

## Les lipodystrophies chez les patients infectés par le VIH

K. Durand-Gonzalez\*, J. Salomon\*\*, P. de Truchis\*\*, J.C. Melchior\*\*

**D**epuis l'utilisation des inhibiteurs des protéases et des associations d'antiviraux en trithérapie, le pronostic des patients infectés par le VIH s'est considérablement amélioré. Parallèlement sont apparues des anomalies de la répartition des graisses appelées lipodystrophies. Ces dernières sont souvent accompagnées de troubles métaboliques à type de dyslipidémie et/ou d'une insulino-résistance.

### Rappels virologiques

Le VIH est un rétrovirus. Il infecte les lymphocytes T de type CD4 et les cellules présentatrices d'antigènes et touche ainsi le système immunitaire. L'entrée du virus dans la cellule s'effectue grâce à une reconnaissance spécifique et forte entre la glycoprotéine externe du VIH, la SU gp 120, et le récepteur de haute affinité de la cellule CD4. Cette interaction induit un changement conformationnel de la SU gp 120, qui permet la reconnaissance des régions particulières de cette protéine (notamment le domaine V3) par d'autres protéines de surface cellulaires appelées corécepteurs (CCR5 et CXCR4). Après fusion entre l'enveloppe virale et la membrane de la cellule, l'ARN viral et des enzymes sont libérés dans le cytoplasme de la cellule infectée.

Le mode de réplication du VIH passe par une étape de rétrotranscription de son matériel génétique (constitué de deux molécules d'ARN identiques) en ADN. Cette étape est possible grâce à une enzyme présente dans le virus : la transcriptase inverse ou *reverse transcriptase*. Une autre enzyme, l'intégrase, permet l'intégration de l'ADN viral dans l'ADN cellulaire, puis l'ADN proviral est transcrit. Les ARN messagers viraux sont alors traduits en protéines virales (protéines régulatrices : répression ou activation de la réplication ; protéines de structure : enveloppe virale, protéine de la matrice, enzymes). Ces protéines sont synthétisées sous forme de polyprotéines qui sont clivées par la troisième protéine virale, la protéase (figure 1).

\* CHI Poissy-Saint-Germain-En-Laye, service de diabétologie-endocrinologie, Saint-Germain-en-Laye.

\*\* CHU R. Poincaré, service des maladies infectieuses-nutrition clinique, Garches.

Les acteurs principaux de ces différentes étapes constituent des cibles thérapeutiques intéressantes. Les antiviraux ayant eu à ce jour un développement clinique sont les inhibiteurs nucléosidiques de la *reverse transcriptase* (INRT), les inhibiteurs non nucléosidiques de la *reverse transcriptase* (INNRT) et les inhibiteurs de la protéase (PI) (tableau 1).

Jusqu'en 1996, les seuls traitements antiviraux disponibles étaient les INRT, que l'on commençait alors à associer en bithérapie. On considérait à cette époque qu'une bithérapie pouvait avoir une efficacité virologique pendant un an. La durée médiane de survie d'un malade ayant un sida déclaré était de l'ordre de 18 mois, et l'évolution vers le sida des patients asymptomatiques paraissait inéluctable. L'arrivée des PI a bouleversé cet état de fait : associés aux INRT dans les désormais classiques trithérapies, ces molécules ont apporté une efficacité antivirale incontestable, puisqu'elles ont rendu possible, chez la plupart des patients, un arrêt apparemment complet de la réplication virale. La mesure de la charge virale est le meilleur marqueur pour évaluer l'efficacité du traitement ; l'objectif est de l'abaisser au-dessous de 50 copies par ml (limite présente de détection des kits commerciaux couramment utilisés). Actuellement, le choix se porte sur le traitement antiviral le plus puissant possible. Les asso-

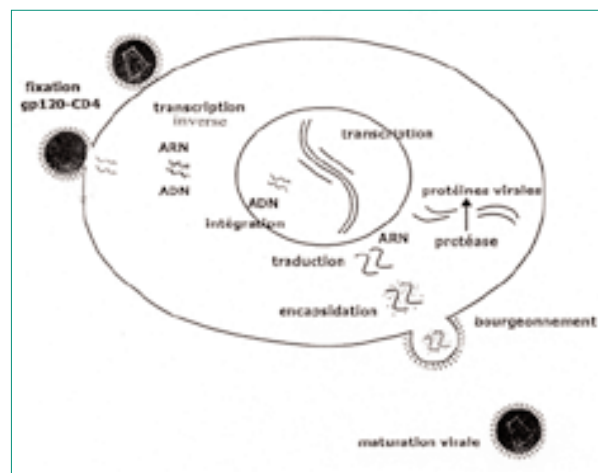


Figure 1. Cycle de réplication du VIH.

**Tableau I. Médicaments antiviraux disponibles en France.**

DCI	Spécialité
<b>Inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase</b>	
Didanosine (ddl)	Videx®
Lamivudine (3TC)	Épivir®
Stavudine (d4T)	Zérit®
Zalcitabine (ddC)	Hivid®
Zidovudine (ZDV)	Rétrovir®
Abacavir	Ziagen®
Zidovudine + lamivudine	Combivir®
Abacavir + zidovudine + lamivudine	Trizivir®
Ténofovir	Viread®
<b>Inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase</b>	
Delavirdine	Rescriptor®
Névirapine	Viramune®
Efavirenz	Sustiva®
<b>Inhibiteurs de protéase</b>	
Indinavir	Crixivan®
Nelfinavir	Viracept®
Ritonavir	Norvir®
Saquinavir	Invirase®
Lopinavir	Kaletra®
Lopinavir + ritonavir	Aluviran®
Amprénavir	Agénérase®
Atazanavir	Zrivada®

ciations les plus puissantes comportent trois antiviraux comprenant deux INRT à un PI, un INNRT ou un troisième inhibiteur nucléosidique, voire trois INRT (Trizivir®).

Depuis 1997, leur utilisation progressive dans les pays développés a entraîné une diminution concomitante des différentes pathologies liées à l'immunodéficience. Les infections opportunistes ont diminué de 70 % (voire 90 % pour la cryptosporidiose) (1). L'amélioration incontestable de l'espérance de vie a fait émerger de nouvelles patho-

logies chez ces patients traités, dont la plus spectaculaire a été le syndrome "lipodystrophique" ainsi dénommé par analogie avec les lipodystrophies précédemment décrites dans la littérature médicale (figure 2) (1).

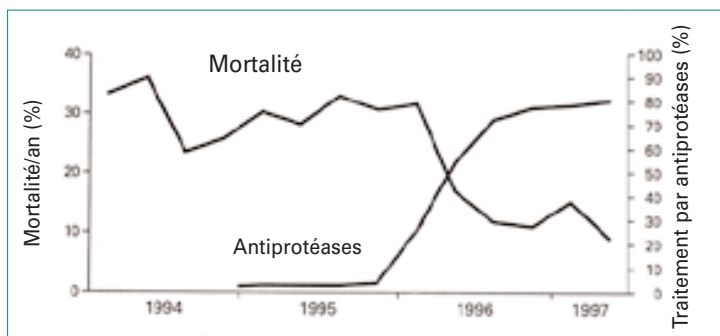
## Formes cliniques des lipodystrophies

Les syndromes lipodystrophiques regroupent des affections rares, localisées ou généralisées, d'origine génétique, telles la lipoatrophie généralisée (rencontrée dans le diabète lipoatrophique congénital) et la lipodystrophie partielle familiale de Dunningan (liée à mutation du gène de laminine A/C). Certaines formes sont acquises dans un contexte infectieux ou auto-immun. Ces formes sont caractérisées par une fonte diffuse du tissu adipeux associée à une insulino-résistance responsable d'un diabète et d'une hypertriglycéridémie.

Des syndromes lipodystrophiques acquis sont apparus chez les patients infectés par le VIH et traités par des associations d'antiviraux.

Une des premières descriptions d'anomalies de la répartition des graisses chez les patients infectés par le VIH a été faite en 1998 par Lo et al. (2). Des formes avec hypertrophie (lipohypertrophies) et/ou atrophie (lipoatrophies) du tissu adipeux ont été décrites. Dans les formes hypertrophiques, on peut observer une accumulation de graisse au niveau du cou, de l'abdomen et de la poitrine chez des patients atteints par le VIH (3-6). L'accumulation de graisse au niveau de la région cervico-dorsale réalise la classique "bosse de bison". L'excès de dépôt adipeux abdominal peut être sous-cutané et/ou périviscéral. Un comblement des creux sus-claviculaires et des lipomes peuvent également être observés.

Des formes, avec disparition plus ou moins complète du tissu adipeux sous-cutané au niveau de la face, des bras, des jambes et des fesses, sont décrites chez les patients infectés par le VIH (3, 7, 8). Le visage des patients atteints prend un aspect caractéristique avec atrophie des boules de Bichat, d'où un creusement au niveau des pommettes, des tempes et des orbites. Ce type d'anomalie est très spécifique, donnant un aspect émacié, reconnaissable, et a donc des conséquences psychosociales. Au niveau des membres, la disparition du pannicule adipeux laisse saillantes les veines ; les muscles sont trop visibles, l'aspect est pseudo-athlétique. La veinomégalie est fréquente, mais elle semble bien n'être le fait que d'une visibilité accrue des veines sous-cutanées par fonte du tissu adipeux. La première plainte des patients est la fonte de la masse grasseuse au niveau des fesses. L'ensemble du tableau de lipoatrophie donne un aspect de vieillissement prématuré. Il n'y a pas de fonte musculaire et la force musculaire est conservée, contrairement à ce qui est observé en cas de dénutrition ou de *wasting syndrome*.



**Figure 2.** Relation entre la mortalité et l'utilisation d'antiviraux en association (comprenant au moins un inhibiteur de la protéase) chez les patients infectés par le VIH ayant moins de 100 CD4/mm<sup>3</sup> (d'après [1]).

Les formes atrophiques et hypertrophiques s'associent soit successivement, soit de façon concomitante. Les patients atteints de cette forme mixte ont un visage émacié, des membres graciles contrastant avec un abdomen volumineux, une bosse de bison et une adipomastie. Le retentissement psychologique est majeur, avec risque de stigmatisation en raison du caractère spécifique de cette association de symptômes.

## Épidémiologie

La prévalence du syndrome lipodystrophique varie entre 2 et 84 % selon les séries (*tableau II*), car il n'existe pas de définition consensuelle (3, 4, 6-8). Carr et al. ont estimé que ce syndrome touchait 64 % des patients infectés par le VIH et traités par PI (7). Un suivi plus prolongé des patients a permis de montrer que ce syndrome pouvait

toucher jusqu'à 84 % des sujets (7, 8). Beaucoup d'études plaident en faveur de la responsabilité des antiprotéases dans la genèse des lipodystrophies (*tableau II*). Cependant, celles-ci peuvent également se rencontrer chez les patients ne recevant pas de PI (10).

Parmi les facteurs associés aux lipodystrophies ont été identifiés l'âge, l'adiposité préalable, la durée du traitement, l'ancienneté de l'infection, l'importance initiale du taux des triglycérides ou du niveau d'insulinorésistance et la durée du traitement antiviral. Une remontée rapide et ample du taux de CD4, la restauration immunitaire, une charge virale (avant traitement) supérieure à 10 000 copies/ml et une durée de traitement par antiviraux supérieure à 1 000 jours sont des facteurs de risque de lipodystrophie (11).

L'étude de la répartition des graisses est difficile à apprécier cliniquement. Ainsi, la régression du tissu adipeux chez les patients en surpoids ou obèses n'est pas souvent reconnue comme un élément pathologique, ne constituant

**Tableau II.** Prévalence des anomalies de la répartition des graisses chez les patients infectés par le VIH (d'après [9]).

P : LD constatée par le patient ; M : LD diagnostiquée par le médecin ; R : revue de la littérature ; DEXA : absorptiométrie biphotonique.

	Références	Prévalence estimée des LD chez les patients traités par PI (%)	Prévalence estimée des LD chez les patients non traités par PI (%)	Méthode d'investigation
<b>Bosse de bison</b>	Sutinen et al., 1999	2	0	P + M
	Dong et al., 1999	3	–	P + M
<b>Augmentation de la taille des seins</b>	Reboli et al., 1998	5	0	P
	Boix et al., 1998	1	–	P + R
	Reboli et al., 1998	6	0	P
	Dong et al., 1999	13	–	P + M
<b>Augmentation de la circonférence abdominale</b>	Sutinen et al., 1999	37	31	P
	Boix et al., 1998	1	–	P + R
	Rosenberg et al., 1998	7	–	M
	Dong et al., 1999	16	–	P + M
<b>Atrophie faciale</b>	Reboli et al., 1998	21	0	P
	Sutinen et al., 1999	56	41	P
	Boix et al., 1998	1	–	P + R
	Reboli et al., 1998	3	0	P
	Viraben et al., 1998	22	–	R + M
<b>Atrophie des membres</b>	Wong et al., 1998	24	–	P
	Dong et al., 1999	8	–	P
	Reboli et al., 1998	11	0	P
	Viraben et al., 1998	13	–	R + M
<b>Syndromes mixtes (atrophie et hypertrophie)</b>	Boix et al., 1998	2	–	P + R
	Shaw et al., 1998	13	–	M
	Dong et al., 1999	18	–	P + M
	Bonjoch et al., 1998	18	0	P
	Veny et al., 1998	22	–	M
	Reboli et al., 1998	24	0	P
	Viraben et al., 1998	25	–	R
	Carr et al., 1998	64	3	P + M
	Gervasoni et al., 1999	11	–	P + M + DEXA
	Carr et al., 1999	84	4	P + M

pas un inconvénient majeur. En outre, Brambilla et al. ont mis en évidence des modifications de la répartition des graisses chez des enfants en l'absence de signes cliniques de lipodystrophie lors de la réalisation d'absorptiométries biphotoniques (12). Se pose donc la question de l'évaluation de la dystrophie adipocytaire. Celle-ci peut être soit subjective (identifiée par le patient et/ou le médecin), soit objective (absorptiométrie biphotonique, scanner ou IRM). L'impédancemétrie ne permet pas d'apprécier correctement la répartition des graisses mais renseigne uniquement sur la masse adipeuse globale. Devant la difficulté diagnostique de ce syndrome, certains auteurs ont mis au point des scores permettant d'affirmer ou d'infirmer la présence d'un syndrome lipodystrophique ; ces scores prennent en compte : le sexe, l'âge, le rapport taille/hanche, le HDL-cholestérol, l'absorptiométrie biphotonique et le rapport de la surface graisseuse périviscérale sur la surface adipeuse totale mesurées sur une coupe d'IRM réalisée au niveau de la quatrième vertèbre lombaire (13).

## Anomalies biologiques

Le syndrome lipodystrophique chez les patients infectés par le VIH est défini par l'association des anomalies cliniques décrites ci-dessus (fonte et/ou accumulation de tissu adipeux) mais également d'anomalies de la glyco-régulation et du métabolisme lipidique, en l'absence de pathologie opportuniste évolutive et de traitement hormonal et/ou corticoïde (7).

Des anomalies du métabolisme lipidique (**tableau III**) ont été décrites dès le début de l'épidémie par le VIH,

**Tableau III. Anomalies métaboliques chez les patients infectés par le VIH (d'après [9]).**

### Anomalies métaboliques liées à l'infection par le VIH

- Diminution du HDL-cholestérol (chez l'homme)
- Diminution du LDL-cholestérol (chez l'homme)
- Augmentation des triglycérides (au stade sida)
- Glycémies normales ou diminuées
- Rapport entre la glycémie et l'insulinémie normal ou diminué (chez l'homme)
- Augmentation des taux d'insuline (chez la femme)

### Anomalies métaboliques observées chez les patients traités par antiprotéases

- Augmentation des triglycérides
- Augmentation du cholestérol total
- Augmentation du HDL-cholestérol (chez la femme)
- Augmentation du LDL-cholestérol
- Glycémies normales ou augmentées
- Augmentation des taux d'insuline et du peptide C
- Rapport entre la glycémie et l'insulinémie augmentée
- Insulinorésistance

mais ces dyslipidémies ne retenaient alors pas l'attention du fait du pronostic effroyable de l'affection virale. Cependant, depuis l'utilisation des trithérapies, les anomalies lipidiques sont devenues une préoccupation majeure des thérapeutes en raison de l'allongement de la durée de vie de ces patients.

Indépendamment de tous les traitements, le HDL-cholestérol diminue de façon précoce chez les patients séropositifs asymptomatiques et malades (14). La baisse du LDL-cholestérol n'est observée que dans les formes avec dénutrition ; une corrélation entre la concentration de LDL-cholestérol et celle de l'albumine a d'ailleurs été mise en évidence (15). Il existe également des altérations qualitatives des LDL (prépondérance des LDL de petite taille) associées à un surcroît de risque cardiovasculaire. Ce phénomène annule une partie du bénéfice potentiel lié à la diminution du LDL-cholestérol (16). Le taux de triglycérides augmente considérablement chez de nombreux patients au stade sida et dépasse souvent 2 mmol/l (17). L'hypertriglycéridémie est beaucoup plus fréquemment observée pendant et au décours des infections opportunistes (15). Cette élévation des triglycérides est liée à une augmentation de la synthèse des VLDL et à une diminution de la clairance des particules riches en triglycérides (14). L'hypertriglycéridémie ne peut pas s'expliquer par la perte pondérale, car il n'a pas été mis en évidence de corrélation entre l'amaigrissement au cours de l'infection par le VIH et cette hyperlipidémie (18). D'autres auteurs ont démontré que l'inflation du taux des triglycérides est liée à l'augmentation de celui d'interféron  $\alpha$ , produit par la cellule infectée par le virus (14). Ainsi l'interféron  $\alpha$  apparaît comme un médiateur essentiel de l'hypertriglycéridémie en agissant à la fois sur la synthèse et l'épuration des VLDL (19).

En sus des modifications habituelles observées au cours de l'infection à VIH, une dyslipoprotéïnémie est communément associée aux lipodystrophies. Elle présente les principales caractéristiques de celle observée lors du syndrome d'insulinorésistance : il existe une hypertriglycéridémie, une diminution du HDL-cholestérol (surtout aux dépens des HDL de grande taille, qui sont effondrées) et une diminution de la taille des LDL.

Les antiprotéases, notamment le ritonavir, peuvent entraîner des hypertriglycéridémies majeures avec risque de pancréatite aiguë lors des poussées aiguës (20).

L'hypercholestérolémie est moins fréquemment observée que l'hypertriglycéridémie ; cependant, certains malades ont une augmentation importante du LDL-cholestérol dans le cadre d'hyperlipidémies mixtes (16). Chez le volontaire séronégatif pour le VIH, le ritonavir augmente le cholestérol total de 24 % et les triglycérides de 137 % deux semaines après le début du traitement (21). Plusieurs études ont mis en évidence une morbidité coronarienne élevée et précoce chez les sujets infectés par le VIH, traités par antiprotéases et présentant des anomalies du bilan lipidique (22).

Avant l'ère des traitements par les antiprotéases, les patients atteints par le VIH avaient des glycémies normales ou basses sans insulino-résistance. Depuis 1990, beaucoup d'études ont signalé des troubles de la glyco-régulation chez les patients infectés par le VIH traités par des associations d'antiviraux (9). La prévalence exacte du diabète, de l'intolérance au glucose, de l'insulino-résistance n'est pas connue. La glycémie à jeun des patients traités par PI est légèrement plus élevée que chez les sujets sans PI (7).

Les patients traités par antiprotéases ont plus fréquemment une insulino-résistance (définie par une augmentation du rapport glycémie sur insulémie à jeun) que ceux ne bénéficiant pas de ce type de traitement (7). Selon les études, l'incidence du diabète varie entre 1 et 11 %, et l'intolérance au glucose serait retrouvée chez 16 % des patients traités par PI (8). Une étude comparant 75 femmes infectées par le VIH à 30 témoins a mis en évidence une insulémie significativement plus élevée chez les femmes VIH, indépendamment de l'utilisation des PI (23). Néanmoins, beaucoup d'études plaident pour la responsabilité des PI dans l'insulino-résistance que présentent les patients VIH (24). Murata a même démontré que les PI bloquent le transport du glucose par le transporteur Glut 4 (25).

Les PI ont donc des effets propres sur le métabolisme glucidolipidique, mais certains affectent en priorité le métabolisme lipidique (en augmentant la synthèse hépatique de VLDL), alors que d'autres PI induisent en priorité une insulino-résistance.

## Physiopathologie

On ne sait, actuellement, si les différentes anomalies clinico-biologiques correspondent à un syndrome unique (qui aurait une seule explication physiopathologique) ou multiple. À ce jour, plusieurs hypothèses physiopathologiques ont été émises : anomalies du tissu adipeux, cytopathie mitochondriale, responsabilité des traitements antiviraux, rôle de l'infection rétrovirale, dysrégulation auto-immune, facteurs hormonaux, etc.

Nous avons discuté le rôle des PI dans la genèse des lipodystrophies et des troubles du métabolisme glucidolipidique (voir ci-dessus). Une hypothèse logique serait que la résistance à l'insuline découlerait de la différenciation du tissu adipeux. Les PI pourraient perturber l'activité des protéines clés de la différenciation adipocytaire. La différenciation du tissu adipeux dépend de plusieurs facteurs transcriptionnels, en particulier ceux de la famille des PPAR (*peroxysome proliferator activated receptor*), des C/EBP (*CCAAT enhancer binding protein*) et des SREBPs (*sterol regulatory element binding proteins*). Au niveau du tissu adipeux, c'est le PPAR  $\gamma$  qui est impliqué dans la différenciation des préadipocytes et

l'expression des gènes caractéristiques de l'adipocyte différencié. Les ligands endogènes des PPAR sont certains acides gras et prostaglandines. Le PPAR  $\gamma$  se fixe, sous la forme d'un hétérodimère avec le récepteur de l'acide 9-cis rétinolique (RXR), à un élément de réponse appelé le PPRE (*peroxysome proliferator response element*). Ces éléments PPRE ont été retrouvés dans les promoteurs de plusieurs gènes induits dans la différenciation adipocytaire. On sait que des agonistes des PPAR  $\gamma$ , comme les thiazolidinediones, induisent in vitro la différenciation adipocytaire et améliorent la sensibilité à l'insuline de la cellule adipeuse. Les PI seraient impliqués dans la survenue des lipodystrophies en se liant à et en inhibant l'activité des protéines humaines impliquées dans le métabolisme des lipides et notamment la *LDL related protein* (LRP), le cytochrome P450 et la *cytoplasmic retinoic acid binding protein* de type 1 (CRABP1) (26).

La LRP est une protéine exprimée dans le foie, où elle joue le rôle de récepteur de chylomicrons, et au niveau vasculaire, où elle interagit avec la lipoprotéine-lipase (26). Un défaut d'activité de la LRP contribuerait à l'hypertriglycéridémie par diminution de la clairance hépatique des remnants des lipoprotéines. De plus, il serait responsable de l'induction d'une insulino-résistance par compétition avec les voies d'oxydation des acides gras et du glucose au niveau du muscle squelettique (26).

Les PI sont des inhibiteurs potentiels du cytochrome P450 (seule enzyme connue pour convertir l'acide rétinolique en son dérivé CIS-9). Les troubles métaboliques pourraient être proportionnels au degré d'inhibition de ce cytochrome (26).

L'inhibition de la CRABP1 altérerait le métabolisme de l'acide cis-rétinolique et ainsi son effet coopératif avec les PPAR  $\gamma$  ; elle provoquerait une diminution du stockage des triglycérides et un relargage de lipides dans la circulation (26).

Plus récemment, d'autres auteurs ont mis en évidence une inhibition de la différenciation adipocytaire à un stade plus précoce par l'indinavir, impliquant le SREBP-1 (un autre facteur de transcription que les PPAR  $\gamma$ ) (27).

Madge a également décrit des lipoatrophies et/ou des hypertrophies adipeuses chez des patients ne recevant pas de PI (10). Des études de substitution des PI par des INNRT n'ont pas permis de mettre en évidence d'amélioration de la répartition des graisses 6 à 12 mois après l'arrêt des PI (28). Les INNRT pourraient également être responsables d'anomalies de la répartition des graisses (29). Au sein même de cette famille d'antiviraux, certaines molécules semblent plus impliquées que d'autres. En effet, dans l'étude LIPOCO, les patients traités par la stavudine ont une masse grasseuse plus faible que ceux traités par la zidovudine (30). Les patients chez qui la stavudine a été remplacée pour l'abacavir ont une amélioration de leur répartition des graisses (vue sur les coupes de scanner), suggérant que la stavudine donnerait plutôt des formes atrophiques (mais il n'y avait pas de groupe

contrôle) (29). Dans les publications les plus récentes, les deux molécules qui exposeraient le plus aux lipodystrophies sont la stavudine et la didanosine (31, 32). Les INRT bloquent la multiplication virale mais peuvent également altérer l'ADN mitochondrial, d'où un déficit énergétique et un excès de production de radicaux libres (aboutissant in fine à l'apoptose dans le tissu atteint). La localisation de l'atteinte tissulaire dépend de l'INRT utilisé. Ainsi, l'AZT induit des myopathies mitochondriales, la ddI donne des pancréatites et, enfin, la ddI, la d4T, la ddC entraînent des neuropathies par ce même mécanisme. Le mécanisme susceptible d'expliquer la lipoatrophie consisterait en un déficit énergétique au niveau des adipocytes périphériques (33). La forme ultime de ces cytopathies mitochondriales est le tableau d'acidose lactique correspondant, lié à un déficit énergétique diffus, avec incapacité du foie à métaboliser les lactates produits massivement en périphérie par les cellules.

Un autre facteur susceptible de moduler l'expression et l'intensité des symptômes serait l'ampleur de la diminution de la charge virale et/ou de la réascension des lymphocytes CD4. Ainsi, les lipodystrophies pourraient être la rançon du succès thérapeutique et seraient d'autant plus intenses et précoces chez les patients ayant un nombre initial de CD4 effondré.

Des effets métaboliques liés à la correction des désordres immunitaires induits par l'infection, voire une intervention directe des effecteurs immunitaires restaurés sous traitement, ont pu être évoqués. Cependant, certains patients présentent des lipodystrophies, alors même que leur charge virale est imparfaitement contrôlée.

La récupération d'un statut immunitaire "normal" pourrait être impliquée dans la genèse des lipodystrophies. En effet, Taskinen a montré que des enfants ayant bénéficié d'une greffe de moelle osseuse ont plus fréquemment une insulino-résistance, une intolérance au glucose, un diabète de type 2, 3 à 18 ans plus tard (34).

Les lipodystrophies pourraient refléter l'évolution, à très bas bruit, de l'infection malgré le traitement. Il est en effet connu que l'infection non ou insuffisamment traitée entraîne la production de cytokines pro-inflammatoires. Christeff et al. ont d'ailleurs démontré que le taux d'interféron  $\alpha$  est plus élevé chez les sujets présentant des lipodystrophies par rapport à ceux dont la répartition des graisses est normale. En outre, chez les patients atteints de lipodystrophie, le taux d'interféron  $\alpha$  est positivement corrélé avec la concentration des lipoprotéines (35). Une autre cytokine de l'inflammation, le récepteur sérique du TNF  $\alpha$ , est significativement plus élevée chez les patients VIH présentant des lipodystrophies par rapport à ceux HIV sans anomalie de répartition des graisses (36).

D'autres auteurs ont démontré que la co-infection chronique par le virus de l'hépatite C est significativement associée au développement d'anomalies de la répartition des graisses et métaboliques chez les patients infectés par le VIH traités par antiviraux (37).

Christeff et al. ont mis en évidence des anomalies hormonales chez des hommes infectés par le VIH recevant des PI, et plus particulièrement une baisse de la déhydroépiandrostérone (DHEA), avec une augmentation du rapport des concentrations cortisol/DHEA, corrélée à l'élévation des taux des fractions lipidiques athérogènes (38). Ces anomalies pourraient expliquer le déséquilibre entre lipogénèse et lipolyse, qui sont toutes deux régulées par les androgènes et le cortisol.

Une diminution de l'amplitude des pulses de GH a été mise en évidence chez les sujets VIH avec des lipodystrophies ; l'augmentation de l'adiposité viscérale est d'ailleurs corrélée à la baisse de GH (39).

## Conséquences des lipodystrophies

Ces modifications de la répartition des graisses ont des répercussions sur la qualité de vie et sont susceptibles d'affecter les choix du patient qui peut demander la substitution de son traitement par un autre, refuser de prendre certains antiviraux et surtout arrêter les traitements. Une telle interruption thérapeutique entraînerait une réascension de la charge virale qui, à terme, risquerait d'augmenter la transmission du virus.

Enfin les anomalies lipidiques, de la glycorégulation et l'adiposité abdominale ont des conséquences à long terme : le risque vasculaire est augmenté. En effet, Stein et al. ont démontré que les patients infectés par le VIH et traités par PI présentent des taux plus élevés de cholestérol, de triglycérides et, surtout, une dysfonction endothéliale (par rapport à des patients infectés par le VIH et non traités par PI) (40). La prévalence de lésions de la carotide primitive sur l'écho-doppler des vaisseaux du cou est plus importante chez les sujets infectés par le VIH et traités par PI que chez les patients atteints par le VIH sans PI (52,7 % versus 14,9 %) (41).

## Prise en charge thérapeutique

On ne sait que peu de choses en termes d'études contrôlées, sur la prise en charge de ces anomalies. Il n'y a pas de traitement spécifique des lipodystrophies à ce jour.

Les études de substitution d'une antiprotéase pour un INRT (nevirapine ou efavirenz) améliorent les paramètres biologiques mais sont sans effet sur la répartition des graisses (28).

L'effet de l'exercice physique reste à démontrer chez ces patients.

Les conseils diététiques visent à corriger les erreurs les plus importantes (arrêt de l'alcool, par exemple) en évitant la dénutrition du patient.

L'exercice physique et des conseils diététiques diminuent

les triglycérides de 21 % chez les patients VIH (42). L'utilisation des traitements médicamenteux est discutée. En effet, certaines statines ont un métabolisme dépendant du cytochrome P450 (comme les antiprotéases) et ne doivent pas être utilisées en raison de l'augmentation du risque de rhabdomyolyse. Il est conseillé d'utiliser la pravastatine, qui n'interfère pas avec le cytochrome P450 en cas d'hypercholestérolémie prépondérante. Quant aux fibrates, ils sont bien tolérés ; le gemfibrozil diminue les taux de triglycérides de 57 % et de cholestérol de 32 % chez les sujets VIH sous antiprotéases (42). Des essais de substitution des antiprotéases par l'abacavir, un INRT, améliore le bilan lipidique chez des patients VIH (43).

La metformine à faible dose (500 mg deux fois par jour) diminue l'insulinorésistance des patients infectés par le VIH présentant des lipodystrophies et des troubles de la glycorégulation. Le traitement par metformine est associé à une diminution de la surface de la graisse pariétale et viscérale. Il n'y a pas eu d'acidose lactique dans cette étude (44).

Un essai de traitement par la rosiglitazone chez six patients infectés par le VIH avec diabète, lipodystrophie et traités par PI a entraîné une diminution de l'insulinorésistance, de la graisse abdominale viscérale et une augmentation de la graisse sous-cutanée (45). Maldonado et al. ont évalué l'effet d'un traitement par rosiglitazone chez 12 patients atteints par le VIH, présentant un syndrome lipodystrophique et une insulinorésistance (mais non diabétiques). Après 50 jours de traitement, une diminution subjective des lipodystrophies a été notée, mais sans changement significatif de l'IMC ou du rapport taille/hanche. De plus, les paramètres glucidolipidiques n'ont pas été significativement modifiés (46). Cette thiazolidinedione semble diminuer de façon plus importante et significative l'insulinorésistance et plus améliorer la fonction des cellules  $\beta$ -pancréatiques que la metformine chez des patients infectés par le VIH présentant un syndrome lipodystrophique, une insulinorésistance et traités par PI (47).

Récemment, Kotler et al. ont démontré, au décours d'une étude randomisée versus placebo, qu'un traitement par GH (4 mg/jour pendant 12 semaines) entraînait une diminution significative de la surface graisseuse périviscérale et améliorerait le profil lipidique (48).

Des mesures correctrices par chirurgie plastique peuvent être proposées : comblement des boules de Bichat par des produits ou de la graisse du patient prélevée au niveau de l'abdomen, liposuction des dépôts adipeux dorsaux et cervicaux.

## Conclusion

Depuis l'utilisation des trithérapies, l'espérance de vie des patients infectés par le VIH s'est considérablement accrue. Sont apparues des anomalies de la répartition

des graisses, dont la présentation clinique et biologique est extrêmement variable. Une prise en charge de ces anomalies chez les patients infectés par le VIH doit être envisagée en raison du préjudice esthétique, du risque d'augmentation de la transmission du VIH en cas d'interruption du traitement antiviral et de l'augmentation de la morbidité cardiovasculaire.

## Références

1. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 853-60.
2. Lo JC, Mulligan K, Tai VW et al. Buffalo hump in men with HIV-1 infection. *Lancet* 1998 ; 351 : 867-70.
3. Dong K, Bausserman LL, Flynn MM et al. Changes in body habits and serum lipid abnormalities in HIV-positive woman in highly active antiretroviral therapy (HAART). *J Acquir Immune Def Syndr Hum Retrovirol* 1999 ; 21 : 107-13.
4. Rebolli AC, Marshall S. Changes in body habitus in HIV-infected patients treated with protease inhibitors. *IDSA 36th Annual meeting*. Denver, november 1998 (abstract 476 Sa).
5. Sutinen J, Mathur-Wagh U. Changes in body shape during PI therapy in HIV women. *6th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections*. Chicago, january 1999 (abstract 662).
6. Boix V, Reus S, Priego M. Expanding the spectrum of protease inhibitor-induced lipodystrophy. *12th World AIDS Conference*. Genova, june 1998 (abstract 12398).
7. Carr A, Samaras K, Burton S et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia and insulin resistance due to HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998 ; 12 : F51-8.
8. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A et al. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus : a cohort study. *Lancet* 1999 ; 353 : 2093-9.
9. Safrin S, Grunfeld C. Fat distribution and metabolic changes in patients with HIV infection. *AIDS* 1999 ; 13 : 2493-505.
10. Mudge S, Kinloch-de-Loes S, Mercey D et al. Lipodystrophy in patients naive to HIV protease inhibitors. *AIDS* 1999 ; 13 : 735-7.
11. Gervasoni C, Ridolfo AL, Trifiro G et al. Redistribution of body fat in HIV-infected women undergoing combined antiretroviral therapy. *AIDS* 1999 ; 13 : 465-71.
12. Brambilla F, Bricalli D, Sala N et al. Highly active antiretroviral treated HIV infected children show fat distribution changes even in absence of lipodystrophy. *AIDS* 2001 ; 15 : 2415-22.
13. Ruel M, Chemlal K, Melchior JC. Lipodystrophie chez un patient traité par stavudine et didanosine. *Ann Med Int* 1999 ; 150 : 269-71.
14. Grunfeld C, Pang M, Doerrier W et al. Lipids, lipoproteins, triglycerides clearance and cytokines in human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992 ; 74 : 1045-52.
15. Constans J, Pellegrin JL, Peuchant E et al. Plasma lipids in HIV-infected patients : a prospective study in 95 patients. *Eur J Clin Invest* 1994 ; 24 : 416-20.
16. Moulin P. Dyslipidémies secondaires. *Encycl Méd Chir, Endocrinologie-Nutrition* 2001 ; 10-368-F-10 : 12.
17. Grunfeld C, Kotler DP, Hamadeh R et al. Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1989 ; 86 : 27-31.
18. Grunfeld C, Feingold KR. The role of cytokines, interferon alpha and tumor necrosis factor in the hypertriglyceridemia of AIDS. *J Nutr* 1992 ; 122 : 749-53.
19. Durack-Bown I, Girard A. Métabolisme lipidique. *Nutrition et infection par le VIH*. Paris : édition Masson, 1997 : 36-45.
20. Danner SA, Carr A, Leonard JM. A short-term study of safety, pharmacokinetics and efficacy of ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 1528-33.
21. Purnell JQ, Zambon A, Knopp H. Effects of ritonavir on lipids and post heparin lipase activities in normal subjects. *AIDS* 2000 ; 14 : 51-7.
22. Henry K, Melroe H, Huebsch J. Severe premature coronary artery disease with proteases inhibitors. *Lancet* 1998 ; 351 : 1328.
23. Hadigan C, Miller K, Corcoran C et al. Fasting hyperinsulinemia and changes in regional body composition in human immunodeficiency virus-infected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 ; 84 : 1932-7.

# Mise au point

24. Walli R, Herfort O, Michl GM et al. Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV-1 infected patients. *AIDS* 1998 ; 12 : 167-73

25. Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J Biol Chem* 2000 ; 275 : 20251-4.

26. Carr A, Samaras K, Chrisholm MJ, Gooper D. Pathogenesis of HIV-1 protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia, insulin resistance. *Lancet* 1998 ; 352 : 1881-3.

27. Caron M, Auclair M, Vigouroux C et al. The HIV protease inhibitor indinavir impairs sterol regulatory element-binding protein-1 intranuclear localization, inhibits preadipocyte differentiation, and induces insulin resistance. *Diabetes* 2001 ; 50 : 1378-88.

28. Martinez E, Conget I, Lozano L. Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 protease inhibitors to nevirapine. *AIDS* 1999 ; 13 : 805-10.

29. Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I et al. A syndrome of peripheral fat wasting in patients receiving long-term nucleoside analogue therapy. *AIDS* 1999 ; 13 : 1659-67.

30. Goujard C, Lascaux AS, Dulioust A et al. Lipodystrophy in PI-naïve patients treated with RTI combinations : frequency and risk factors. In : *Seventh Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. San Francisco, 2000.

31. Mauss S, Corzillius M, Wolf E et al. Risk factors for the HIV-associated lipodystrophy syndrome in a closed cohort of patients after 3 years of antiretroviral treatment. *HIV Med* 2002 ; 3 : 49-55.

32. Chene G, Angelini E, Cotte L et al. Role of long term nucleoside-analogue therapy in lipodystrophy and metabolic disorders in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 2002 ; 34 : 649-57.

33. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999 ; 354 : 1112-5.

34. Taskinen M, Saarinen-Pihkala UM, Hovi L, Lipsanen-Nyman M. Impaired glucose tolerance and dyslipidaemia as late effects after bone-marrow transplantation in childhood. *Lancet* 2000 ; 356 : 993-7.

35. Christeff N, Melchior JC, de Truchis P et al. Increased serum interferon alpha in HIV-1 associated lipodystrophy syndrome. *Eur J Clin Invest* 2002 ; 32 : 43-50.

36. Mynarcik DC, McNurlan MA, Steigbigel RT et al. Association of severe insulin resistance with both loss of limb fat and elevated serum tumor necrosis factor receptor levels in HIV lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000 ; 25 : 312-21.

37. Duong M, Petit JM, Piroth L et al. Association between insulin resistance and hepatitis C virus chronic infection in HIV-hepatitis C virus-coinfected patients undergoing antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001 ; 27 : 245-50.

38. Christeff N, Melchior JC, de Truchis P et al. Lipodystrophy defined by a clinical score men on highly active antiretroviral therapy : correlation between dyslipidaemia and steroid hormone alterations. *AIDS* 1999 ; 13 : 2251-60.

39. Rietschel P, Hadigan C, Corcoran C et al. Assessment of growth hormone dynamics in human immunodeficiency virus-related lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 ; 86 : 504-10.

40. Stein JH, Klein MA, Bellehumeur JL et al. Use of human immunodeficiency virus-1 protease inhibitors is associated with atherogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction. *Circulation* 2001 ; 104 : 257-62.

41. Maggi P, Serio G, Epifani G et al. Premature lesions of the carotid vessels in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors. *AIDS* 2000 ; 14 : F123-8.

42. Henry K, Melroe H, Huebsch J. Atorvastatin and gemfibrozil for protease-inhibitor-related lipid abnormalities. *Lancet* 1998 ; 352 : 1031-2.

43. Rozemberbaum W, Molina JM, Delfraissy JF. Improvement of lipodystrophy in HIV-1 infected subjects switching from 2NRTI/PI to 2NRTI/abacavir (French study, CAN 30017) In : *Seventh Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. San Francisco, 2000.

44. Hadigan C, Corcoran C, Basgoz N et al. Metformin in the treatment of HIV lipodystrophy syndrome : a randomised controlled trial. *JAMA* 2000 ; 284 : 472-7.

45. Walli R, Mivhl GM, Muhlhaber D et al. Effects of troglitazone on insulin sensitivity in HIV-infected patients with protease inhibitor-associated diabetes mellitus. *Res Exp Med* 2000 ; 199 : 253-62.

46. Maldonado MR, Balasubramanyam A, Visnegerwala F. Use of PPAR-γ modulator rosiglitazone in normoglycemic patients with HIV lipodystrophy syndrome. 84th annual meeting of the Endocrine Society, San Francisco, 2002.

47. Janez A, Tomazic J, Kocijancic A, Sharma PM. Effect of metformin and rosiglitazone therapy on insulin resistance in HIV infected patients under treatment with protease inhibitors. *ADA 62nd Scientific Sessions*. San Francisco, 2002.

48. Kotler DP, Thompson M, Grunfeld C et al. Growth hormone (Serostim®) effectively reduces visceral adipose tissue (VAT) accumulation and non-HDL cholesterol. *XIVth International AIDS Conference*. Barcelona, 2002.

À découper ou à photocopier

## OUI, JE M'ABONNE AU BIMESTRIEL *Métabolismes-Hormones-Nutrition*

Merci d'écrire nom et adresse en lettres majuscules

Collectivité .....

à l'attention de .....

Particulier ou étudiant

M., Mme, Mlle .....

Prénom .....

Pratique :  hospitalière  libérale  autre .....

Adresse e-mail .....

Adresse postale .....

Code postal ..... Ville .....

Pays .....

Tél. ....

Merci de joindre votre dernière étiquette-adresse en cas de réabonnement, changement d'adresse ou demande de renseignements.

### ABONNEMENT : 1 an

#### FRANCE/DOM-TOM/EUROPE

- 74 € collectivités
- 59 € particuliers
- 37 € étudiants\*

\*joindre la photocopie de la carte

#### ÉTRANGER (AUTRE QU'EUROPE)

- 94 € collectivités
- 79 € particuliers
- 57 € étudiants\*

\*joindre la photocopie de la carte

+

### ET POUR 10 € DE PLUS !

- 10 €, accès illimité aux 26 revues de notre groupe de presse disponibles sur notre site [vivactis-media.com](http://vivactis-media.com) (adresse e-mail gratuite)

+

### RELIURE

- 10 € avec un abonnement ou un réabonnement

### MODE DE PAIEMENT

carte Visa, Eurocard Mastercard N°

Signature :

chèque (à établir à l'ordre de *Métabolismes-Hormones-Nutrition*)

virement bancaire à réception de facture (réservé aux collectivités)

**DaTeBe - 62-64, rue Jean-Jaurès - 92800 Puteaux**

**Tél. : 01 41 45 80 00 - Fax : 01 41 45 80 25 - E-mail : [contacts@vivactis-media.com](mailto:contacts@vivactis-media.com)**

**Total à régler ..... €**

À remplir par le souscripteur

\_\_\_\_\_

Date d'expiration

\_\_\_\_\_