

UNE SOLUTION NATURELLE POUR TRAITER L'ANGIOGÉNÈSE ET LES PATHOLOGIES DÉPENDANTES

Dr. Jean-Marc Robin

Le vieillissement se définit comme une détérioration progressive de l'intégrité structurale et fonctionnelle de l'organisme. Ces changements sont accompagnés d'augmentations compensatoires de nombreux processus physiologiques et biochimiques. Selon les chercheurs, un des changements physiologiques les plus importants et probablement les plus dommageables à survenir au cours du vieillissement est l'angiogenèse, c'est-à-dire la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir des vaisseaux existants.

Historique

Le Dr Judah Folkman de Harvard a été le premier à étudier le rôle de l'angiogenèse dans les maladies. Aujourd'hui, l'angiogenèse est au cœur des recherches de nombreux scientifiques et de nombreuses compagnies tentent de développer des composés antiangiogéniques. Un des aspects clés de l'angiogenèse est l'expression des MMP (métalloprotéinases de la matrice). Bien que l'angiogenèse et l'activité des MMP soient des processus physiologiques normaux et non pathologiques, une angiogenèse et une activité des MMP immodérées peuvent aggraver bon nombre de maladies et conditions (voir Tableau 1).

Tableau 1 : Maladies et conditions liées à l'angiogenèse et aux MMP
(Un effet plus spécifique des MMP est indiqué entre parenthèses).

Cancers :	
Plusieurs types de cancers à tumeurs solides	
<u>Vaisseaux sanguins :</u> Angiofibrome Plaques d'athérosclérose Rupture des plaques d'athérosclérose (MMP) Malformation artérioveineuse Adhérence vasculaire	<u>Conditions neurologiques</u> Sclérose en plaques (MMP) Maladie d'Alzheimer (MMP)
<u>Peau :</u> Granulation (brûlure) Hémangiome Cicatrisation hypertrophique Chéloïdes Vieillesse prématuré Psoriasis Granulome pyrogénétique Sclérodermie Verrues	<u>Organes reproducteurs :</u> Kystes folliculaires de l'ovaire Hypertrophie ovarienne Polykistose ovarienne
<u>Os et articulations :</u> Articulations hémophiliques Fracture non consolidée Arthrite rhumatoïde Arthrose (MMP)	<u>Yeux :</u> Dégénérescence maculaire liée à l'âge Rétinopathie diabétique Glaucome néovasculaire Néovascularisation des greffes de la cornée Fibroplasie rétrolentale Trachome
	<u>Poumons :</u> Emphysème (MMP) Bronchite chronique (MMP)
	<u>Autres :</u> Obésité (hypothèse)

QU'EST-CE QUE L'ANGIOGENÈSE?

L'angiogenèse est un phénomène complexe auquel participent plusieurs mécanismes moléculaires et cellulaires (Figure 1).

Figure 1 : L'angiogenèse : un processus complexe

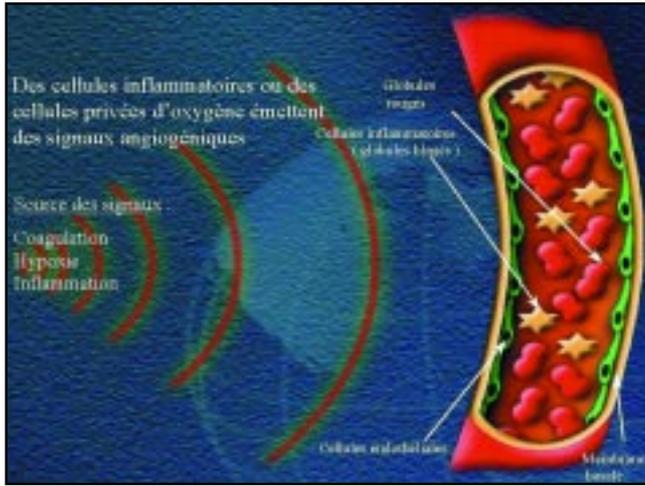
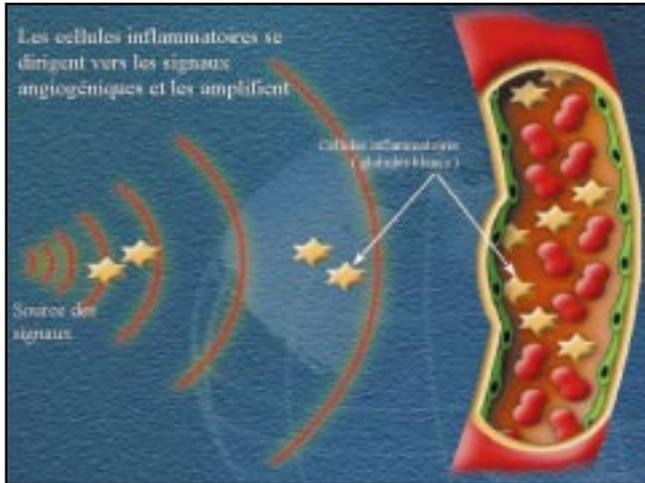
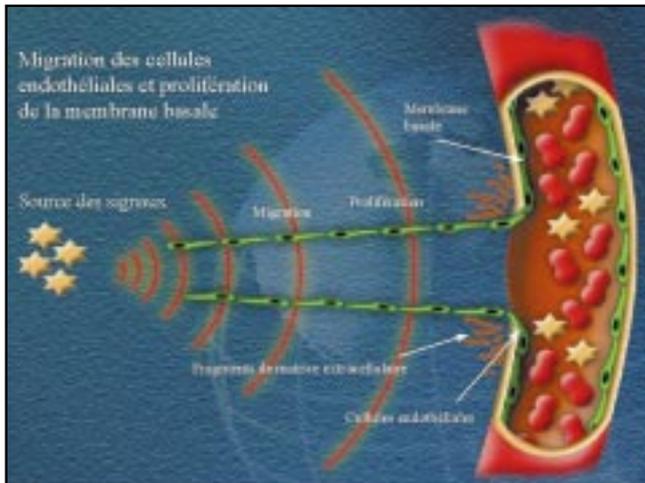


Figure 1: Phase I : Des facteurs proangiogéniques (facteurs de croissance, cytokines) sont acheminés à un vaisseau sanguin.



Phase II : Un des premiers événements cellulaires observé au cours de l'angiogenèse est la migration des cellules inflammatoires vers la source du signal proangiogénique.



Phase III : En réponse au signal, les cellules endothéliales sécrètent des métalloprotéinases de la matrice (MMP) qui digèrent les fibres de collagène de la membrane basale, créant ainsi une ouverture par laquelle les cellules endothéliales peuvent migrer (Moses et Langer 1991).



Phase IV : Les cellules endothéliales produisent une nouvelle membrane basale et un nouveau vaisseau sanguin fonctionnel est formé. Si le signal provient de cellules tumorales, le processus angiogénique crée un réseau de vascularisation autour de la tumeur, lui permettant ainsi de se développer.

ANGIOGENÈSE ET CANCER

Une personne moyenne a environ 40% de probabilité de développer un cancer au cours de sa vie. Dans 80% des cas, les gens atteints auront une tumeur solide qui conduira à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins. L'angiogenèse peut contribuer à la progression du cancer de différentes façons (voir Figure 2).

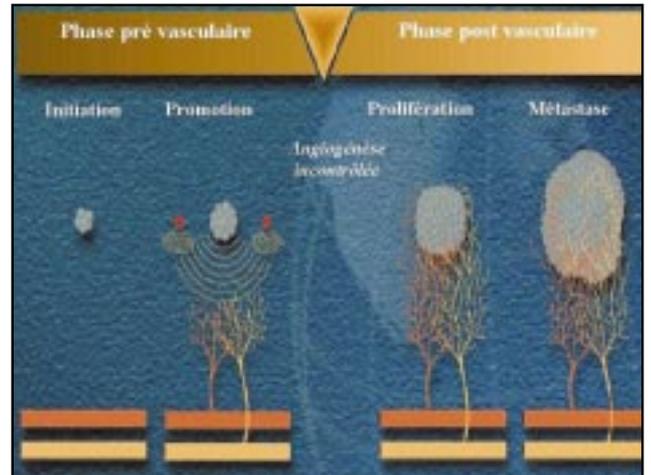


Figure 2a : Angiogenèse et cancer

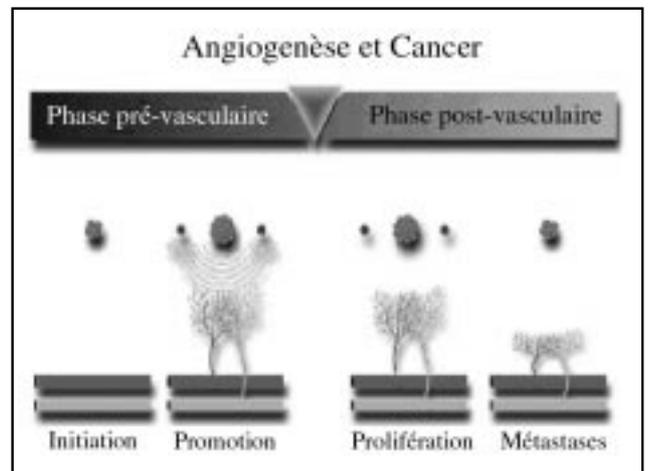


Figure 2b : inhibition antiangiogénique de la croissance tumorale

Figures 2a et b: Les cellules malignes peuvent former une masse de seulement quelques millimètres de diamètre sans apport sanguin. Par la suite, des vaisseaux nouvellement formés apportent des nutriments et de l'oxygène aux cellules tumorales et éliminent leurs déchets métaboliques, favorisant ainsi la croissance de la tumeur. Les tumeurs plus grosses ont tendance à se fragmenter et à se répandre dans le corps (Zetter 1998).

Les thérapies antitumorales conventionnelles, telles que la chimiothérapie et la radiothérapie, visent directement la masse de cellules tumorales. À l'opposé, les inhibiteurs d'angiogenèse interfèrent avec la formation de nouveaux vaisseaux sanguins qui favorisent la croissance tumorale. Bon nombre de ces inhibiteurs ont été développés par l'industrie pharmaceutique et certains d'entre eux font déjà l'objet d'études cliniques chez l'humain. Plusieurs de ces produits proviennent de sources naturelles comme le cartilage de requin.

D'autres inhibiteurs d'angiogenèse sont au stade d'études cliniques chez des patients atteints de cancers. Leur principal avantage, comparativement aux thérapies conventionnelles, est leur faible toxicité. Il est vraisemblable que les inhibiteurs d'angiogenèse seront utilisés comme thérapie de première intention pour les tumeurs solides (Mousa 1998 ; Kuiper 1998).

ANGIOGENÈSE ET PSORIASIS

Le psoriasis est une maladie chronique de la peau qui affecte 3 % de la population mondiale. Le psoriasis est caractérisé par la croissance excessive des kératinocytes de l'épiderme, l'accumulation de cellules inflammatoires et l'angiogenèse excessive du derme (Nickoloff 1991). Des études histologiques, dont la microscopie électronique, ont clairement montré qu'une des caractéristiques dominantes du psoriasis est la modification de la formation des vaisseaux sanguins.

Figure 3: Induction de l'angiogenèse dans le psoriasis

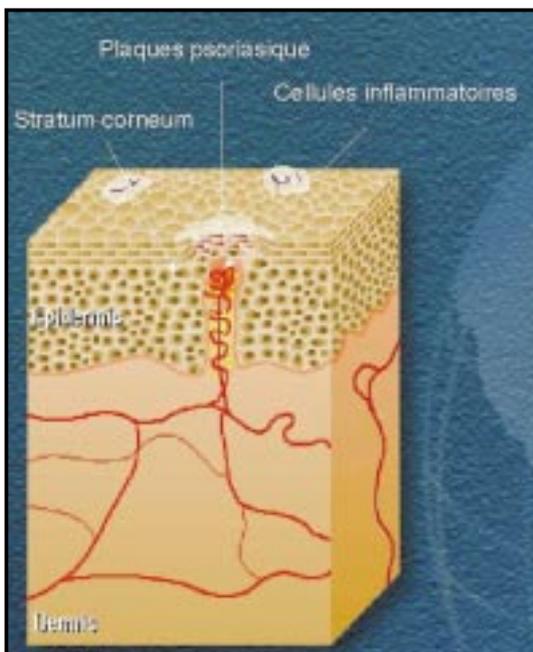


Figure 3 : Des événements d'origine immunologique mènent à la production de facteurs proangiogéniques. L'angiogenèse incontrôlée, la prolifération de cellules épidermiques et l'inflammation chronique mènent par la suite à la formation d'une plaque psoriasique.

ANGIOGENÈSE ET ARTHRITE RHUMATOÏDE

L'arthrite rhumatoïde est une maladie chronique auto-immune qui touche les articulations mobiles comme celles de la main, du poignet, du coude, du genou et de la cheville. La prévalence de l'arthrite rhumatoïde dans la population générale est d'environ 1%, avec une nette prédominance chez la femme (3 femmes atteintes pour 1 homme). L'arthrite rhumatoïde est d'abord une maladie inflammatoire. L'invasion de la cavité articulaire par des cellules inflammatoires occasionne la production localisée de facteurs proangiogéniques. Les cellules synoviales produisent et sécrètent des enzymes spéciaux de la famille des métalloprotéinases de la matrice (MMP). Ces enzymes attaquent et digèrent les fibres de collagène qui forment la matrice du cartilage. L'angiogenèse est donc étroitement liée à la dégradation du cartilage dans l'arthrite rhumatoïde (Lioté 1993).

Figure 4 : Angiogenèse et processus de dégradation dans l'arthrite rhumatoïde

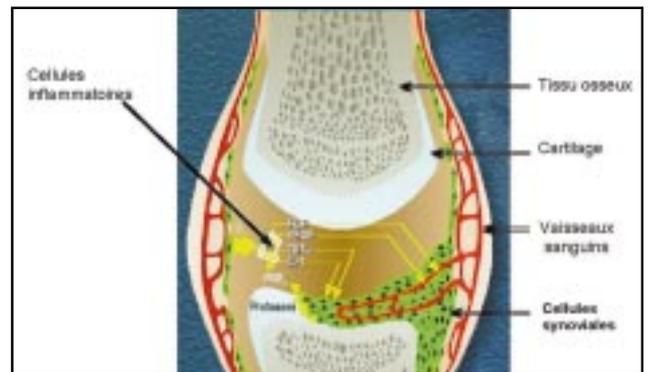


Figure 4 : La présence de cellules inflammatoires dans le liquide synovial est une des premières manifestations de l'arthrite rhumatoïde. Les facteurs inflammatoires mentionnés dans la figure (FGF, VEGF, TNF α et IL-1) mènent à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins et à la sécrétion d'enzymes de dégradation qui détruisent les fibres de collagène du cartilage articulaire. L'articulation touchée enfle, puis elle devient douloureuse et de moins en moins fonctionnelle.

LE CARTILAGE CONTIENT DES INHIBITEURS D'ANGIOGENÈSE ET DE MMP

Le cartilage est un tissu avasculaire, c'est-à-dire qu'il est dépourvu de vaisseaux sanguins. Il n'a pas de vaisseaux sanguins parce qu'il contient un ou plusieurs facteurs antiangiogéniques qui entravent la prolifération des cellules endothéliales (Eisenstein et al., 1975; McGuire et al., 1996). Comme les cellules endothéliales dirigent le processus angiogénique, l'inhibition de leur prolifération est considérée comme une mesure indirecte de l'activité antiangiogénique.

Le cartilage de bovin contient une substance qui prévient la formation de vaisseaux sanguins induite par un fragment tumoral et qui inhibe la croissance de la tumeur (Brem et Folkman 1975; Langer et al. 1980). Des propriétés semblables ont également été démontrées par des extraits de cartilage de requin (Lee et Langer 1983).

Les extraits de cartilage de requin inhibent aussi les MMP (Lee et Langer 1983). Les requins n'ont rien de magique : la raison pour laquelle ils constituent une source populaire de cartilage est

que le cartilage représente 6 % à 8 % de sa masse corporelle comparativement à moins de 1 % chez le bœuf ou la vache. Les requins représentent donc une source abondante de cartilage.

PRODUITS À BASE DE CARTILAGE DE REQUIN OFFERTS SUR LE MARCHÉ

La plupart des produits sont des poudres de cartilage qui sont fabriquées en déshydratant le cartilage de requin et en le réduisant en poudre. La poudre est ensuite stérilisée à l'aide de gaz oxydant ou d'irradiation. Il est possible que ces procédés de fabrication nuisent à l'activité biologique de la poudre de cartilage. En effet, dans une étude clinique réalisée chez des patients atteints d'un cancer avancé traités, la poudre de cartilage de requin n'était pas efficace et n'améliorait pas de façon significative la qualité de vie des patients. De plus, un effet secondaire souvent rapporté dans cette étude était les troubles gastro-intestinaux (Miller, 1998).

La dose standard de cartilage de requin requise est de un gramme par kilogramme de poids corporel, ce qui se traduit par environ 70 grammes de poudre ou près de quatre-vingt-dix capsules de 750 mg pour une personne de 70 kg. Dans certaines situations, la dose quotidienne recommandée de cartilage de requin en poudre peut atteindre 150 grammes pour une personne de 70 kg. De telles quantités représentent jusqu'à 30 fois l'apport quotidien recommandé en calcium.

L'extrait de cartilage liquide diffère grandement des poudres puisqu'il est fabriqué à l'aide des plus récents procédés d'isolation moléculaire, grâce auxquels il est possible de concentrer les molécules actives. L'extrait de cartilage liquide est préparé de sorte que les substances demeurent constamment dans leur environnement aqueux naturel et à des températures basses tout au long du procédé de fabrication. Aucun traitement enzymatique ou chimique nuisible n'est utilisé au cours du procédé. Une étape d'ultrafiltration est essentielle pour concentrer les fractions actives et la nature liquide de l'extrait permet de le filtrer à travers un second ensemble de membranes microporeuses stériles. D'un point de vue physiologique, il est important de préciser que l'extrait de cartilage liquide est faible en calcium et qu'il contient des substances hydrosolubles facilement absorbables.

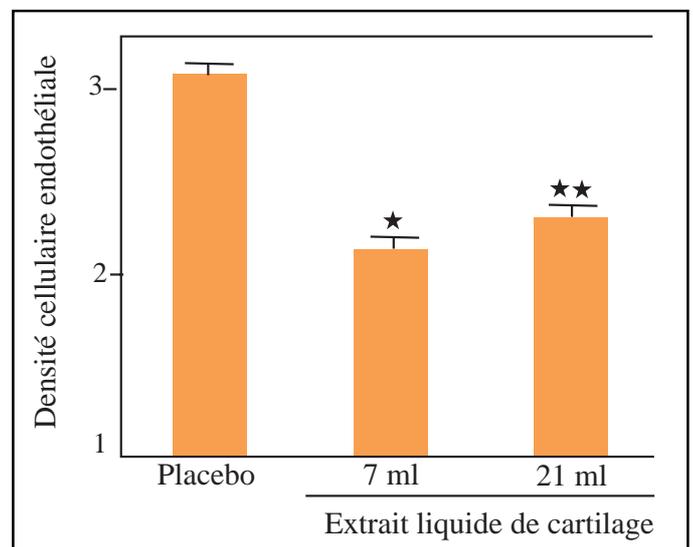
BIODISPONIBILITÉ ORALE DE L'EXTRAIT DE CARTILAGE LIQUIDE : ÉTUDE CLINIQUE CHEZ L'HUMAIN

La biodisponibilité orale des éléments antiangiogéniques des extraits de cartilage a été évaluée dans une étude clinique (Berbari 1999). Le fondement scientifique de cette étude clinique repose sur la capacité des cellules endothéliales (les principales composantes cellulaires des vaisseaux sanguins qui dirigent le processus angiogénique) à pénétrer un petit implant en polymère (polyalcool de vinyle) qui a été inséré sous la peau. La migration des cellules endothéliales en direction de l'implant de polymère et la pénétration des cellules dans l'implant peuvent être considérées comme une reproduction du processus angiogénique. Si l'administration par voie orale d'un extrait de cartilage empêchait les cellules endothéliales de pénétrer dans l'implant, cela constituerait une indication du potentiel antiangiogénique du produit.

Vingt-neuf sujets en bonne santé ont été répartis au hasard en trois groupes et ont reçu soit un placebo (eau), soit 7 ml ou soit 21 ml de l'extrait de cartilage liquide, par administration orale quotidienne du jour 1 au jour 23 de l'étude. Au 12^e jour de l'étude, l'implant de polymère a été inséré sous la peau sous anesthésie locale. L'implant a été retiré au 23^e jour et puis il a été analysé en laboratoire afin de quantifier les cellules endothéliales présentes dans l'implant sur une échelle de 1 (angiogénèse faible) à 5 (angiogénèse forte).

Les résultats de l'étude sont présentés à la figure 5. L'administration orale quotidienne de 7 ml ou de 21 ml d'extrait de cartilage liquide a réduit la densité de cellules endothéliales de façon statistiquement significative comparativement au placebo. Il n'y a aucune différence statistique entre les deux groupes ayant reçu l'extrait de cartilage liquide, ce qui semble indiquer qu'un effet maximal est atteint avec 7 ml/jour.

Figure 5: L'administration orale d'un extrait de cartilage liquide réduit la densité des cellules endothéliales à l'intérieur d'un implant de polymère.

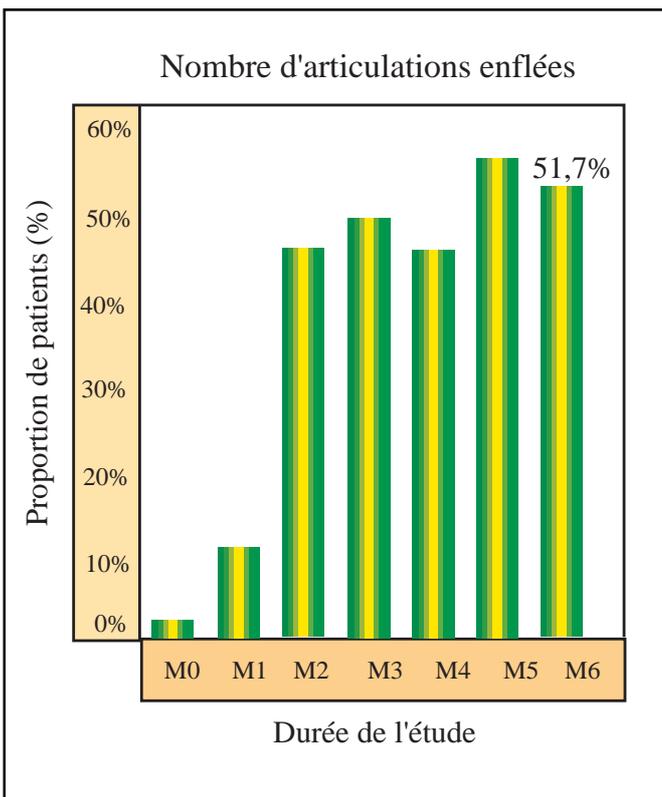
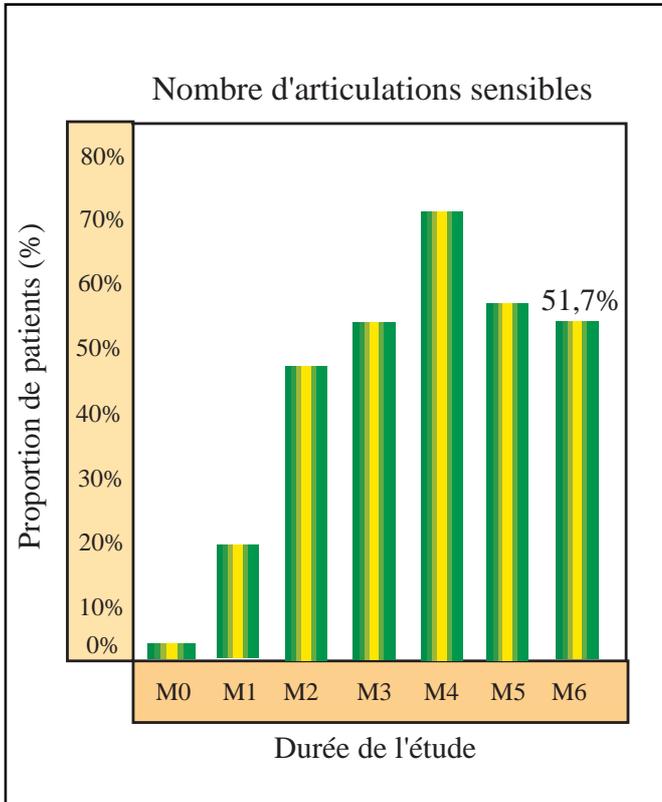


Aucune toxicité, aucun effet secondaire ni changement dans les paramètres biochimiques du sang n'a été associé à l'administration de l'extrait de cartilage liquide. Cette étude clinique chez l'humain démontre que l'activité antiangiogénique contenue dans l'extrait de cartilage liquide est biodisponible par administration orale.

BIENFAITS DE L'ADMINISTRATION ORALE DE CARTILAGE LIQUIDE POUR L'ARTHRITE RHUMATOÏDE

L'angiogénèse et l'activité des MMP sont des facteurs qui participent de près à la dégradation du cartilage articulaire dans l'arthrite rhumatoïde. Une étude clinique a été effectuée pour vérifier les bienfaits possibles de l'administration orale d'un extrait de cartilage liquide chez des sujets souffrant d'arthrite rhumatoïde. Vingt-neuf sujets (27 femmes et 2 hommes) atteints d'arthrite rhumatoïde selon les critères du American College of Rheumatology (ACR) ont été sélectionnés. Les sujets admis à l'étude ont été examinés par un rhumatologue afin de déterminer le nombre d'articulations sensibles et le nombre d'articulations enflées. Ces données ont été évaluées avant le début de l'étude

(point de référence) puis chaque mois par la suite pendant six mois. Les sujets ont reçu 21 ml d'extrait de cartilage liquide par jour et ils ont été évalués tous les mois. Les résultats présentés à la Fig. 6 indiquent le nombre de sujets chez qui une amélioration de 20 % a été observée (amélioration standard selon les critères de l'ACR pour l'arthrite rhumatoïde). Les résultats montrent que la moitié des sujets ont connu une amélioration de leur état après 2 mois de traitement à l'extrait de cartilage liquide et que leur état est demeuré stable jusqu'à la fin de l'étude.



Cette étude clinique démontre que l'administration orale de cartilage liquide profite aux sujets atteints d'arthrite rhumatoïde de stade avancé. Aucune toxicité ni effet secondaire associé à l'administration de l'extrait de cartilage liquide n'a été rapporté.

CONCLUSION

ÉQUILIBRE ANGIOGÉNIQUE ET SANTÉ

Dans un organisme en bonne santé, l'angiogenèse (formation de vaisseaux sanguins) et l'inhibition de l'angiogenèse sont en équilibre ou homéostasie. Les facteurs qui favorisent l'angiogenèse sont nécessaires à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, tandis que les inhibiteurs d'angiogenèse sont essentiels afin d'éviter une vascularisation excessive. Cette fragile homéostasie angiogénique doit exister afin de prévenir l'angiogenèse pathologique incontrôlée lorsque l'organisme a besoin de former des vaisseaux sanguins (par exemple au début d'un processus de cicatrisation). Lorsque l'équilibre angiogénique est brisé, c'est habituellement en faveur de l'angiogenèse incontrôlée (Figure 5).

Figure 5 : Équilibre angiogénique

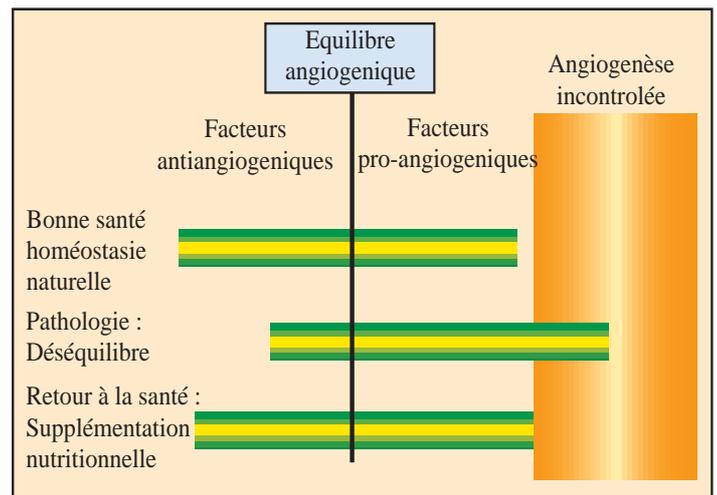


Figure 5 : Dans un organisme en bonne santé, il y a un équilibre naturel entre les facteurs proangiogéniques et les inhibiteurs d'angiogenèse. La pathologie débute avec la diminution des inhibiteurs d'angiogenèse ou l'augmentation des facteurs proangiogéniques, causant l'angiogenèse incontrôlée. La prise de suppléments nutritionnels contenant des inhibiteurs d'angiogenèse peut aider à rétablir l'équilibre angiogénique et la santé.

L'ajout d'un extrait de cartilage liquide à votre régime de santé pourrait réapprovisionner l'organisme en facteurs inhibiteurs d'angiogenèse et ainsi contribuer à rétablir l'équilibre angiogénique. La gravité des maladies angiogéno-dépendantes est liée au degré du déséquilibre angiogénique. Les doses peuvent être individualisées selon l'étendue et la gravité de la maladie de même que selon sa progression et l'état de santé de l'individu.

Références

- Berbari P., Thibodeau A., Germain L., Saint-Cyr M., Gaudreau P., El-Khoury S., Dupont E. and Garrel D. (1999). Antiangiogenic Effects of the Oral Administration of Liquid Cartilage Extract in Humans. *J. Surg. Research* 87, 108-113.
- Brem, H. and Folkman, J. (1975). Inhibition of tumor angiogenesis mediated by cartilage. *J. Exp. Med.* 141: 427-439.
- Eisenstein, R., Kuettner, K.E., Napolitan, C., Soble, L.W. and Sorgente, N. (1975). The resistance of certain tissues to invasion III. Cartilage extracts inhibit growth of fibroblasts and endothelial cells in culture. *Am. J. Pathol.* 81: 337-348.
- Kuiper, R.A., Schellens, J.S., Blijham, G.H., Beijnen, J.H. and Voest, E.E. (1998). Clinical research on antiangiogenic therapy. *Pharmacol. Res.* 37(1): 1-16.
- Langer, R., Conn, H., Vacanti, J., Haudenschild, C. and Folkman, J. (1980). Control of tumor growth in animals by infusion of an angiogenesis inhibitor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77: 4331-4335.
- Lee, A. and Langer, R. (1983). Shark cartilage contains inhibitors of tumor angiogenesis. *Science* 221: 1185-1187.
- Lioté, F. (1993). L'Angiogenèse Synoviale. *Rev. Prat. (Paris)*. 43(17): 2239-2245.
- Matthews, J. (1992). Sharks still intrigue cancer researchers. *J. of Nat. Cancer Inst.* 84: 1000-1002.
- McGuire, T.R., Kazakoff, P.W., Hoie, E.B. and Fienhold, M.A. (1996). Antiproliferative activity of shark cartilage with and without tumor necrosis factor-alpha in human umbilical vein endothelium. *Pharmacotherapy* 16: 237-244.
- Miller, D.R., Anderson, G.T., Stark, J.J., Granick J.L., and Richardson, D. (1998). Phase I-II trial of the safety and efficacy of shark cartilage in the treatment of advanced cancer. *J. Clin. Oncol.* 16 (11):3649-3655.
- Moses, M.A. and Langer, R. (1991). A metalloproteinase inhibitor as an inhibitor of neovascularization. *J. Cell Biochem.* 47: 230-235.
- Mousa, S.A. (1998). Mechanisms of angiogenesis in vascular disorders: potential therapeutic targets. *Drugs of the Future* 23(1): 51-60.
- Ross, N., Marenus, K., Maes, D.H., Pelletier, G., Sauder, D.N. (1998). Antiangiogenic properties of a novel shark cartilage extract: potential role in the treatment of psoriasis. *J. Cutan. Med. Surg.* 2(3) :146-152.
- Walker, W.A. (1981). Intestinal transport of macromolecules. *The Physiology of the Gastrointestinal Tract.* L.R. Johnston, ed., Raven Press, New York.
- Zetter, B.R. (1998). Angiogenesis and tumor metastasis. *Annu. Rev. Med.* 49: 407-424.

LA NUTRITION, TRAITEMENT ADJUVANT DU SYNDROME D'IMMUNODÉFICIENCE ACQUISE (SIDA)

DR DAVID MVONDO

Depuis l'identification en 1981, aux Etats-Unis d'Amérique, des premiers cas de pneumocystose à pneumocystis carinii associés au sida (syndrome de l'immunodéficience acquise), l'épidémie de l'infection par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) s'est étendue aux cinq continents. Elle concerne actuellement plus de 30 millions de

personnes après deux évolutions importantes de la prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH : mise à disposition d'une nouvelle classe d'antirétroviraux, les inhibiteurs de la protéase, principalement intervenue à partir du second semestre 1996 ; utilisation de ces médicaments en association avec deux inhibiteurs nucléosidiques et/ou non nucléosidiques de la reverse transcriptase, associations souvent appelées trithérapies.

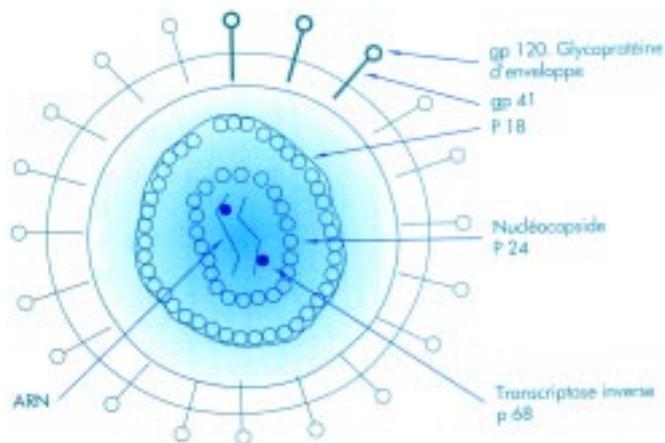
Après plus de trois ans d'utilisation, l'efficacité des multithérapies anti-rétroviraux est maintenant bien établie. En effet, on note une suppression maximale de la réplication du VIH, une préservation et une restauration des fonctions immunitaires, une diminution des maladies opportunistes et une diminution des risques de transmission du VIH. En contrepartie de ces aspects positifs, ces traitements présentent plusieurs inconvénients : mauvaise tolérance, contraintes de prises importantes, lipodystrophies, hyperlipidémie avec ses conséquences vasculaires potentielles, intolérances au glucose ou diabète, effets secondaires spécifiques à chacun des antirétroviraux. De plus la restauration immunitaire sous traitement antirétroviral efficace est incomplète vis-à-vis du VIH lui-même. En effet, si une réponse spécifique aux antigènes de rappel (candidine, tuberculine, CMV) est observée, une réponse auxiliaire CD4 spécifique du VIH n'est pas restaurée habituellement.

I - VIH ET SYSTEME IMMUNITAIRE

L'immunité peut être définie comme l'ensemble des mécanismes biologiques permettant à un organisme pluricellulaire de maintenir la cohérence des cellules et des tissus qui le constituent et d'assurer son intégrité en éliminant ses propres constituants altérés ainsi que les substances étrangères et les agents infectieux auxquels il est exposé.

- Le VIH détruit le système immunitaire en infectant les lymphocytes CD4+ et les cellules présentatrices d'antigène, cellules centrales de ce système. Sa réplication persistante, source d'activation immune majeure, induit un déficit profond de l'immunité cellulaire d'apparition progressive, contrastant avec l'intensité des réponses immunes dirigées contre ce virus. Depuis les premières descriptions du sida, un nombre considérable d'informations se sont accumulées sur les événements immunologiques de cette infection et les dernières années ont été particulièrement riches en événements dans ce domaine.

- Le bilan initial permet d'apprécier le retentissement de l'infection par le VIH sur le système immunitaire par la mesure des lymphocytes CD4 et de quantifier l'ARN-VIH plasmatique (charge virale), qui constitue avec les CD4, l'élément essentiel du pronostic.



SCHEMA DU VIH-1

personnes dans le monde, selon les estimations de l'organisation mondiale de la santé (OMS) et l'Onusida.

À la fin de 1997, le nombre de cas de sida depuis le début de l'épidémie dans le monde était estimé à 13 millions, et le nombre de décès par sida à environ 11,7 millions. La durée médiane d'évolution de l'infection par le VIH, de la contamination jusqu'à la survenue du sida, est de 10 ans.

Le virus de l'immunodéficience humaine provoque une infection chronique de l'organisme humain. Cette infection fait coexister dans l'organisme le virus, présent à l'état libre ou intégré dans le génome des cellules infectées, et la réponse immunitaire dirigée contre lui, en particulier les anticorps sériques.

Dans les pays riches, une stabilisation de l'incidence des nouvelles contaminations s'observe depuis le début des années 1990. Depuis 1996, la morbidité et la mortalité associées à l'infection par le VIH ont sensiblement diminué dans ces pays. Ces diminutions de la morbidité et de la mortalité liées à l'infection par le VIH en occident sont surve-

- Les nouvelles associations d'antirétroviraux permettent aujourd'hui de réduire considérablement la charge virale et d'augmenter les taux de lymphocytes CD4 de manière spectaculaire, transformant la vision de ce déficit immunitaire dont l'irréversibilité n'apparaît plus inéluctable.
- Le VIH induit de puissantes réponses immunes spécifiques permettant un contrôle tout au moins partiel de l'infection lors de la primo-infection et au stade asymptomatique. L'extrême variabilité du virus impose une adaptation constante des réponses immunes à l'émergence permanente de variants viraux chez un même individu, induisant un épuisement progressif du système immunitaire. La variabilité virale réduit également de façon majeure les possibilités d'immuno-intervention.
- Le suivi des patients sous traitement repose sur un contrôle biologique (charge virale, CD4, numération formule sanguine, transaminases) à 1 mois après l'initiation du traitement, pour vérifier l'existence d'un début de réponse immunitaire et l'absence de toxicité immédiate. La surveillance ultérieure est trimestrielle. Le dosage plasmatique des antirétroviraux est demandé lors des échecs thérapeutiques.
- L'organisme humain réagit à la pénétration du virus du VIH en produisant des anticorps spécifiques (réponse humorale) et par la production de lymphocytes T CD4 spécifiques (réponse cellulaire).
- La déplétion progressive en lymphocytes T CD4 arrive au premier rang des multiples manifestations immunopathologiques induites par l'infection à VIH. De nombreuses anomalies fonctionnelles y sont associées, dominées par l'altération des fonctions auxiliaires des lymphocytes T, apparaissant au début de l'infection, et par l'hyperactivation de l'ensemble du système immunitaire. Le déficit quantitatif en lymphocytes CD4 conduit en moyenne en 10 ans, depuis la primo-infection, à une déplétion absolue en lymphocytes T CD4. De mécanisme vraisemblablement plurifactoriel, cette déplétion T CD4 est étroitement liée à la production virale et corrélée à la progression de la maladie.
- D'autres anomalies immunologiques sont induites par le VIH : les lymphocytes TCD8 sont amplifiés à tous les stades de la maladie en pourcentage et en valeurs absolues, hormis en phase évoluée du sida. Les anomalies concernant les lymphocytes B regroupent une importante hypergammaglobulinémie et un défaut de production d'anticorps spécifiques d'antigènes en réponse à une stimulation primaire. Un déficit d'activité des cellules "natural killer" apparaît au cours du sida. Ce déficit pourrait participer aux complications opportunistes et à la progression de la maladie.

II - VIH ET DENUTRITION

À l'heure où les progrès de l'antibiothérapie semblaient devoir terrasser toutes les maladies infectieuses, l'explosion du sida est venue bousculer les pratiques médicales en cours. Confronté à des problèmes nouveaux, il a fallu inventer, chercher, coordonner, mais surtout écouter les malades pour comprendre et découvrir de nouveaux aspects de cette maladie. La dénutrition chronique liée à l'infection par le VIH en est un exemple caricatural. Parent pauvre de la prise en charge de cette maladie, elle en est pourtant aujourd'hui une des complications majeures tant son retentissement sur la qualité de vie est important.

L'état nutritionnel est le résultat des interactions de l'être humain avec son environnement. Quoi d'étonnant de constater les conséquences nutritionnelles désastreuses chez les enfants en pleine croissance. Mais la dénutrition touche aussi tous les autres malades, même ceux qui sont à priori les plus favorisés par leur environnement. Ce sont d'ailleurs ces derniers qui, revendiquant la prise en charge de cette dénutrition, ont mobilisé le corps médical. La dénutrition aggrave le pronostic de cette maladie et augmente la prévalence des infections secondaires.

Les progrès des trithérapies vont faire reculer l'immunodépression et les maladies opportunistes mais laisseront un champ libre à des complications plus chroniques. Le résultat clinique, dénutrition persistante malgré le recul de l'immunodépression, carences diverses, surcharges pondérales, lipodystrophies, athérome précoce, sera fonction des prédispositions génétiques individuelles.

A. MODIFICATIONS DE LA COMPOSITION CORPORELLE AU COURS DE LA DENUTRITION DU SIDA

Contrairement aux observations faites dans les dénutritions par carence d'apport, dans l'infection à VIH de l'adulte, la perte de masse grasse n'est pas proportionnelle à la perte de poids. Les malades atteints du sida perdent préférentiellement de la masse maigre en épargnant relativement leurs réserves énergétiques adipeuses. Au contraire du jeûne, dans l'infection à VIH la masse maigre diminue préférentiellement. Les travaux utilisant conjointement l'anthropométrie, la dilution isotopique et le potassium 40 ont mis en évidence une diminution de la masse cellulaire associée à une hyperhydratation extracellulaire des patients VIH aux stades lymphadénopatique et sida alors que la masse grasse était relativement préservée. D'autres travaux utilisant l'impédance bioélectrique, ont montré que l'altération de la masse cellulaire est très précoce au cours de l'infection et précède même l'immunodépression et toute variation pondérale cliniquement décelable.

B. DEPENSE ENERGETIQUE DE REPOS ET INFECTION A VIH

Au cours des états d'agression aiguë de l'organisme (infections, traumatismes, pathologies inflammatoires sévères), les patients ont une augmentation importante de leur dépense énergétique de repos associée à une négativation marquée de la balance azotée. Ces modifications, en particulier la négativation de la balance azotée, persistent malgré une hyperalimentation. Ces situations sont en opposition avec ce que l'on décrit dans certains cancers, au cours desquels l'anorexie plus que l'hypermétabolisme semble être responsable de l'amaigrissement. Une augmentation des ingesta est alors le plus souvent très efficace pour restaurer les pertes protéiques. L'analyse de la balance énergétique dans les états d'agression est souvent difficile, car outre les modifications des ingesta, les variations métaboliques dépendent en grande partie de la masse maigre. Si la pathologie tend à augmenter la dépense énergétique de repos, la dénutrition et plus particulièrement la perte de la masse maigre tend à la diminuer. Le sida est caractérisé par une infection virale chronique à laquelle se surajoutent des infections secondaires, dites opportunistes et des affections néoplasiques. Sur le plan métabolique, ces deux situations sont donc totalement distinctes. En fait presque toutes les études s'accordent pour considérer qu'il existe au cours de l'infection à VIH une augmentation faible de la dépense énergétique de repos de l'ordre de 9 à 15 % selon les études considérées.

C. RELATION ENTRE ALTERATIONS METABOLIQUES ET DENUTRITION

Durant les périodes d'infections secondaires (situations tardives et le plus souvent transitoires dans l'histoire de l'infection à VIH), l'augmentation très importante de la dépense énergétique de repos associée à une diminution significative de la prise alimentaire concourent à un amaigrissement rapide. En l'absence d'infection secondaire évolutive non contrôlée, l'augmentation modeste de la dépense énergétique de repos n'a jamais été corrélée à l'amaigrissement. Mais celle-ci, liée à l'augmentation du turn-over protéique, doit être interprétée au minimum comme une incapacité de l'organisme à s'adapter à la carence d'apport, surtout lorsque la prise alimentaire diminue. Ceci permet de mieux comprendre comment s'installe la dénutrition de l'infection à VIH. Outre le coût énergétique et l'augmentation du turn-over protéique dont les effets même modestes, cumulés sur des années deviennent non négligeables, cette situation est d'autant plus dramatique que la prise alimentaire est diminuée. Plusieurs études ont mis en évidence une forte corrélation entre la diminution de la prise alimentaire et l'amaigrissement même si la dépense énergétique des 24 heures décroît par diminution de l'activité physique. Ces anomalies doivent être prises en compte même en présence de situations clinico-biologiques où la réplication virale est mieux contrôlée et la diminution des défenses immunitaires retardée. En effet un travail expérimental réalisé sur des souris transgéniques montre que des souris possédant les gènes codant des protéines de la capsule du virus, mais non infectées, développent une cachexie

néonatale indépendante des altérations du système immunitaire. Tout semble se passer comme si les modifications métaboliques induites initialement par l'infection virale évoluaient ensuite pour leur propre compte en favorisant l'installation et le maintien d'une dénutrition protéique quel que soit l'évolution clinique ultérieure de l'infection virale. Le maintien d'une prise alimentaire adéquate avec une supplémentation protéique et en acides aminés restera un des objectifs du traitement nutritionnel pour limiter les effets des anomalies métaboliques.

III - LES MINÉRAUX

A. ZINC

De nombreuses publications ont fait état d'une carence en zinc au cours de l'infection à VIH. L'implication du zinc dans les processus immunitaires explique l'intérêt porté à ce minéral. L'hormone thymique sérique ne peut devenir active qu'en présence du zinc. L'activité de cette hormone est très nettement réduite au cours de l'infection à VIH bien que la quantité totale d'hormone thymique soit inchangée, cette diminution survenant précocement au cours de la maladie avant toute infection opportuniste. Cette anomalie est déjà décelable alors que le zinc sérique est normal, ce qui doit faire considérer ce dernier paramètre comme un reflet très imparfait du pool de zinc de l'organisme. D'autre part, le zinc joue un rôle important comme régulateur de la transcription des gènes par l'intermédiaire des protéines à doigt de zinc. L'apoptose (mort cellulaire programmée) des cellules T au cours de l'infection à VIH est la conséquence d'une lyse de l'ADN qui se fragmente ; cette fragmentation pourrait être prévenue par l'adjonction de zinc qui inhiberait l'activité d'une endonucléase. Le tumor necrotic factor (TNF) est augmenté au cours de l'infection à VIH comme, au cours de tout processus infectieux. Le zinc peut inhiber la cytotoxicité médiée par le TNF en augmentant la production de l'interleukine-4 (IL-4) qui pourrait intervenir en stimulant les cellules T-helper. Enfin le rôle du zinc dans le métabolisme intermédiaire est capital : il favorise les synthèses protéiques, contribue à la stabilité de l'insuline et joue le rôle de cofacteur avec d'autres micronutriments notamment la vitamine A. Ces propriétés expliquent en partie, que lorsque le pool de zinc est diminué, la synthèse protéique est altérée. La carence en zinc accélère le processus catabolique qui aggrave par lui-même cette carence.

Il a été administré à 11 toxicomanes séropositifs du zinc (sulfate) à la dose de 1mg/kg de poids pendant 10 semaines. À l'issue du traitement, et sans autre intervention thérapeutique, les patients avaient repris en moyenne 10 % de leur poids de départ. Il est essentiel et sans danger à la dose de 30 à 50 mg/j qui sera adaptée par dosages biologiques. Une étude a évalué 228 patients au stade de sida et dont le taux de zinc sanguin n'était pas connu avant l'étude. 29 % avaient des taux sanguins de zinc bas, 21 % avaient des taux à la limite inférieure de la normale, 50 % avaient des taux normaux. Les patients ayant un déficit en zinc avaient fait plus d'infections bactériennes de manière significative par rapport à ceux qui avaient des taux normaux. Donc le faible taux sanguin de zinc est associé à une grande susceptibilité de faire des infections bactériennes chez le patient sida d'où la nécessité d'une supplémentation.

Une étude a évalué 228 patients au stade de sida et dont le taux de zinc sanguin n'était pas connu avant l'étude. 29 % avaient des taux sanguins de zinc bas, 21 % avaient des taux à la limite inférieure de la normale, 50 % avaient des taux normaux. Les patients ayant un déficit en zinc avaient fait plus d'infections bactériennes de manière significative par rapport à ceux qui avaient des taux normaux. Donc le faible taux sanguin de zinc est associé à une grande susceptibilité de faire des infections bactériennes chez le patient sida d'où la nécessité d'une supplémentation.

B. SELENIUM

Les propriétés antivirales du sélénium évoquées pour l'hépatite B, son action antioncogénique et notamment son rôle dans le système immunitaire (prolifération lymphocytaire, stimulation de l'activité natural

killer) ont conduit certains auteurs à proposer de l'utiliser en traitement au cours de l'infection à VIH. La diminution de la concentration en sélénium dans le plasma et la diminution de l'activité de l'enzyme sélénium dépendante, la glutathion peroxidase, sont précoces. L'augmentation du TNF au cours de la maladie serait responsable de la génération de grandes quantités de radicaux libres à partir des macrophages, qui faciliteraient la progression du déficit immunitaire. Le déséquilibre oxydants/antioxydants est d'autant plus important que les systèmes antioxydants sont altérés. Il existe une forte corrélation entre la sélémiémie et l'albuminémie mais pas de corrélation entre la perte de poids ou l'ancienneté de la maladie. Ces faits sont en faveur d'une origine mixte de la carence en sélénium : inadéquation des besoins et des apports et surconsommation du fait de la présence de radicaux libres.

La carence en sélénium entraîne une atteinte musculaire générale au cours du sida. Une myocardiopathie (maladie du muscle cardiaque) est fréquente à un stade avancé ; lorsqu'elles sont recherchées (par échographie cardiaque), les anomalies de la contraction myocardique sont

présentes à un stade plus précoce. Les biopsies myocardiques réalisées chez des patients décédés confirment l'existence d'une concentration musculaire très abaissée.

Une étude comportant 80 patients VIH positifs comme groupe témoin, un groupe de 14 patients recevant 100 mcg de sélénium et un groupe de 13 patients recevant 60 mg de bêta carotène par jour pendant 12 mois. L'ensemble des patients avait un taux bas de sélénium et de vitamine A. L'activité de la glutathion peroxidase a augmenté dans le groupe recevant du sélénium après le traitement, une augmentation moindre fût observé dans le groupe recevant le bêta carotène. On a également noté une augmentation du taux de glutathion sanguin dans les groupes sélénium et bêta carotène. Donc les patients VIH positifs ayant un taux faible de sélénium et de vitamine A doivent être supplémentés.

présentes à un stade plus précoce. Les biopsies myocardiques réalisées chez des patients décédés confirment l'existence d'une concentration musculaire très abaissée.

IV - LES VITAMINES

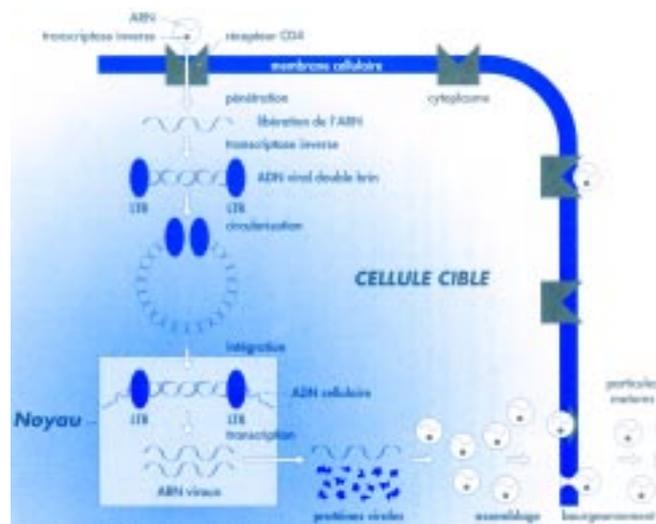
A. VITAMINE A

Le rôle de la vitamine A dans l'immunité est reconnu depuis longtemps (fonctions lymphocytaires B et T). Les épisodes infectieux itératifs aggravent les réserves de l'organisme par diminution des apports, diminution de l'absorption, augmentation de l'utilisation et augmentation anormale des pertes urinaires. Ceci explique probablement, chez le patient sidéen, la prévalence élevée de l'hypovitaminose A qui peut atteindre 20 % de la population et jusqu'à 50 % quelques mois avant le décès.

368 femmes infectées par le VIH recevant de la vitamine A à la dose de 5 ui, 30 mg de bêta-carotène pendant le troisième trimestre de grossesse et 200 ui de vitamine A lors de l'accouchement étaient comparées à un groupe placebo de 360 femmes. Les femmes ayant reçu la vitamine A ont présenté moins d'accouchements prématurés et par rapport à celle du groupe placebo et parmi celle ayant présenté une prématurité, les femmes du groupe vitamine A ont présenté moins d'infections.

B. VITAMINE B12

Les carences en folates et vitamine B12 sont fréquentes ; elles sont consécutives à la diminution des apports, à une malabsorption, à un processus infectieux évolutif, ou à un cancer gastrique. Des anticorps dirigés contre le facteur intrinsèque ont été retrouvés chez 9 % des patients. Dans l'étude, les auteurs ont montré une augmentation de la gastrine, facteur diminuant l'absorption de la vitamine B12.



C. VITAMINE B6

Les carences en vitamines B6 sont fréquemment décrites aux stades précoces de la maladie. La relation entre le groupe de vitamine B6 et l'immunité est établie depuis longtemps dans les populations non infectées par le VIH. Dans l'étude de Baum et al., il existe chez les séropositifs une relation entre le pool de cette vitamine et certains paramètres immunitaires comme la prolifération des lymphocytes en présence de mitogènes.

D. VITAMINE D

Une étude concernant 54 infectés par le VIH a montré que 29 patients présentaient un taux de vitamine D3 en dessous de la limite inférieure de la normale, et 18 d'entre eux avaient un taux de vitamine D3 indetectable, l'ensemble du groupe présentait une légère diminution du taux de calcium et de parathormone. Les taux de 25OHD3 qui par hydroxylation donne la vitamine D3 et le taux de vitamin-D binding protein étaient normaux. La possibilité d'une inhibition par le tumor necrosis factor a été soulevée. La baisse du taux de vitamine D3 et l'augmentation du TNF affaiblissent la réponse immunitaire.

V - LES ANTIOXYDANTS

Les radicaux libres jouent un rôle important au cours du sida. Le TNF stimule la production de radicaux libres à partir des neutrophiles et des macrophages. Les radicaux libres ainsi produits stimulent l'expression du virus en activant la transcription du facteur nucléaire NF-kappa B. Une agression oxydante des cellules immunitaires peut être due à un déséquilibre entre la production de molécules à potentialité oxydante comme les formes réactives de l'oxygène (FRO) et la concentration des différents systèmes antioxydants.

Différents modèles expérimentaux in vitro et in vivo ont montré qu'une agression oxydante pouvait entraîner un déficit des réponses immunitaires spécifiques humorales et cellulaires. La participation de l'agression oxydante dans la déplétion lymphocytaire peut relever de différents mécanismes et notamment de l'apoptose (mort cellulaire programmée). L'apoptose fait partie intégrante de nombreux processus physiologiques impliqués dans le programme normal de développement mais il est également rencontré dans des situations pathologiques dues aux infections virales. Une agression oxydante peut avoir plusieurs origines : exposition à un système générateur de FRO, exposition aux radiations ionisantes, ultraviolettes, ou encore déplétion en systèmes antioxydants. In vitro, l'apoptose est bloquée par l'addition de composés antioxydants.

A. VITAMINE C

Plusieurs études ont déjà démontré que la vitamine C pouvait être utilisée dans l'indication d'antiviral. Deux études faites en 1996 viennent le confirmer. Au niveau cellulaire, les macrophages et lymphocytes actifs semblent disposer d'une véritable réserve intracellulaire en Vitamine C. Cette réserve est consommée et s'épuise en cas d'infection. À l'inverse, une carence en vitamine C s'accompagne d'une diminution de la résistance aux infections. D'autres auteurs ont montré que la vitamine C était essentielle au bon fonctionnement de la phagocytose par les polynucléaires, ainsi que du chimiotactisme. D'autres études ont montré l'action positive de la Vitamine C au bon fonctionnement de l'immunité liée aux lymphocytes T4 ainsi qu'à la production d'Interferon. Au niveau humoral, la Vitamine C augmenterait les taux d'IgA et d'IgM. On évoque également des actions de stabilisation de membrane par effets antioxydants au niveau des leucocytes.

Des doses atoxiques de Vitamine C suppriment la réplication virale et la reproduction cellulaire des lymphocytes T infectés : par réduction de 99% de la reverse transcriptase (RT) extra cellulaire et de l'antigène P 24 dans les cultures,

- par inhibition de la formation syncytiale des cellules géantes dans les cellules CD4+ récemment infectées.

- après 4 jours d'exposition à 100 - 150 mcg/ml. d'ascorbate, la RT produite par les cellules infectées est réduite d'un facteur 25-172.

Ces résultats permettent d'expliquer l'effet anti-VIH des ascorbates : En diminuant la synthèse des protéines virales dans les cellules infectées et en stabilisant la production de RT dans les virions extra cellulaires.

B. N-ACÉTYL-CYSTEÏNE ET GLUTATHION

Divers auteurs ont montré que l'infection par le VIH s'accompagnait de la diminution des concentrations en thiols et particulièrement en glutathion réduit aussi bien au niveau plasmatique qu'intralympocytaire. Cette diminution s'accroît avec l'aggravation de la maladie. De plus une diminution de la thirédoxine participant à la régulation des thiols intracellulaires a également été démontrée. Le niveau de glutathion réduit et de thiols intralympocytaires régule la prolifération lymphocytaire ; leur diminution pouvait donc participer au dysfonctionnement immunitaire lors de l'infection à VIH. De plus, les thiols et plus particulièrement le glutathion constituant un des systèmes antioxydants majeurs. Ceci suggérerait donc une perturbation de l'état d'oxydo-réduction des cellules du système immunitaire lors de l'infection à VIH.

Depuis que les sujets séropositifs au virus VIH ainsi que les malades atteints de SIDA ont révélé être déficients en glutathion, les auteurs ont examiné et comparé l'efficacité de l'ascorbate de calcium et d'un précurseur du glutathion: La N-acétyl-cysteine (NAC) sur la replication virale dans les cellules infectées. L'administration simultanée d'une dose atoxique de NAC (10 mM/L.) et de vitamine C (0,34 mM/L.) a révélé une inhibition maximale de la reverse transcriptase (RT) du VIH (8 fois l'inhibition témoin). Dans une publication de 1991, les deux auteurs avaient démontré que l'effet inhibiteur de la NAC seule n'était que deux fois supérieur à celui du témoin et que le glutathion seul n'avait aucun effet sur les concentrations en RT et restait incapable de potentialiser l'action de l'acide ascorbique.

C. VITAMINE E :

La vitamine E, en tant qu'antioxydant, peut bloquer l'activation de ce facteur en diminuant la concentration de radicaux libres. Une étude conduite sur un modèle de sida murin a démontré que l'administration de vitamine E restaure les paramètres immunologiques des animaux. La carence en vitamine E est fréquente, chez les patients séropositifs, concernant jusqu'à 12 à 19 % de cette population. La vitamine E a des rapports étroits avec les cytokines, le stress oxydatif, la nutrition et les fonctions immunitaires. Sa faible toxicité fait d'elle une thérapeutique à part.

Utilisant la vitamine E aux doses de 600 UI à 3200 UI par jour pendant 3 semaines durant 6 mois, il a été noté un nombre très faible d'effets secondaires. Bien que n'ayant pas une action antivirale directe, la vitamine E qui est un antioxydant et un catalyseur des fonctions immunitaires, peut être donnée en association avec les antirétroviraux conventionnels tels que l'AZT.

D. COENZYME Q10 :

Plusieurs études ont montré que la coenzyme Q10 augmente de manière synergique l'effet positif des fonctions immunitaires (booster). Son déficit est fréquent chez les patients VIH positifs. C'est actuellement l'un des suppléments nutritionnels les plus utilisés dans le cadre du VIH.

E. BÉTA CAROTÈNE

Dans une autre étude 10 patients séropositifs ont reçu 100 mcg de sélénium par jour, 11 sujets ont reçu 30 mg de bêta carotène deux fois par jour, et 15 sujets n'ont pas été supplémentés. Les patients non supplémentés ont eu une élévation de leur facteur von Willebrand (facteur VIII de la coagulation) et de la thrombomoduline soluble. Ces résultats montrent une augmentation des dommages infligés à l'endothélium (tissus minces tapissant l'intérieur du cœur des vaisseaux) au fur et à mesure des années. Donc la supplémentation en antioxydants protège l'endothélium vasculaire.

VI - LA L-CARNITINE ET L'ACÉTYL L-CARNITINE

La L-CARNITINE augmente in vitro l'activité lymphocytaire et diminue l'immunosuppression induite par les lipides¹.

Dans une étude, 11 patients séropositifs ont été traités par 3 g par jour d'acétyl-L-carnitine : Une réduction de mort cellulaire par apoptose a été obtenue ainsi qu'une élévation du taux sanguin d'IGF-1 qui est le meilleur agent protecteur des cellules contre l'apoptose. L'action de l'acétyl-L-carnitine était associée à une réduction de l'apoptose des lymphocytes CD4.

LE PROTOCOLE NUTRITIONNEL ET BIOLOGIQUE

A. SUPPLÉMENTATION

- Zinc : 15 à 60 mg par jour.
- Sélénium : 600 mcg par jour.
- Vitamine B12 : 500 mcg par jour en sublingual.
- Bêta carotène : 100 UI par jour.
- Vitamine E : 400 à 800 mg par jour (600 à 1200 UI par jour).
- Vitamine C : 2 g, 3 fois par jour.
- N-acétyl-cystéine : 600 mg, 3 fois par jour.
- Coenzyme Q10 : 300 mg par jour.
- Arginine : 10 g par jour, au moment du coucher.
- Acétyl-L-carnitine 1,2 g, 2 fois par jour.

B. ANALYSES BIOLOGIQUES

Le bilan biologique sera effectué avant la supplémentation, puis répété tous les trois mois ; il permettra d'adapter la supplémentation à l'évolution de la maladie. Il comprendra :

- le bilan biologique classique : LT4, LT8, Ag P24 et la charge virale représentant à l'heure actuelle un des meilleurs indices pronostics de l'évolution de l'infection)
- un bilan oligoélémentaire plasmatique et érythrocytaire voir urinaire.
- l'analyse du «stress oxydatif» comprenant: le dosage de l'enzyme glutathion-péroxydase plasmatique et érythrocytaire, de la superoxyde-dismutase érythrocytaire et du malon dialdéhyde (témoin de la lipoperoxydation).

CONCLUSION

La thérapeutique de l'infection par le VIH a subi de profonds changements au cours des trois dernières années. Ces progrès sont le fruit de plusieurs axes de recherche menés en parallèle, dont en particulier :

- Une meilleure connaissance de la dynamique virale ;
- Le développement d'une nouvelle famille de molécules antirétrovirales : les antiprotéases ;
- L'apparition des stratégies d'associations de traitements.

Ceci se traduit par une baisse considérable de la morbidité et de la mortalité liées à l'infection par le VIH. Mais ces résultats encourageants ne devraient pas nous faire oublier l'essentiel qui est le confort des personnes atteintes. Ceci devrait conduire à privilégier les thérapeutiques efficaces mais moins agressives.

La dénutrition est une des complications majeure et précoce de l'infection à VIH et son retentissement sur la qualité de vie est important : elle aggrave le pronostic de la maladie et augmente la prévalence des maladies opportunistes. Sa prise en charge dès le diagnostic connu est primordiale. À un stade avancé de l'infection à VIH, la dénutrition est un facteur supplémentaire de morbidité et de mortalité. À un stade précoce, malgré l'absence de perte pondérale, il existe déjà des modifications des compartiments de l'organisme (perte de masse maigre et augmentation de l'eau extracellulaire), des modifications des métabolismes énergétique et protéique.

Des carences en oligo-éléments et en vitamines existent malgré des ingesta le plus souvent conservés. Les relations entre la dénutrition et un déficit immunitaire sont connues depuis de nombreuses années. Le rôle des oligo-éléments et des vitamines est capital, expliquant en partie l'augmentation de la prévalence des complications infectieuses observées au cours des syndromes carenciels. Les micronutriments interviennent également au niveau des métabolismes intermédiaires et de la régulation de nombreux systèmes hormonaux. Ils jouent un rôle capital dans la régulation de la balance oxydants/antioxydants par l'intermédiaire de nombreux systèmes enzymatiques. Par ces mécanismes, les oligo-éléments sont probablement impliqués d'une part dans la multiplication du virus et d'autre part dans la qualité des mécanismes de défense.

Les effets secondaires multiples, les carences diverses dont sont responsables les nouvelles thérapeutiques antirétrovirales notamment les inhibiteurs de la protéase, conduisent à privilégier d'autres champs thérapeutiques : la médecine nutritionnelle orthomoléculaire se positionne ici comme l'une des premières alternatives par son efficacité thérapeutique prouvée, sa moindre nocivité, sa complémentarité avec les traitements conventionnels et enfin son moindre coût.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Franck Fontenay et al. : Infection par le VIH : point sur l'épidémie. Prescrire septembre 1998, 187 : 601-607.
- [2] Rapport 1999 sous la direction du professeur J. F. Delfraissy : Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH.
- [3] J. P. Revillard : Réponse immunitaire : Impact Internat Hématologie-Immunologie janvier 1996, 5 : 303-315.
- [4] J. C. Melchior, O. Goulet : Nutrition et infection par le VIH 1997 Masson Paris.
- [5] D. Rueff : Vancouver capitale de l'Orthomoléculaire en 1996 .
- [6] Sources of Additional Alternative Information : VIH and AIDS 2000
- [7] Morbidity and Mortality Weekly Report, June 7,1991;40(22): 358-359
- [8] Acetyl-L-Carnitine Administration Increases Insulin-Like Growth Factor 1 Levels in Asymptomatic VIH-1-Infected Subjects: Correlation With Its Suppressive Effect on Lymphocyte Apoptosis and Ceramide Generation. Di Marzio L, et al, Clin Immunol, July, 1999;92(1):103-110
- [9] Patterns of Use, Expenditures, and Perceived Efficacy of Complementary and Alternative Therapies in VIH-Infected Patients. Fairfield KM, et al, Arch Intern Med, November 9, 1998;158:2257-2264
- [10] Constans J, et al, Thromb Haemost, 1998;80:1015-1017
- [11] Carnitine Stands on Its Own in VIH Infection Treatment.. Famularo G, et al, Arch Intern Med, May 24, 1999;159:1143. 32269A
- [12] Micronutrients and the Pathogenesis of Human Immunodeficiency Virus Infection. Semba RD and Tang AM, Br J Nutr, 1999;81:181-189
- [13] Cobalamin Deficiency in Patients Infected With the Human Immunodeficiency Virus. Remacha AF and Cadafalch J, Semin Hematol, January, 1999;36(1):75-87
- [14] Randomized Trial Testing the Effect of Vitamin A Supplementation on Pregnancy Outcomes and Early Mother-to-Child VIH-1 Transmission in Durban, South Africa.

COURRIER DES LECTEURS

«J'ai 80 ans et je souffre de dégénérescence maculaire liée à l'âge. Quel traitement puis-je prendre ?»

La dégénérescence maculaire est une atteinte de la rétine, s'aggravant progressivement avec l'âge. Elle constitue la deuxième cause de cécité des personnes âgées après la cataracte et la première cause de «malvision» chez les plus de 50 ans. Elle affecte 30% des patients de plus de 75 ans et touche, en France, plus d'un million de personnes. Il n'existe actuellement aucun médicament pour arrêter ni ralentir l'évolution de cette maladie. Néanmoins la consommation de certains antioxydants peut prévenir et même ralentir l'évolution de cette maladie dégénérative. La rétine est composée de cellules nerveuses reliées directement au cerveau. Sa composition comprend des lipides particulièrement sensibles à l'oxydation générée par les radicaux libres. La dégénérescence maculaire entraîne une diminution de l'acuité visuelle centrale, responsable d'une baisse de la vision des détails, indispensable à la lecture, à l'écriture et à la reconnaissance des visages. La région maculaire est recouverte par le pigment maculaire composé de deux pigments jaunes, la lutéine et la zéaxanthine. La lutéine et la zéaxanthine sont des caroténoïdes antioxydants qui ont la propriété de protéger la rétine contre l'effet oxydant des radiations lumineuses de courtes longueur d'ondes et à haute énergie, en particulier les lumières bleues et ultraviolette. Ces caroténoïdes se retrouvent essentiellement dans la rétine et dans le foie. La lutéine est présente dans toute la rétine. D'une part, la concentration de lutéine dans la rétine diminue avec l'âge, et d'autre part la baisse de concentration de lutéine est corrélée avec l'augmentation de la fréquence de dégénérescence maculaire. Une étude parue dans le JAMA en 1994 indiquait que les patients ayant une alimentation riche en caroténoïdes avaient 43% moins de risque d'être affectés par une dégénérescence maculaire liée à l'âge. Une supplémentation en lutéine (30 mg/j) permet d'accroître la densité du pigment maculaire de 20 à 40 % ; cette augmentation se traduit par une diminution estimée à 30 – 40 % de la quantité de lumière bleue atteignant la rétine. Les vitamines antioxydantes E et C ont aussi montrés des effets de prévention de la dégénérescence maculaire. Donc, un apport élevé en caroténoïdes (surtout en lutéine 20 à 30 mg/j) et en vitamines E (400 à 600 UI ou 266 à 400 mg/j) et C (2 à 3 g/j), pourrait retarder la dégénérescence de la macula.

jmr

«J'ai 2 enfants âgés de 10 ans et 14 ans ayant de gros retards scolaires. Que faire pour les aider ?»

Dans le cadre d'un déficit de quotient intellectuel et d'un manque de mémoire immédiate, de trouble de la concentration, plusieurs substances complémentaires peuvent être proposées. En tout premier lieu, les enfants devraient recevoir l'ensemble des vitamines, oligo-éléments et minéraux nécessaires à une bonne croissance. Des nutriments plus spécifiques peuvent en plus de la supplémentation multiminérale et multivitaminique, apporter un gain en terme de mémoire et de QI. L'ADN-HP permet d'améliorer le QI chez les enfants déficients (voir Nutranews de février 2000). La Choline pourrait être considérée comme une vitamine ; comme agent neuronal, elle participe au développement dendritique des cellules nerveuses ; de plus, c'est le substrat de l'acétylcholine. La phosphatidylsérine est un constituant structurel important des neurones. Le DMAE (Diméthylamine Amino Ethanol), un métabolite de la phosphatidylsérine, aide le cerveau à produire de l'acétylcholine à partir de la choline. La tyrosine est l'acide aminé précurseur de la dopa, de la dopamine, de l'adrénaline et de la noradrénaline (catécholamines), La prise de DMAE et de tyrosine accroissent la concentration, la mémorisation à court terme et la capacité d'apprentissage. Enfin, un acide gras, le DHA ou acide docosahexaénoïque, appelée acide ceronique est le constituant lipidique majeur du cerveau. Son absence dans l'alimentation est responsable d'une déficience en QI. Une supplémentation permet d'apporter sûrement ce constituant indispensable au développement neurologique.

jmr

Congrès de Formation Médicale Continue, samedi 24 et dimanche 25 juin 2000

Prise en charge nutritionnelle des facteurs de risque cardiovasculaire

Diabète, dyslipidémie, maladie veineuse, hypertension, athérosclérose...

Hôtel Ibis - Paris Porte de Saint Cloud - 163, bis avenue de Clichy - F-75017 PARIS

Renseignements: Société de Médecine Nutritionnelle

BP 30 - F-94701 MAISONS-ALFORT - Téléphone : 33 (0)1 43 96 40 38 - Télécopie : 33 (0)1 43 96 42 07

E.mail : smn@phytonutrition.org

Adhésion (obligatoire) : 50 euros ou 330 FF - Frais de participation :

jusqu'au 30 avril, 145 euros ou 950 FF par personne - à partir du 1^{er} mai, 175 euros ou 1150 FF par personne

à partir du 1^{er} juin, 205 euros ou 1350 FF par personne

NUTRANEWS

Éditeur : Association Nutrition & Prévention

5, boulevard de la Pinède

F-06160 - Juan les Pins

Directeur de la publication : Philippe Serra

Rédacteur en chef : Dr Jean-Marc Robin

Parution mensuelle

Abonnement (12 numéros) : FF 144

© 2000 Association Nutrition & Prévention

Tout droits de reproduction interdits

ANTI-AGING CONFERENCE

At the Monte Carlo Grand Hotel in Monaco, June 17 & 18, 2000

Objective : to present practical cutting-edge therapies to reverse and delay the aging process

Preliminary program :

- Application of anti-aging medicine into an existing medical practice • Neuroendocrine theory of aging
 - Natural hormone replacement therapies • Brain longevity
- Membrane hypothesis of aging • Nootropic drugs and nutrients ; energy enhancement with nutrition
- Redox and free radical monitoring through the clinical practice • The role of dopamine and deprenyl in aging
 - Biomarker testing procedures • Most recent breakthroughs

Speakers :

• Ward Dean, MD : A world-renowned expert in anti-aging and life extension, he has written extensively on the biology of aging and has co-authored the best sellers «Smart Drugs & Nutrients», «Smart Drugs II : the next generation» and the critically acclaimed «Neuroendocrine Theory of Aging and Degenerative Disease». Dr Dean has developed revolutionary nutritional and pharmaceutical protocols to delay aging and ameliorate age-related diseases. Dr Dean serves as Director of Research & Development for Vitamin Research Products.

• Prof. Dr. Imre Zs.-Nagy : Internationally renowned as the originator of the membrane theory of aging. He is the founding Editor-in-Chief of the respected journal « Archives of Gerontology and Geriatrics », professor at University Medical School, Debrecen, Hungary, and proponent of the use of centrophenoxine and its analogs as powerful anti-aging agents.

• James South, MA, is one of the nutritional industry's most brilliant thinkers. He has served as Director of Research for Source Naturals of Scotts Valley, California, and was founder and editor of the prestigious Optimal Nutrition Review.

• Dharma Singh Khalsa, MD, is a charter member and serves on the board of directors of the American Academy of Anti-aging Medicine. His book « Brain Longevity » offers an advanced medical program that improves mind and memory. Dr Khalsa is also the President and Medical Director of the Alzheimer's Prevention Foundation.

• Jonathan Wright, MD, is medical director of the Tahoma clinic in Kent, Washington, where he has a full time practice. Dr Wright is a distinguished pioneer in nutrition and vitamin therapy. He is the author of the acclaimed best sellers : «The book of Nutritional Therapy», «Natural Hormone Replacement for Women over 45» and «Maximise your Vitality and Potency for Men over 40». He also has formulated several breakthrough products for the industry.

All lectures will take place in English. At the end of each day, an open forum will allow all attendees to pose questions to the speakers in an intimate setting.

Registration : The cost for the conference is US \$ 1,800. This includes admission to all seminars, breakfast and lunch daily, conference materials, welcome pack and gift and grand finale champagne dinner. The event is organized and sponsored by Vitamin Research Products, 3579 Highway 50 east, Carson City, Nevada, USA. Registrants should contact Jennifer Bain (jdain@vrp.com) or fax at 001 (775) 887 7517 attn : Monaco conference and refer to this announcement. Information can also be provided by Smart City™ in France or at www.supersmart.com

LES BASES DE LA NUTRITHÉRAPIE : INITIATION ET PRATIQUE (actualisées)

6, 7 ET 8 MAI 2000

Dominique RUEFF : DE LA DIÉTÉTIQUE A LA NUTRITHÉRAPIE :

Pourquoi est-on dans l'obligation de prévoir une supplémentation pour atteindre et maintenir la santé

Jean-Marc ROBIN : 10 CONSEILS NUTRITIONNELS ESSENTIELS

LES CONSTITUANTS ALIMENTAIRES : Classification des nutriments et des antinutriments

VITAMINES, ANTIOXYDANTS, MINÉRAUX, ACIDES GRAS et ACIDES AMINÉS : Définitions, rôles, indications et posologies

Dominique RUEFF : LE BILAN NUTRITIONNEL : Que doit-on évaluer, mesurer et comment

Jean HERBANT : De la NUTRITHÉRAPIE à la MÉDECINE et la CHIRURGIE ESTHÉTIQUE

Jean-Marc ROBIN : NUTRITHÉRAPIE et SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE ; NUTRITHÉRAPIE et SURPOIDS

**Thierry HERTOGE et Dominique RUEFF : NUTRITHÉRAPIE DE L'ANTI-AGE
NUTRITHÉRAPIE et TROUBLES DE L'ÉQUILIBRE HORMONAL**

**Dominique RUEFF : NUTRITHÉRAPIE et TROUBLES DU PSYCHISME NUTRITHÉRAPIE et TROUBLES DIGESTIFS
NUTRITHÉRAPIE, GYNÉCOLOGIE et TROUBLES DE LA SEXUALITÉ**

Gérard GUILLAUME : NUTRITHÉRAPIE et RHUMATOLOGIE NUTRITHÉRAPIE du SPORTIF: Une alternative au dopage.

LIEU DES SÉMINAIRES - FIAP Jean Monnet - 30, rue Canabis - F-75014 PARIS

Téléphone : 33 (0)1 43 13 17 00 - Télécopie : 33 (0)1 45 81 63 91

**ORGANISATION : Association pour le Développement de la Nutrition Orthomoléculaire
BP 143 - F-06223 VALLAURIS Cedex - Téléphone : 33 (0)4 93 43 44 62 - Télécopie : 33 (0)4 93 43 07 61**

**Frais de Participation - Inscription ADNO (obligatoire) : 200 F
Inscription au séminaire : avant le 30/03/2000 : 4000 FF - avant le 30/04/2000 : 4500 FF**