

VIH et mitochondries, une relation toxique

Centrales énergétiques de nos cellules, les mitochondries sont lourdement affectées par l'infection au VIH. Certains traitements antirétroviraux perturbent notamment leur fonctionnement et peuvent induire une importante toxicité mitochondriale.

La mitochondrie est une des microstructures (organites) situées dans le cytoplasme de toutes nos cellules, à l'exception des globules rouges. Elle a pour particularité de posséder son propre ADN, différent de celui du noyau et appelé ADN mitochondrial (ADNmt). Si ses fonctions sont nombreuses, la plus importante et la plus susceptible d'être affectée par l'infection au VIH est son rôle de fournisseur énergétique. Elle produit en effet l'énergie dont les cellules ont besoin pour vivre sous forme d'adénosine triphosphate (ATP). L'ensemble des réactions permettant la fabrication d'ATP est nommée « chaîne respiratoire » (utilisation de l'oxygène apporté par les globules rouges et production notamment de dioxyde de carbone renvoyé vers les poumons). À ce titre, la mitochondrie est parfois appelée « poumon » cellulaire. Au sein d'une cellule, leur nombre oscille entre quelques-unes et plusieurs centaines en fonction du besoin énergétique de celle-ci. Ce nombre

est particulièrement variable dans le muscle puisque qu'il dépend de l'intensité de l'entraînement physique. Ainsi, une cellule musculaire de sportif contient nettement plus de mitochondries que celle d'une personne sédentaire. Ces organites interviennent également dans la mort cellulaire programmée (ou apoptose), qui est un mécanisme de protection de l'organisme permettant de supprimer des cellules endommagées.

Toxicité des analogues nucléosidiques. Dans le cadre de l'infection au VIH, la mitochondrie est sensible à certains antirétroviraux. On parle alors de toxicité mitochondriale d'organe quand l'un est particulièrement affecté, notamment ceux ayant le plus besoin d'énergie (foie, muscles, nerfs, cœur, pancréas) ou générale quand cette toxicité est généralisée à tout l'organisme. « *Au bout d'un certain nombre d'années de traitement, il est possible d'en trouver des signes chez pratiquement tous les patients* », commente le Dr Anne Lombès, directrice de recherche à l'institut de myologie de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (Paris). « *Reste à savoir précisément si cela reflète le fait qu'ils ont d'une part contracté une infection au VIH et d'autre part suivi un traitement prolongé avec plusieurs médicaments ou si cette toxicité mitochondriale est responsable de leurs symptômes ! Il n'est pas évident de faire la part des choses* », reconnaît-elle. La toxicité mitochondriale est essentiellement liée à la famille des analogues nucléosidiques (inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse ou INTI) et plus précisément aux analogues de la thymidine comme le d4T (stavudine) et l'AZT (zidovudine). « *La fonction des analogues nucléosidiques est de bloquer la synthèse de l'ADN viral à partir de l'ARN viral dans les cellules infectées par le VIH*, détaille Anne Lombès. *Ils ne font pas la différence entre l'ADN viral et l'ADNmt et, de fait, inhibent l'ADN polymérase chargé de répliquer cet ADN mitochondrial.* » Le fonctionnement des mitochondries en est perturbé tout comme les mécanismes d'apoptose. Un dérèglement qui n'est pas sans incidence sur l'évolution de l'infection au VIH.

CONTACTS

Dr Anne Lombès

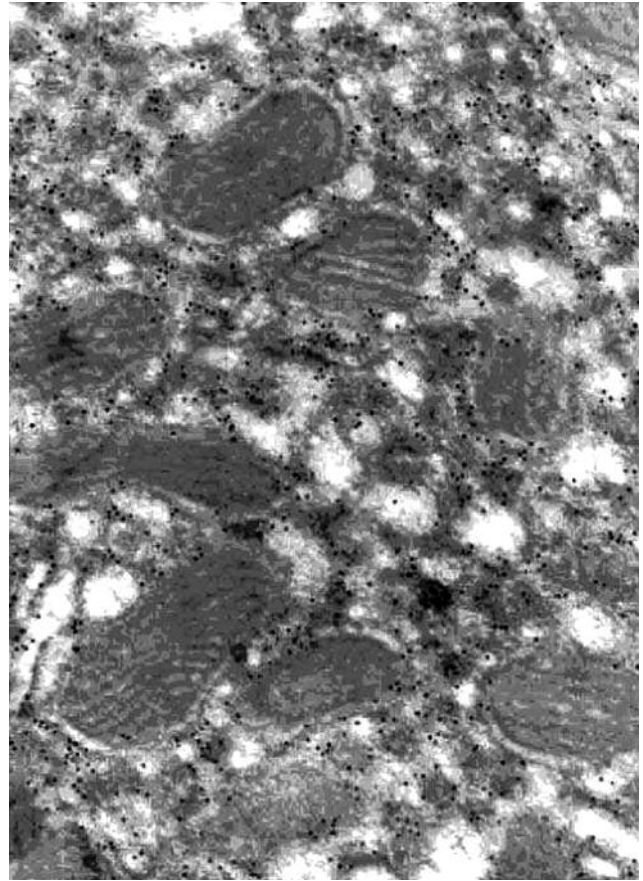
laboratoire de génétique, physio-pathologie et thérapies des affections du muscle strié – Inserm U582
institut de myologie
hôpital de la Pitié-Salpêtrière
47-83, boulevard de l'Hôpital
75651 Paris Cedex 13
a.lombes@myologie.chups.jussieu.fr

Pr Jacqueline Capeau

unité « Pathologie de l'adipocyte et des cellules hépatiques »
Inserm U680
faculté de médecine
Pierre-et-Marie-Curie Saint-Antoine
27, rue Chaligny
75571 Paris Cedex 12
capeau@st-antoine.inserm.fr

Conséquences. Ce dysfonctionnement mitochondrial diminue la quantité d'ADNmt dans les cellules de façon plus ou moins marquée selon les molécules prescrites, ce qui peut altérer la production d'ATP, donc d'énergie. Si cette toxicité mitochondriale est systématique à l'échelle moléculaire, elle n'est toutefois pas toujours accompagnée de symptômes. Le cas échéant, ces derniers surviennent relativement rapidement, souvent dans les deux premières années suivant le début d'un traitement. « *L'âge est un facteur aggravant. La variabilité de tolérance clinique entre les individus peut également dépendre de différences pharmacocinétiques ou d'une susceptibilité individuelle au niveau mitochondrial* », précise la chercheuse. Chez les patients séropositifs, les toxicités mitochondriales observées sont beaucoup moins sévères que celles rencontrées dans le cadre de maladies génétiques de la mitochondrie, mais elles n'en sont pas moins potentiellement importantes. L'acidose lactique (acidité sanguine excessive), très rare depuis que les molécules incriminées sont exclues des traitements, est la complication connue la plus grave de cette détérioration du fonctionnement mitochondrial due aux INTI. Le sexe féminin, la grossesse et le surpoids seraient des facteurs de risque de cette maladie parfois fatale. La toxicité mitochondriale s'accompagne le plus souvent de signes assez discrets : fatigabilité anormale, production de trop d'acide lactique pour un effort modéré, diminution de la quantité d'ADNmt dans certains tissus, notamment adipeux... Ces indications n'imposent pas forcément de changement de traitement ni de mesure de l'ADNmt (exigeant des biopsies pour une fiabilité assurée). En revanche, si ses effets sont trop importants, un arrêt temporaire de traitement est préconisé, suivi d'un changement de molécule au profit d'une moins toxique. Reste qu'éviter les analogues nucléosidiques n'est pas une solution, car ils sont un ingrédient important du succès des thérapies antirétrovirales. « *Heureusement, aujourd'hui, les patients débutent leur traitement avec des médicaments plus récents, moins toxiques pour les mitochondries donc mieux tolérés. Toutefois, pour des raisons virales et pour plus d'efficacité, il est parfois nécessaire de maintenir ces drogues agressives* », reconnaît le Pr Jacqueline Capeau, de l'unité « Pathologie de l'adipocyte et des cellules hépatiques » (Inserm).

Cas des lipodystrophies. La toxicité mitochondriale participe aussi au développement des lipodystrophies, l'un des effets indésirables les plus courants et préoccupants pour les patients traités. Cependant, elle n'en est pas forcément à l'origine : il est en effet possible de détecter une toxicité mitochondriale dans le tissu adipeux non lipodystrophique de patients traités. *A contrario*, toutes les personnes présentant une lipodystrophie ont une toxicité mitochondriale :



Observation au microscope électronique à transmission de plusieurs mitochondries.
© Stamatis Varsamos – Ifremer

leur taux d'ADNmt diminue et le nombre de mitochondries augmente, suggérant qu'une réaction de compensation a été initiée. Cette baisse, qui ne reflète que partiellement la dysfonction mitochondriale et qui n'est d'ailleurs pas plus importante chez les patients lipodystrophiques que chez les autres, a pu être reliée à l'utilisation des analogues de la thymidine, AZT et surtout d4T, eux-mêmes impliqués dans la survenue de lipodystrophies... « *Il est de fait très difficile d'établir un lien direct entre le taux d'ADNmt, le seul paramètre mesuré dans la mitochondrie, et la lipodystrophie* », concède Anne Lombès.

La suppression des molécules les plus toxiques devrait *a priori* faire reculer les cas de lipodystrophies. En attendant, si des solutions sont possibles pour tenter d'enrayer ce phénomène – remplacer l'analogue de la thymidine par l'abacavir ou le ténofovir, arrêter le traitement – peu sont réellement concluantes. Les lipodystrophies sont tou-

tefois réversibles, mais en de si faibles proportions que le patient ne le perçoit pas. D'où la recherche d'alternatives, comme les suppléments diététiques que sont la créatine ou l'uridine. Des hypothèses pour l'heure non validées, mais qui, suite à des premiers résultats encourageants, font l'objet d'études approfondies. Ces substances permettraient une récupération de tissu adipeux sous-cutané mais également central, ce qui apparaît d'autant moins souhaitable que ce dernier ne subit pas de perte. « *On ne sait cependant pas à quel point le tissu adipeux est plastique*, explique Anne Lombès. *Et ce remplacement de cellules mortes ne dépend pas seulement des mitochondries, mais aussi de la capacité de régénération du tissu en question.* »

Incidence des inhibiteurs de la protéase. En outre, de récentes études cliniques ont confirmé que la prise combinée de d4T et d'inhibiteurs de la protéase (IP) aggravait les lipodystrophies, notamment périphériques (membres, visage et fesses). Un résultat qui prouve l'étroite relation entre les deux classes thérapeutiques. Si les analogues nucléosidiques ont longtemps été perçus comme les seuls responsables de la toxicité mitochondriale, des essais ont en effet montré qu'il en existait bien une relative aux IP, dont le mécanisme différerait probablement de celui des INTI. C'est notamment la conclusion des tests réalisés *in vitro* par l'équipe de Jacqueline Capeau sur des inhibiteurs de protéase de première génération. « *Cette toxicité mitochondriale se traduit, comme avec les INTI, par une augmentation du stress oxydant*, explique la chercheuse. *Elle a des effets délétères sur de nombreuses fonctions dans le tissu adipeux.* » Cela explique que certains IP aggravent les effets des analogues de la thymidine dans les lipodystrophies. Un essai, Lipostop¹, a alors été mené pour tenter de distinguer les conséquences respectives de ces deux classes de médicaments. Pendant six mois, des patients ont arrêté leur traitement. Leur tissu adipeux a été analysé au moment de l'arrêt et au terme des six mois. Comme ils avaient des combinaisons d'antirétroviraux différentes, il a ainsi été possible d'évaluer, selon celle qui était interrompue, l'impact potentiel sur l'évolution du tissu adipeux. « *Ainsi, alors que l'arrêt d'analogues de la thymidine améliorerait certaines fonctions de la mitochondrie, celui des IP avait un effet bénéfique sur d'autres* », résume-t-elle. C'est clairement la coexistence des différentes molécules qui doit être prise en considération bien que leurs cibles, qui sont tissu-spécifiques², ne soient pas identiques. La toxicité mitochondriale doit donc désormais être appréhendée dans sa globalité.

¹ Résultats non publiés.

Opter pour la combinaison la moins toxique. C'est un fait, combiner les molécules rend l'ensemble à la fois plus efficace et plus toxique. Et comme le mentionne le rapport Yeni 2006, « *certaines associations majorent la toxicité mitochondriale : stavudine + didanosine ; ribavirine + didanosine ou stavudine ; ténofovir + didanosine.* » Les combinaisons doivent donc être bien réfléchies afin d'être les plus efficaces possible contre le virus tout en étant les moins toxiques possible pour la cellule. Toutefois, les toxicités mitochondriales dépendent des doses et augmentent avec la quantité prescrite. « *De fait, dès qu'il est possible de réduire la dose thérapeutique habituelle pour un résultat similaire, il faut le faire* », insiste Jacqueline Capeau. C'est notamment le cas avec la nouvelle formulation de la stavudine, pour laquelle la toxicité mitochondriale est moindre. « *Que chaque individu réagisse différemment aux toxicités mitochondriales et aux concentrations thérapeutiques est aussi une réalité qui pourrait d'ailleurs inciter, dans certains cas, à individualiser les dosages* », poursuit-elle. Et privilégier les molécules de deuxième génération (IP ou INTI), à la toxicité mitochondriale plus faible, ne complice pas d'autant la prise en charge thérapeutique.

La problématique de la mitochondrie montre surtout la complexité des mécanismes en jeu. Tenter d'établir des relations causales au sein de cette organite est trop hasardeux compte tenu du nombre de paramètres à intégrer en plus du taux d'ADNmt : l'histoire propre de l'infection, les coinfections³, les lignes thérapeutiques successives... « *Il est pourtant indispensable de comprendre la réponse des mitochondries à l'infection et aux traitements*, commente Anne Lombès, *même si les études menées sur les mitochondries sont loin d'être simples faute de modèle satisfaisant.* » Et de conclure : « *L'enjeu est donc de définir des modèles plus pertinents, complémentaires, mais aussi de réussir à disséquer les mécanismes de toxicités des médicaments actuels et de tester les futures molécules sur cette nouvelle base.* »

² La toxicité des analogues dépend du tissu. Certains sont très agressifs sur le foie, le muscle, le pancréas et ne le sont pas pour le tissu adipeux. Cela s'explique probablement par le fait que chaque cellule a des enzymes lui permettant de phosphoryler ces molécules, différentes selon les tissus.

³ Le VHC, en particulier, est loin d'être anodin pour la mitochondrie et par le passé des cas d'acidose lactique dus au traitement anti-VHC par ribavirine et interféron ont été documentés.