

Les axes de recherche pour le traitement de la dénutrition

La dénutrition est encore peu prise en compte dans les protocoles thérapeutiques et reste encore du domaine de quelques spécialistes. Différentes stratégies thérapeutiques et de supplémentation ont été proposées. Seule la convergence de diverses modalités de prise en charge agissant à différents niveaux permettra une réelle amélioration de la dénutrition qui atteint la quasi-totalité des patients infectés par le VIH.

Stimulation de la prise alimentaire

Il n'existe actuellement aucune molécule ayant une AMM comme stimulant de l'appétit. Cette stimulation pourrait être effectuée par

- blocage des voies sérotoninergiques au niveau du système nerveux central;
- action sur les récepteurs des opiacés endogènes récepteurs μ des endorphines, enképhalines, cannabinoïdes. Le système des opiacés endogènes est en effet impliqué dans la régulation physiologique de la prise alimentaire chez le sujet normal. Cependant, agir sur les récepteurs des opiacés endogènes nécessiterait de stimuler ces récepteurs, ce qui pose le problème de l'administration d'agonistes opiacés ou opioïdes;
- des antagonistes des neuropeptides digestifs à effet satiétogène comme le neuropeptide Y, enképhalines, neurotensine, cholécystokinines...
- la modulation d'autres voies pharmacologiques dopamine, amphétamines...

Le rat, gourmand et omnivore est un très bon modèle animal pour étudier l'effet de ces différentes pistes sur la prise alimentaire.

Action sur les troubles digestifs

L'infection par le VIH s'accompagne de retards de la vidange gastrique qui conduisent à des phénomènes de satiété d'une durée anormale.

Les mécanismes physiopathologiques de la diarrhée chronique de l'infection par le VIH, accompagnée de phénomènes sécrétoires et d'une augmentation de la motricité intestinale, sont encore très mal connus. Il semble que le rôle de la diarrhée dans la dénutrition est plus lié à des modifications du comportement alimentaire en rapport avec ce syndrome diarrhéique qu'à l'importance de la malabsorption.

Toutefois, l'amélioration de l'absorption intestinale est un axe de recherche car une malabsorption amène une dégradation de l'état nutritionnel. L'amélioration passe par des diètes semi-élémentaires à base de petits peptides, de certains types de lipides (triglycérides à chaîne moyenne), de certains types de substrats comme la glutamine et l'arginine.

Ces voies de recherche ne sont pas spécifiques du sida. On constate au niveau des malades un grand manque d'appétence globale et un phénomène de nausée à la seule vue de la quantité de gélules à prendre.

Action sur le métabolisme

La cause de l'augmentation du turnover protéique est inconnue. Des recherches sur cet hypermétabolisme sont menées actuellement, avec le soutien de l'ANRS.

Il apparaît important de limiter le catabolisme protéique au niveau musculaire, en agissant sur la voie lysosomiale et sur le taux de différentes cytokines - tumor necrosis factor, interleukines 1 et 6... Il existe d'étroites relations entre la dénutrition et les phénomènes immunologiques, mais la question du niveau d'intervention reste ouverte et l'absence de modèle animal complique la situation.

Sur le plan qualitatif, les besoins biologiques en acides aminés importants à apporter au patient infecté par le VIH doivent être déterminés il serait important de conduire des travaux sur les acides aminés essentiels - glutamine, arginine, taurine... - au cours de l'infection par le VIH.

La perte de poids observée au cours de pathologies telles que le cancer, les infections virales, l'insuffisance rénale chronique ou la cirrhose porte essentiellement sur la masse protéique musculaire. Des travaux ont été menés sur des traitements visant à limiter le catabolisme protéique une cible intervenant dans les processus pathologiques qui induisent chez l'animal un excès de catabolisme protéique au niveau musculaire a été identifiée. Cette cible est un système enzymatique extra-lysosomal,

le protéasome. Des peptides inhibiteurs des protéasomes, capables de limiter, voire de bloquer le catabolisme accru que l'on observe lors de diverses situations pathologiques, sont en cours de recherche. Par ailleurs, ce système protéasome semble important dans la formation du facteur de transcription NFκs, qui ensuite agit au niveau nucléaire.

Dans les cellules eucaryotes, la dégradation des protéines s'effectue par plusieurs systèmes protéolytiques servant différentes fonctions:

- les protéases acides du système lysosomal : elles dégradent les protéines ayant subi une endocytose et les protéines membranaires, et contribuent à la dégradation de certaines protéines cytosoliques;
- les protéases dépendantes du calcium (calpaïnes) elles sont activées par les traitements qui augmentent le taux de calcium intracellulaire et qui jouent un rôle important dans la dystrophie ou les traumatismes musculaires;
- un système n impliquant ni les lysosomes, ni le calcium et l'ATP;
- le système multienzymatique ubiquitine/protéasome, dépendant de l'ATR

Ce dernier système est constitué par un complexe enzymatique qui utilise l'ATP et un cofacteur de nature peptidique appelé l'ubiquitine (Hershko et Ciechanover, 1992). Les protéines qui doivent subir une dégradation se lient de façon covalente aux chaînes d'ubiquitine qui servent de signal pour le complexe " protéasome " ou " protéinase multicatalytique " [26S (1 500 kDa)]. L'activité protéolytique de ce système multienzymatique est portée par la fraction 20 S (600 kDa) qui contient 12 à 15 sous-unités (Goldberg, 1992) (figure 20-1).

Des études ont récemment montré que cette voie de dégradation des protéines, qui concernent normalement les protéines anormales ou à vie courte, pourrait jouer un rôle important dans certains états pathologiques (figure 20-1). Cette voie serait activée dans les conditions de jeûne (Medina et coll., 1991), dans le cas d'administration élevée de glucocorticoïdes (Wing et Goldberg, 1993), dans l'atrophie musculaire par dénervation (Medina et coll., 1991), dans le choc endotoxique et dans certaines cachexies du cancer.

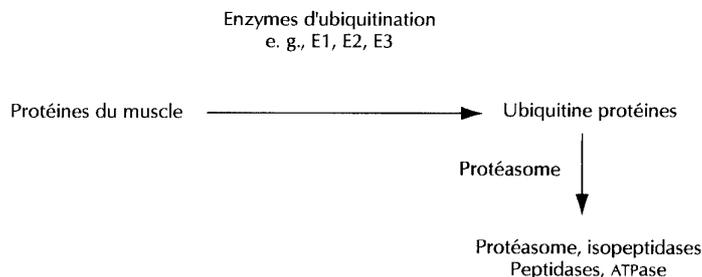


Figure 20-1 – Le complexe multicatalytique protéasome

On a pu montrer qu'il y avait une augmentation de l'expression des gènes codant pour l'ubiquitine et les sous-unités du complexe protéasome. Dans le cas du jeûne et de l'atrophie par dénervation, le contenu total en ARN messager diminue, alors que le taux en ARN messager du gène de l'ubiquitine est augmenté (Medina et coll., 1991). Parallèlement, on note une augmentation de l'ubiquitination des protéines myofibrillaires. L'activité protéolytique et le contenu en ARN messager de l'ubiquitine retournent à la normale quand les animaux à jeun sont à nouveau nourris.

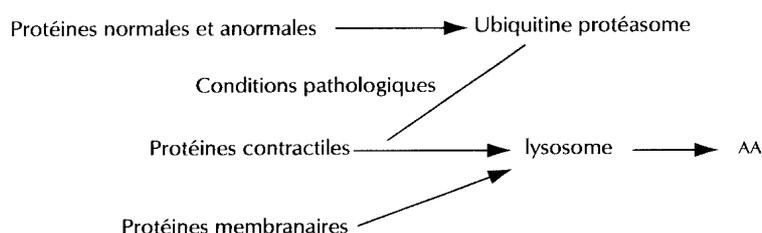


Figure 20-2 - Conditions pathologiques

Le complexe protéolytique ubiquitine/protéasome est également impliqué dans le fonctionnement du système immunitaire. La présentation des protéines intracellulaires au système immunitaire nécessite leur dégradation en petits peptides qui s'associent ensuite avec les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I. La production de ces peptides implique les fractions 20 S et 26 S des protéasomes qui contiennent des sites préférentiels pour le clivage de la fonction carboxylique des résidus hydrophobes, basiques ou acides. L'interféron γ induit l'apparition d'une activité peptidasique du protéasome qui aboutit à la production de peptides qui favorisent la présentation antigénique (Gaczynska et coll., 1993).

Le complexe ubiquitine/protéasome intervient également dans la formation du facteur de transcription NF κ B produit par les cytokines ou les virus. Les précurseurs p105p65 et p50p65 subissent une " ubiquitination " suivie d'une protéolyse par les protéasomes en p50p65. On a pu montrer qu'un homogénat cytosolique de cellules cancéreuses HeLa transformait p105 en présence d'ATP et de Mg $^{2+}$, alors qu'un extrait de cellules normales, dépourvu d'activité protéasome, n'est pas actif. De même, les inhibiteurs spécifiques de protéasomes bloquent ce processus *in vitro* et *in vivo*.

En conclusion, l'ensemble de ces résultats indique un potentiel thérapeutique pour les inhibiteurs spécifiques du protéasome dans la perte de masse musculaire associée à l'infection par le VIH et au cancer, mais aussi dans l'insuffisance rénale chronique et les maladies neuromusculaires. Par ailleurs, l'implication de cette enzyme dans l'activation du système immunitaire suggère un intérêt des inhibiteurs dans le traitement des réjections de greffes et des maladies auto-immunes.

Correction de la perte de masse maigre

C'est là un objectif essentiel; les traitements disponibles pour augmenter la masse maigre concernent les progestatifs, qui augmentent la prise alimentaire et améliorant le confort des malades, mais n'ont que peu d'effet sur la masse maigre et les anabolisants, parmi lesquels les androgènes et l'hormone de croissance qui semble le traitement le plus prometteur, même si la molécule est encore coûteuse. Un essai est prévu pour le printemps 1996.

Supplémentation par voie orale et parentérale

L'acceptabilité des suppléments diététiques est très faible et il est urgent d'améliorer leurs propriétés organoleptiques. On ignore encore quelles protéines devraient être intégrées à ces produits. Les effets réels des diètes semi-élémentaires sont peu étudiés et il existe peu de produits sur le marché.

L'adjonction d'anti-oxydants pourrait permettre d'agir sur l'hypermétabolisme, voire sur l'apoptose cellulaire, bien que rien ne soit aujourd'hui réellement démontré. La supplémentation en acides gras de la série n-3 paraît un point important, car ils entrent dans la composition des membranes cellulaires.

Certaines vitamines comme la vitamine C, la vitamine PP, la vitamine E et certains oligo-éléments comme le zinc, le fer et le sélénium constituent des apports parfois utiles pour les malades infectés par le VIH. Il faut cependant être prudent. Dans le cadre d'une étude effectuée sur 281 sujets atteints par le VIH suivis pendant 7 ans, le risque relatif de passage au stade de sida a été étudié les patients consommant plus de 700 mg/j de vitamine C ont un risque relatif de 0,55; pour ceux consommant plus de 5 mg/j de vitamine B1, ce risque relatif s'élève à 0,66. Le bénéfice pour la vitamine A s'observe pour des consommations situées entre 9 et 20 UI/j. 169

La supplémentation en zinc, au-delà de 15 mg/j, entraîne un accroissement de l'immunodépression (Tang et coll., 1993).

La nutrition parentérale impose de lourdes contraintes mais elle peut être efficace (Melchior et coll., 1995). De plus, elle pose un grave problème puisqu'elle fait courir aux patients des risques infectieux liés à l'utilisation de la voie veineuse centrale. La diminution de l'osmolarité par la mise au point de di- ou tri-peptides devrait autoriser la perfusion des veines périphériques. L'association à l'hormone de croissance permettrait de diminuer le volume des perfusions.

Il semble prioritaire d'orienter la recherche vers une stimulation pharmacologique de la prise alimentaire, d'analyser les besoins protéiques spécifiques dus à l'infection par le VIH et de rechercher des traitements visant à limiter le catabolisme protéique.

BIBLIOGRAPHIE

BAUM M, CASSETTI E, BONVEHI P, SHOR POSNER G, LU Y, SAUBERLICH H. Inadequate dietary intake and altered nutrition status in early HIV-1 infection. *Nutrition* 1994, **10**: 16-20

CHLEBOWSKI RT, BEALL G, LILLINGTON L, RICHARDS EW, ABBRUZZESE BC, MCCAMISH MA, COPE FO. Nutritional intervention in the course of HIV disease. *Nutrition* 1995, **11**: 250-254

DYNER TS, LANG W, GEAGA J, GOLUB A, STITES D, WINGER E, GALMARINI M, MASTERSON J, JACOBSON MA. An open-label dose-escalation trial of oral dehydroepiandrosterone tolerance and pharmacokinetics in patients with HIV disease. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993, **6**: 459-465

FENTEANY G, STANDAERT RF, LANE WS, CHOI S, COREY EJ, SCHREIBER SL. Inhibition of proteasome activities and subunit-specific amino-terminal threonine modification by lactacystin. *Science* 1995, **268**: 726-731

GACZYNSKA M, ROCK KL, GOLDBERG AL G. Interferon and expression of MHC genes regulate peptide hydrolysis by proteasomes. *Nature* 1993, **365**: 264-267

GOLBERG AL. Functions of the proteasome: the lysis at the end of the tunnel *Science* 1995, **268**: 522-523

GOLBERG AL. The mechanism and functions of ATP-dependent proteases in bacterial and animal cells. *Eur J Biochem* 1992, **203**: 9-23

HERSHKO A, CIECHANOVER. The ubiquitine system for protein degradation *Ann Rev biochem* 1992, **61**: 761-807

KRENTZ AJ, KOSTER FT, CRIST DM, FINN K, JOHNSON LZ, BOYLE PJ, SCHADE DS. Anthropometric, metabolic, and immunological effects of recombinant human growth hormone in AIDS and AIDS-related complex. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993, **6**: 245-251

MACALLAN DC, MCNURLAN MA, MILNE E, CALDER AG, GARLICK PJ, GRIFFIN GE. Whole-body protein turnover from leucine kinetics and the response to nutrition in human immunodeficiency virus infection. *Am J Clin Nutr* 1995, **61**: 818-826

MALONE M, HOWARD L. Long-term hyperalimantation. *Curr Opin Gastroenterol* 1994, **10**: 227-234

MEDINA R, WING SS, HAAS A, GOLDBERG AL. Activation of the ubiquitine-ATP-dependent proteolytic system in skeletal muscle during denervation atrophy. *Biomed Biochim Acta* 1991, **50**: 347-353

MELCHIOR JC, GELAS P, CHASTANG C, CARBONNEL F, ZAZZO JF, BOUWER A, COSES V, BOULITEAU P, MESSING B. Efficacy of two month parenteral nutrition in AIDS patients: a controlled randomized prospective trial AIDS 1996, sous presse

MERRILL A. Home care of malnourished AIDS client. *Home Health Nurse* 1994, **12**: 39-42

MERRILL A. Nutrition interventions for the HIV positive client. *Home Health Nurse* 1994, **12**: 35-38

MULLIGAN K, GRUNFELD C, HELLERSTEIN MK, NEESE RA, SCHAMBELAN M. Anabolic effects of recombinant human growth hormone in patients with wasting associated with human immunodeficiency virus infection. *J Clin Endocrinol Metab* 1993, **77**: 956-962

PARISIEN C, GELINAS MD, COSSETTE M. Comparison of anthropometric measures of men with HIV: asymptomatic, symptomatic, and AIDS. *J Am Diet Assoc* 1993, **93**: 1404-1408

PERMAN JA. Nutritional considerations and management of the child with human immunodeficiency virus infection. *Nutrition* 1995, **11**: 121-128

PICHARD C. AIDS and nutrition: Weight loss prevention should begin during seropositivity. *Cah Nutr Diet* 1994, **29**: 117-121

RABENEK L, RISSER JMH, CRANE MM, MC CABE BK, WORSLEY JB. A comparison of anthropometry and bioelectrical impedance in the estimation of composition in HIV-infected individuals. *Nutr Res* 1993, **13**: 275-285

SEEMULLER E, LUPAS A, STOCK D, LOWE J, HUBER R, BAUMEISTER W. Proteasome from thermoplasma acidophilum: a threonine protease. *Science* 1995, **268**: 579-582

STEVEN A, LIEBERMAN SA, BUTTERFIELD GE, HARRISON D, HOFFMANN AR. Anabolic effects of recombinant insulin-like growth factor-I in cachectic patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol metab* 1994, **78**: 404-410

TANG AM, GRAHAM NM, KIRBY AJ, MCCALL LD, WILLETT WC, SAAH AJ. Dietary micro-nutrient intake and risk of progression to acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infected homosexual men. *Am J Epidemiol* 1994, **138**: 937-951

WEINROTH SE, PARENTI DM, SIMON GL. Wasting syndrome in AIDS: pathophysiologic mechanisms and therapeutic approaches. *Infectious Agents and Disease* 1995, **4**: 7694

WING SS, GOLDBERG AL. Glucocorticoids activate the ATP-ubiquitine-dependent proteolytic system in skeletal muscle during fasting. *Am J Physiol* 1993, **264**: E668-E676