

Les polynévrites sont des symptômes qui touchent les deux côtés de façon symétrique. En général, tout commence par des troubles sensitifs, des sensations anormales, généralement assez désagréables et qui démarrent au niveau des orteils ou sur la plante des pieds. Si la cause continue à produire ses effets, elles vont petit à petit se propager de façon rétrograde vers la racine des membres inférieurs, pour finir par toucher aussi les membres supérieurs. **Le déroulement**

dans le temps est variable, il dépend d'un certain nombre de facteurs (traitements, gènes, etc.) et **les divers niveaux de gravité sont également variables**.

Dans le cadre de la maladie VIH, **les neuropathies périphériques apparaissent 8 fois sur 10 comme une conséquence des traitements.** Et quand on considère les patients suivis dans une file active hospitalière, comme celle de Bicêtre, **8 à 10 % des patients sous traitement vont développer ce handicap.**

► dépistage

Le dépistage précoce est important. **Il faut éviter que les symptômes ne durent trop longtemps**, parce que la phase d'installation est progressive, tout comme la phase de récupération. **Plus on attend dans le temps, plus la récupération sera longue** et plus il sera difficile de faire appel à d'autres traitements, qui ne sont pas toujours faciles à concilier avec le reste de la thérapie. Il est donc vraiment important de signaler l'apparition de ce type de symptômes le plus tôt possible. La réponse n'est pas forcément l'arrêt immédiat des traitements.

► facteurs et co-facteurs

A l'heure actuelle les atteintes toxiques sont souvent mises au premier plan pour expliquer ces phénomènes. Un certain nombre de médicaments comme **la ddl, la d4T et la ddC sont vraiment très impliqués dans ce type de toxicité.** Cependant **des co-facteurs jouent un rôle important**, qui a été démontré par plusieurs équipes. On a constaté par exemple que, lorsque la ddl est donnée **avec de l'hydroxyurée**, la proportion d'atteintes de type neuropathiques est plus importante qu'avec la ddl seule. On a constaté également que les personnes qui ont eu des **antécédents de chimiothérapie** pour des cancers ou des lymphomes ont des toxicités plus sévères et qui surviennent plus rapidement sous antirétroviraux. Il existe d'autres co-facteurs comme **la talidémine**, rarement prescrite, mais qui est une grande pourvoyeuse de neuropathies périphériques, l'**isoliasine**, donnée dans les tuberculoses, etc. **L'intoxication alcoolique** est également pourvoyeuse de neuropathies périphériques, soit directement par la toxicité de l'alcool, soit par le biais de facteurs nutritionnels ajoutés. Un dernier facteur mais qui intervient moins qu'auparavant grâce aux traitements, c'est **la réplication du virus elle-même**, qui peut provoquer ce type d'atteinte du système nerveux périphérique. Tous ces paramètres sont à prendre en compte quand on évalue une neuropathie. Le fait qu'il n'y ait qu'un certain pourcentage de gens exposés aux neurotoxiques qui fassent des neuropathies périphériques montre qu'on est **génétiquement déterminé**. On a constaté que les patients qui éliminaient plus rapidement les médicaments, étaient moins exposés à faire une neuropathie périphérique, et cette élimination plus rapide, est génétiquement déterminée. Dans un certain nombre de cas, comme les polyneuropathies sensitives douloureuses, phase termi-



nale, la part du virus est sûrement grande, mais **la dénutrition** peut aussi jouer un rôle important. Il est difficile de mesurer quelle est la responsabilité du virus, mais il peut provoquer des processus inflammatoires. On peut être amené à proposer des corticoïdes, si la composante inflammatoire est grande, mais il paraît clair qu'il faut traiter avant tout le virus, et là le traitement principal est le traitement antirétroviral.

► médicaments

Que peut-on faire pour diminuer la gêne ? Les phénomènes sensitifs étant extrêmement gênants et très invalidants, de jour comme de nuit, il existe **toute une gamme de traitements symptomatiques**. Ce sont des médicaments que les neurologues manient assez bien. La classe de médicaments la plus active sur ce type de pathologie d'un point de vue neurologique est la **classe des anti-épileptiques**. A l'heure actuelle, le médicament le plus prescrit en première intention est le **nitrovil** : il se prend généralement à des doses relativement faibles et offre une grande latitude pour moduler la posologie en fonction de la tolérance et de l'efficacité. Il existe d'autres traitements, comme le **neurontin** (vigabatril) et le **motrigine** (lanictral), qui sont souvent donné en deuxième intention. Cependant ces traitements peuvent ne pas fonctionner chez certains patients, d'où l'importance de s'y prendre précocement. Avec une bonne attitude sur le plan des décisions thérapeutiques, ce type de problème se résout généralement en 2 à 3 mois, mais plus le traitement a été pris longtemps et plus ça devient difficile à traiter.

En plus des antiépileptiques, il existe une **autre classe de médicaments, les antidépresseurs**, tels le **lafranil** ou **laroxil**. Ils ne sont pas toujours d'un maniement simple, les interactions avec un certain nombre de médicaments antirétroviraux existent et certaines études contrôlées ont montré que leur apport était limité.

Dans un certain nombre de cas, **les antalgiques usuels** en association avec les antiépileptiques marchent bien, comme le **tramada** mais pas le **doliprane**.

Il y a un **grand débat autour de l'acétyl-carnitine**. Les différentes études apportent des **éléments contradictoires**. Il paraît assez clair qu'une déficience en carnitine est plutôt la conséquence que la cause des neuropathies. Il y a cependant toute une argumentation pour dire qu'on peut relancer la machine énergétique en donnant de l'acétyl-carnitine, mais ce n'est pas l'avis de tout le monde.

► rééducation

Après le traitement symptomatique de la douleur, vient la rééducation, en particulier la rééducation neurologique. Elle s'impose clairement dès qu'il y a un handicap, soit moteur soit de certaines fonctions sensitives. Nous ne percevons pas ces fonctions de façon consciente, mais elles concernent tous nos

actes, toutes nos actions motrices. Chaque geste que nous effectuons nécessite une intégration vraiment très précise au niveau du cerveau et du cervelet. Si les informations fournies au niveau du cerveau sont mauvaises, les gestes seront imprécis. Dans certaines atteintes de la sensibilité, on peut avoir une perturbation très importante de cette modalité, de cette sensibilité, qu'on appelle proprioception. C'est lorsque ce type d'atteinte se présente que la rééducation devient nécessaire. Sans trop détailler, la rééducation est assez technique : on fait travailler un certain nombre de groupes musculaires, on sollicite un certain nombre de récepteurs, pour essayer de rétablir la communication. La rééducation se conçoit dans une amélioration des structures qui sont lésées.

Par ailleurs, une personne qui souffre de paralysie, sans aucune possibilité de récupération anatomique peut être aidée. Il ne s'agit plus alors de rééducation mais de réhabilitation. On essaye de pallier le handicap, dans une situation où il y a une récupération possible. La rééducation va guider la récupération et faire gagner du temps, dans la reprise d'une activité normale ou proche de la normale. La rééducation peut se faire chez un kinésithérapeute qui est sensibilisé à la rééducation neurologique.

Après une neuropathie sévère, qui peut remonter sur plusieurs années, on n'a pas toujours une restitution ad integrum et on peut garder des séquelles comme des sensations anormales. En matière d'atteinte neurologique, on ne retourne pas toujours à la situation de base.

► l'hormone de croissance

Le professeur De Truchis nous a parlé de l'hormone de croissance et des bénéfices que l'on peut en attendre en termes de réparations. Deux sujets ont été abordés plus particulièrement : d'une part l'utilisation de l'hormone de croissance dans le wasting syndrome, c'est à dire l'amaigrissement lié à l'infection à VIH elle-même et d'autre part son utilisation dans les lipodystrophies.

► définitions

Aux États-Unis le **wasting syndrome** est clairement défini : c'est une perte de poids du corps de plus de 10% en un an, ou de plus de 7,5% en 6 mois, ou une diminution de la masse maigre (on mesure par une impédance le rapport entre la masse grasse et la masse maigre). Le wasting syndrome peut enfin être défini par une diminution de l'indice de masse corporelle, qui est le rapport entre le poids et la taille au carré ; on considère qu'il y a un syndrome lorsque cet indice est inférieur à 20.

Cette perte de poids peut avoir beaucoup de causes différentes, telles que des apports nutritionnels insuffisants (infections digestives, anorexie liées aux médicaments, etc.), les infections elles-mêmes ou l'hyperkétanolisme (augmentation de la dépense énergétique de l'organisme, liée à l'infection virale elle-même). C'est la combinaison de tous ces facteurs qui est responsable de l'amaigrissement ; c'est alors que **se pose la question de l'intérêt de l'hormone de croissance**.

Cette hormone est naturellement sécrétée par l'antéhypophyse, petite glande située à la base du cerveau, et régulée par un certain nombre d'autres systèmes hormonaux plus hauts. **Son déficit est la cause de maladies connues** : nanisme, asthénie, fatigabilité musculaire ou diminution des capacités musculaires à l'effort. On l'utilise médicalement pour deux de ses caractéristiques. D'une part, **elle a un effet anabolisant**, c'est à dire qu'elle augmente la synthèse des protéines, qui vont constituer le muscle. Les acides aminés sont alors transportés de façon plus importante, ils sont incorporés dans les protéines, et ceci a pour effet d'augmenter la fameuse masse maigre, en particulier la masse musculaire. Et puis en même temps, **elle a un effet anticatabolique**, c'est à dire qui diminue la destruction cellulaire. Ceci permet une épargne protéique : moins de protéines sont brûlées, tandis que plus de lipides sont utilisés, **ce qui a une incidence sur la lipodystrophie**.

L'hormone de croissance se prend par voie sous-cutanée en une injection par jour. La dose la plus utilisée dans le cas du wasting syndrome est de 5 à 6 mg par jour. Les doses qui ont été utilisées dans différentes études étaient soit de 0,1 mg / kg / jour,

soit de 6 mg / kg / jour. **Un certain nombre d'effets secondaires qui ont été observés, sont relativement gérables** : il y a d'abord une espèce d'empâtement des extrémités, une espèce d'œdème possible sur les mains, des douleurs musculaires ou articulaires, des manifestations allergiques mais qui sont rares, et puis un certain nombre de manifestations plus rares parmi lesquelles on peut retenir l'hyperglycémie et des insulino-résistances parce qu'elles interviennent dans le cadre des lipodystrophies.

► essais

Deux grandes études contrôlées ont eu lieu aux États Unis sur des patients qui ont reçu soit de l'hormone de croissance soit du placebo pendant 12 semaines. Dans la première étude, les patients avaient perdu en moyenne 11 kg avant de démarrer l'hormone de croissance et ils étaient fortement immunodéprimés, avec une médiane de CD4 à 34. Chez ces patients, **l'hormone de croissance a permis de faire remonter le poids et la masse maigre, tandis que la masse grasse diminuait**. L'efficacité a été prouvée ici. La seconde étude donne des résultats similaires avec une augmentation du poids et de la masse maigre, une amélioration des performances musculaires et une amélioration de la qualité de vie. Dans cette seconde étude, on constate une augmentation progressive et assez rapide du poids au cours du traitement, en même temps qu'une augmentation de la masse maigre et une diminution de la masse grasse. Chez les patients qui ont reçu le placebo, il n'y a aucune modification. Cependant, **des effets secondaires ont été rapportés** : douleurs musculaires et articulaires, empâtement des extrémités et troubles digestifs.

Au vu de ces résultats, **un certain nombre de recommandations ont été établies pour l'utilisation de l'hormone de croissance dans ce genre de syndrome**.

La prescription de l'hormone de croissance dans le wasting syndrome est **peu fréquente en Europe**, d'où le refus des agences européennes de mettre à disposition ce produit, même pour cette indication. **Un protocole a donc été monté afin d'en montrer l'intérêt pour des patients amaigris**. Il permettra de faire bouger les choses sur le plan de la réglementation et des autorisations. Dans des centres européens, dont 3 en France (Lyon, Marseille et Garche), on va vraisemblablement arriver à un **plein recrutement au milieu de l'année 2001**. Pour l'instant, on note des effets positifs, y compris chez des personnes qui sont sous traitement antiviral efficace. Il faut maintenant se pencher sur les limites de l'utilisation liées aux problèmes métaboliques du VIH.

► lipodystrophies

Avec les problèmes de lipodystrophie, **on trouve associés** dans des proportions variables une **augmentation de la masse grasse abdominale** et





/ou **une atrophie graisseuse périphérique des membres et du visage**, accompagnées d'un certain nombre de **troubles métaboliques** (augmentation des triglycérides, troubles du métabolisme des sucres, hyperglycémie, insulino-résistance). L'utilisation de **l'hormone de croissance permet de faire fondre la graisse**, et elle peut **diminuer sur le plan métabolique le cholestérol** chez les adultes qui ont un déficit de cette hormone. Mais si elle apporte ces avantages, l'hormone de croissance peut aussi **provoquer un risque d'apparition de diabète** (hyperinsulinémie et hyperglycémies) qu'il est important de surveiller dans le cadre des lipodystrophies. De plus à cause de la fonte des graisses qu'elle provoque, l'hormone de croissance doit être maniée avec prudence en cas d'atrophie graisseuse. C'est pour ça que, **pour l'instant, son utilisation ne peut être ni large et ni complètement évidente.**

► autres essais

Plusieurs études, obéissant à des schémas thérapeutiques similaires, ont montré **chez des patients lipodystrophiés** (bosses de bisons et obésités abdominales) et traités pendant 12 semaines **un gain en masse maigre, une diminution de la masse grasse**, une diminution du rapport taille sur hanche, une faible augmentation du tour de cuisse et une réduction de la bosse de bison, **mais pas de modification de l'atrophie périphérique**. Trois effets secondaires considérés comme sérieux ont toutefois été observés (**hyperglycémie, atteinte musculaire et œdèmes des extrémités**).

Une autre étude a permis d'approfondir le schéma de prescription. Les 36 participants ont été traités initialement pendant 12 semaines et pour certains en cures alternées successives. Parmi eux, **32 ont vu leur masse abdominale diminuer** au bout des 12 semaines. Ensuite, 2 d'entre eux sont restés stables mais les **30 autres ont vu réapparaître leurs symptômes et ont été traités à nouveau**, pendant une période qui a varié de 20 à 40 semaines. Sur ces 36 patients, 5 ont présenté une hyperglycémie. Les effets secondaires ont provoqué l'abandon de 4 patients. Il y a eu **pas ou peu de modification de l'atrophie du visage** et pas de modification significative des paramètres biologiques (cholestérol ou triglycérides).

Si on connaît les bénéfices de l'hormone de croissance en terme de diminution de la masse grasse abdominale, des incertitudes persistent en ce qui concerne ses effets à long terme sur la lipotrophie périphérique et le métabolisme des sucres.

► positif

Des témoignages montrent qu'**au bout d'un mois de traitement, l'hormone de croissance, améliore la qualité de vie** (meilleures performances musculaires, derme épaissi, ventre plat, rétablissement de l'érection matinale, etc.). Chez certains patients on a constaté sur le long terme **une amélioration de l'immunité**, mais sans être certain de pouvoir l'imputer à cette hormone. Pour toutes ces observations, **des études sont nécessaires** concernant les problèmes d'ostéoporose, de lipodystrophies ou de sexualité. Un protocole sur les lipodystrophies a été mis en place aux États-Unis et il était question de la même chose en Europe, mais comme seuls les Français étaient d'accord pour y participer l'essai n'a pas encore abouti. Pour ce qui concerne l'essai **Sérostim** (voir Protocoles n°17), les inclusions se terminent en milieu d'année et il faut attendre les premiers résultats pour fin 2001, début 2002. Mais il est possible que l'AFSSaPS réétudie le dossier avant cette date.