



Commencer le traitement : attendre ou pas ?

Le moment d'instaurer un premier traitement contre le VIH fait toujours l'objet d'un débat.

Les recommandations actuelles s'orientent vers un traitement retardé autant que possible, de manière à diminuer l'exposition totale des patients aux toxicités des médicaments qu'ils devront prendre toute leur vie. Or, on voit que les personnes les plus avancées dans la maladie risquent plus souvent d'être confrontées à des effets indésirables.

En effet, en différant le premier traitement, les patients progressent dans la maladie, présentent plus d'activation cellulaire et d'inflammation. Les cellules activées sont seules à pouvoir transformer les NRTI en leurs formes actives, et leur plus grand nombre aboutirait à une production accrue et toxique de ceux-ci. La louable attention visant à épargner des effets indésirables aboutirait ainsi à son contraire...

Ce même phénomène de surplus d'activation cellulaire accompagne le traitement de l'hépatite C par l'interféron. Il pourrait expliquer les effets indésirables des personnes co-infectées VIH-VHC et en traitement pour les deux affections. Cette hypothèse conforterait le rationnel des essais actuels visant à étudier des traitements contre le VIH ne comportant pas d'analogues nucléosidiques lors du traitement contre l'hépatite C.

Elle pourrait également conforter les adeptes des traitements complémentaires aux ARV dans l'utilisation, dans ce contexte, des compléments dépourvus de toxicité, visant à faciliter la vie de nos mitochondries, tels les vitamines du groupe B, la L-carnitine, le coenzyme Q-10, ou encore à tenter de limiter l'inflammation par les acides gras Omega-3.

M.K.

► **La toxicité des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse pourrait être liée à l'augmentation de l'activation cellulaire due au stade avancé de la maladie...**

Toxicité des inhibiteurs nucléosidiques : Une explication possible...

Traduit* par Marek Korzec
marek.korzec@actif-sante.org

Des chercheurs de l'université du Colorado ont proposé une nouvelle hypothèse pour expliquer pourquoi des personnes se trouvant à un stade avancé de la maladie VIH ont tendance à souffrir davantage des toxicités des traitements combinés comprenant des analogues nucléosidiques (NRTI).



Les personnes traitées dont les CD4 sont inférieurs à 100/mm³ présentent plus de problèmes liés à la toxicité des NRTI..

Les auteurs** évoquent dans une récente édition de *Clinical Infectious Diseases* (1^{er} mars 2004), que des concentrations intracellulaires excessives des dérivés phosphorylés⁽¹⁾ des NRTI⁽²⁾ pourraient être responsables d'anomalies de l'activité mitochondriale⁽³⁾, dont les conséquences sont observées dans certains tissus de l'organisme. En effet, ils suggèrent que l'augmentation de l'activation cellulaire constatée à un stade avancé de l'infection à VIH résulte en une production excessive de ces dérivés, qui seraient par la suite, préférentiellement aux nucléotides⁽⁴⁾ «normaux», acheminés dans les mitochondries.

Tous les médicaments appartenant à la famille des analogues nucléosidiques (NRTI) doivent être transformés à l'intérieur des cellules en une forme active, dite triphosphatée. Ce processus porte le nom de phosphorylation⁽⁵⁾.

Les formes triphosphatées des NRTI seraient produites en quantités plus importantes lorsque les cellules sont activées, puisque, de ce fait, elles fabriquent plus d'enzymes utilisées pour la phosphorylation (appelées des kinases). Les analogues nucléosidiques triphosphatés entrent par la suite en compétition dans la cellule avec des nucléotides naturels pour inhiber l'action de la transcriptase inverse et être incorporés dans la production d'ADN⁽⁶⁾ viral. C'est par ce

mécanisme qu'ils empêchent la replication du virus. Mais ils inhibent aussi la polymérase gamma, une enzyme nécessaire à la production d'ADN mitochondrial. Ce phénomène conduit à une baisse de la fonction des mitochondries, provoquant des dysfonctionnements cellulaires.

Expliquer la toxicité

L'hypothèse selon laquelle la toxicité liée aux traitements aurait tendance à être plus sévère chez des patients présentant un stade avancé de la maladie est aujourd'hui largement admise, cependant personne jusqu'à présent n'avait été capable d'expliquer pourquoi.

Peter Anderson de l'Université du Colorado fournit dans une revue de la littérature concernant

la toxicité des analogues nucléosidiques une explication possible de ce phénomène au cours du sida et pendant le traitement de l'hépatite C.

Les auteurs remarquent que les personnes traitées dont les CD4 sont inférieurs à 100/mm³ présentent plus de problèmes liés à la toxicité des NRTI, tels des neuropathies, des pancréatites ou des lipoatrophies. Et ils établissent un lien entre des concentrations intracellulaires élevées des NRTI et un stade avancé de la maladie.

Certaines études suggèrent que les femmes auraient des concentrations plus élevées de

l'exposition totale des patients aux médicaments et à en limiter ainsi leurs toxicités, ne pourrait être prise en défaut.

Une activation cellulaire accrue telle qu'on la voit chez des personnes plus avancées dans la maladie pourrait en effet rendre plus vulnérables à la toxicité des NRTI ceux qui attendent trop longtemps pour prendre leur premier traitement. Les auteurs remarquent que dans la cohorte HOPS, des patients ayant commencé le traitement à des taux inférieurs à 100 CD4/mm³ présentent plus de risque de développer une neuropathie périphérique ou une lipoatrophie

marqueurs d'activation et une diminution de l'ADN mitochondrial chez des personnes avancées dans la maladie alors qu'elles n'ont jamais été sous traitement auparavant. La part de la toxicité mitochondriale à attribuer aux nucléosidiques ou au VIH demeure donc incertaine et requiert des travaux plus poussés.

À noter qu'actuellement rien n'indique que le polymorphisme⁽⁸⁾ de la polymérase gamma⁽⁹⁾ mitochondriale contribuerait à la susceptibilité pour la toxicité des NRTI.

Les données disponibles proviennent pour la plupart de petites études dont beaucoup datent d'avant l'arrivée des multithérapies efficaces. Bien que les techniques visant à déterminer le taux intracellulaire des NRTI progressent en fiabilité, étudier des cellules provenant d'ailleurs que de la circulation sanguine demeure une limitation, car des restrictions éthiques s'opposent à leur prélèvement. Ce qui pourrait se passer dans des tissus où l'on constate des problèmes cliniques reste donc largement du domaine de la spéculation. Et si le nombre total des personnes chez qui ces questions ont été étudiées est faible, la proportion de femmes l'est encore davantage. Les données concernant le fait que les femmes présentent de plus forts taux intracellulaires des nucléosidiques triphosphorylés proviennent d'une étude sur quatre femmes, une deuxième sur cinq et une troisième sur une...

À l'époque où le nombre des personnes traitées par des nucléosidiques est en augmentation exponentielle, une meilleure connaissance des mécanismes et des risques liés à leurs toxicités devient de plus en plus nécessaire.

La stratégie de retarder l'initiation de la thérapie contre le VIH, de manière à limiter l'exposition totale des patients aux médicaments et à en limiter ainsi leurs toxicités, est-elle une solution...?

NRTI phosphorylés dans les cellules que les hommes, ce qui expliquerait qu'elles soient plus sujettes au développement de ce type de toxicité.

Ils établissent finalement un lien entre l'activation cellulaire et les effets indésirables des NRTI, notant des taux élevés des marqueurs de l'activation cellulaire, tels l'interféron et le TNF (tumor necrosis factor), constatés chez des personnes aux stades avancés de la maladie.

Cependant, des données démontrant une corrélation directe entre l'élévation de ces marqueurs d'activation cellulaire et des taux augmentés de dérivés phosphorylés des NRTI ou l'augmentation de leur toxicité manquent encore.

Retarder l'initiation du traitement ?

La confirmation du fait que l'activation cellulaire implique l'augmentation de la phosphorylation des NRTI pourrait avoir une importante implication en clinique.

Les auteurs posent la question de savoir si la stratégie de retarder l'initiation de la thérapie contre le VIH, de manière à limiter

que ceux dont les taux des CD4 sont supérieurs.

Interféron alpha dans l'hépatite C : risque augmenté de la toxicité des NRTI ?

L'impact des interactions médicamenteuses sur la toxicité des NRTI mériterait ainsi de plus amples études. Un des marqueurs de l'activation cité par les auteurs est une cytokine⁽⁷⁾ pro-inflammatoire, l'interféron alpha. Or le traitement standard de l'hépatite C combine l'interféron alpha à la ribavirine. Une plus grande toxicité associée aux NRTI est constatée chez des patients co-infectés recevant simultanément une thérapie contre le VIH et le VHC. Elle est imputée aux interactions médicamenteuses avec la ribavirine.

Les auteurs suggèrent que l'interféron alpha agissant en tant qu'activateur de l'immunité augmenterait la phosphorylation intracellulaire des NRTI contribuant aux toxicités constatées chez des patients co-infectés et «co-traités».

Mais des études constatent à la fois une augmentation des

Glossaire

- (1) Dérivés phosphorylés : Voir phosphorylation
- (2) NRTI : Analogue nucléosidique de la transcriptase inverse
- (3) Activité mitochondriale : La mitochondrie fait partie de la cellule, contient son propre matériel génétique (ADN) et intervient dans la respiration cellulaire, la production d'énergie et d'autres processus cruciaux pour la survie de celle-ci.
- (4) Nucléotides : Ce sont les éléments de base de l'ARN et de l'ADN (7).
- (5) Phosphorylation : Transformation intracellulaire des analogues nucléosidiques en nucléotides (qui sont leur forme active) pouvant être incorporés dans l'ADN ou l'ARN.
- (6) ADN : Acide désoxyribonucléique
- (7) Cytokine : Messagers chimiques permettant la communication entre certaines cellules, leur stimulation ou inhibition.
- (8) Polymorphisme : Variabilité d'un caractère entre les individus.
- (9) Polymérase gamma mitochondriale : Enzyme nécessaire à la synthèse du matériel génétique de la mitochondrie (ADN), qui, du fait de sa ressemblance avec la transcriptase inverse du VIH, peut être inhibée par des analogues nucléosidiques (NRTI).

* Traduit et adapté d'après Bob Huff, GMHC Treatment Issues, New York, avec l'aimable autorisation de Aidsmap

** Anderson PL, Kakuda TN, Lichtenstein KA. The cellular pharmacology of nucleoside -and nucleotide- analogue reverse transcriptase inhibitors and its relationship to clinical toxicities. Clinical Infectious Diseases, 2004;38:743-53