

SYNDROMES LIPODYSTROPHIQUES DES PATIENTS INFECTÉS PAR LE VIH RECEVANT UN TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL

par

J.-P. VIARD*

INTRODUCTION ET HISTORIQUE

Les « traitements antirétroviraux hautement actifs » (en anglais : « *highly active antiretroviral therapy* » ou HAART), sont entrés dans la pratique en 1996. Le contrôle de la réplication virale qu'ils autorisent chez la majorité des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), permet une réelle reconstitution immunitaire, appréciée par la remontée du nombre des lymphocytes T-CD4 circulants. Les conséquences cliniques en sont majeures : diminution de la morbidité et de la mortalité liées aux infections opportunistes [1, 2], diminution du nombre des hospitalisations induites par ces pathologies, possibilité d'interrompre les traitements prophylactiques primaires et secondaires de ces infections, et amélioration de la qualité de vie des patients.

Il est cependant apparu, dès 1997, que ce succès immuno-virologique se doublait de l'apparition d'une nouvelle entité clinico-biologique, appelée « lipodystrophie » [3-7]. Inattendue, par rapport à la connaissance préalable des molécules antirétrovirales, la lipodystrophie est très probablement une conséquence de la prescription de ces médicaments, même si la physiopathologie précise en reste assez mystérieuse et est vraisemblablement multifactorielle. L'hypothèse la plus raisonnable à ce jour est que les différents antirétroviraux conjuguent leurs effets directs (exemple : toxicité sur l'adipocyte) et indirects (exemple : dérégulation cytokinique) pour aboutir à ce syndrome.

* Service d'Immunologie Clinique, Hôpital Necker, Paris, France.

PRÉSENTATION CLINIQUE

En l'absence de critères validés ou consensuels, de définition des lipodystrophies, leur fréquence reste mal connue : selon les définitions adoptées, les chiffres de prévalence proposés ont été extrêmement variables, allant de quelques pourcents à plus de 80 % après 12 à 18 mois de traitement antirétroviral actif [8, 9]. Les estimations récentes concordent vers des estimations de l'ordre de 30 % à 50 % [10-12]. Peu d'études abordent la définition de l'incidence : pour Martinez et coll. [13] elle est de 11,7 pour 100 patients-années (intervalle de confiance à 95 % – IC95 : 9,2-14,2).

Un effort de définition clinico-biologique est à l'origine de deux études (« Lipodystrophy Case Definition Study », A. Carr et coll., Lancet, sous presse, et « FRAM », C. Grunfeld et coll., présentée à la conférence mondiale sur le sida, à Barcelone en 2002). La *Lipodystrophy Case Definition Study* a validé un score de lipodystrophie, fondé sur des éléments cliniques, biologiques, anthropométriques et les données de la mesure du tissu adipeux par tomodensitométrie et absorptiométrie biphotonique. Il est probable que ce score servira plus à des études épidémiologiques ou thérapeutiques qu'au diagnostic en pratique quotidienne.

La lipodystrophie clinique associe diversement deux séries de signes : une lipoatrophie périphérique et une accumulation de graisse thoraco-abdominale (tableau I). La plupart des auteurs s'accordent à reconnaître l'existence de trois formes cliniques : lipoatrophie pure ou largement prédominante, « obésité » tronculaire pure et, la plus fréquente, forme mixte de « redistribution » du tissu adipeux, associant les deux éléments [8, 9].

TABLEAU I. — PRINCIPALES MANIFESTATIONS CLINIQUES DES LIPODYSTROPHIES.

	MANIFESTATIONS DE LA LIPOATROPHIE (SYMÉTRIQUES)	MANIFESTATIONS DE L'ADIPOSITÉ TRONCLAIRE
Visage :	Joues creuses Disparition des boules de Bichat Creusement des tempes Énophthalmie	Hypertrophie parotidienne
Membres :	Visibilité accrue des veines Visibilité accrue des reliefs anatomiques Amaigrissement des membres Creusement des fesses	
Tronc :	Visibilité des reliefs anatomiques	Gros ventre Comblement des creux sus-claviculaires Hypertrophie mammaire « bosse de bison »

ANOMALIES MÉTABOLIQUES

Des anomalies de la glycorégulation et une hyperlipidémie sont fréquemment associées au syndrome clinique, mais ne s'y superposent pas exactement [10] : des patients indemnes de lipodystrophie clinique peuvent les présenter et si elles sont plus fréquentes et plus marquées chez les patients lipodystrophiques, ceux-ci ne les présentent pas constamment.

Perturbations du métabolisme lipidique

L'hyperlipidémie comporte une hypertriglycémie et une hypercholestérolémie totale, avec une augmentation de la fraction portée par les LDL [5, 7, 10, 14]. Les inhibiteurs de protéase semblent jouer un rôle particulier dans l'apparition de ces anomalies qui comportent en outre une augmentation des petites particules HDL et du nombre des particules LDL [15], tous facteurs associés au risque cardiovasculaire.

Perturbations du métabolisme glucidique

L'insulinorésistance est particulièrement fréquente sous antiprotéase [16-21], atteignant 10 à 30 % des sujets. Il peut s'agir simplement d'une hyperinsulinémie à glycémie normale, d'une intolérance au glucose, ou, dans 5 à 10 % des cas, d'un diabète franc [22].

Conséquences sur le risque cardiovasculaire

La question est évidemment de savoir si ces anomalies biologiques aboutissent à une augmentation du risque cardiovasculaire chez les patients sous antirétroviraux. Des observations d'infarctus du myocarde ont été rapportées, sans qu'il soit possible de faire la part des facteurs de risque classiques associés (en particulier le tabagisme) [24-30]. Les données recueillies dans la cohorte hospitalière française semblent effectivement indiquer que l'exposition pendant plus de 18 mois à une trithérapie comportant un inhibiteur de protéase multiplie par environ un facteur 3 le risque de survenue d'infarctus du myocarde chez l'homme, en comparaison avec la population générale de même sexe et de même âge [31].

RELATIONS AVEC LES MÉDICAMENTS ANTIRÉTROVIRAUX

Molécules antirétrovirales et principes d'association

Les molécules antirétrovirales actuellement utilisées appartiennent à deux classes définies par leur cible enzymatique virale (tableau II). Les inhibiteurs de la transcriptase inverse comprennent les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques, qui opèrent une terminaison de chaîne d'ADN par compétition avec les nucléosides naturels au niveau du site actif de l'enzyme, et les inhibiteurs non nucléosidiques qui réalisent une modification conformationnelle à proximité du site actif de

TABLEAU II. — MOLÉCULES ANTIRÉTROVIRALES.

CLASSIFICATION DES MOLÉCULES		DATE DE 1 ^{RE} MISE À DISPOSITION (AMM OU ATU)
Inhibiteurs de la transcriptase inverse		
Nucléosidiques*	AZT, Zidovudine, Rétrovir [®]	1987
	ddI, Didanosine, Videx [®]	1992
	ddC, Zalcitabine, Hivid [®]	1994
	3TC, Lamivudine, Épivir [®]	1995
	d4T, Stavudine, Zérit [®]	1995
	Abacavir, Ziagen [®]	1998
Non nucléosidiques	Névirapine, Viramune [®]	1998
	Delavirdine, Rescriptor [®]	1998
	Efavirenz, Sustiva [®]	1998
Nucléotidique	Ténofovir, Viréad [®]	2001
Inhibiteurs de la protéase	Saquinavir, Invirase [®] et Fortovase [®]	1996
	Ritonavir, Norvir [®]	1996
	Indinavir, Crixivan [®]	1996
	Nelfinavir, Viracept [®]	1997
	Amprénavir, Agénérase [®]	1998
	Lopinavir/Ritonavir, Kalétra [®]	2000
	Atazanavir	2002

Des associations à doses fixes sont disponibles : Combivir[®] (AZT+3TC) et Trizivir[®] (AZT+3TC+ abacavir).

l'enzyme. Les inhibiteurs de la protéase sont des pseudopeptides entrant en compétition avec le substrat dans le site actif.

Les traitements actifs sont des associations de 3 molécules : soit deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase (INTI) inverse et un inhibiteur de la protéase (IP), association la plus classique, soit, de plus en plus, deux INTI et un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, soit 3 INTI, ou encore 2 INTI et un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse. Toutes les combinaisons de molécules, ou presque, peuvent être utilisées, au cas par cas, chez des patients en échec virologique, après plusieurs « lignes » de traitement.

Il est certain que la diversification des possibilités d'associations des molécules complique la recherche d'une relation entre médicaments et lipodystrophie. D'autre part, il n'est pas sûr que la lipodystrophie sera observée avec la même fréquence ou sous la même présentation avec les nouvelles combinaisons qu'avec les traitements comportant un IP, contexte de leur description initiale.

Antirétroviraux et lipodystrophie clinique

Toutes les études de cohorte s'accordent sur le fait que la durée d'exposition globale aux traitements antirétroviraux est le facteur le plus fortement associé à la survenue des lipodystrophies, ce qui ne simplifie pas la recherche d'associations statistiques avec une molécule donnée ou un élément particulier lié à l'histoire de l'infection.

Le syndrome de lipodystrophie a été initialement décrit avec des associations de 2 INTI et 1 IP. Toutefois il est clair que des traitements ne comportant que des INTI sont capables d'induire une lipodystrophie, essentiellement une lipoatrophie [32, 33]. Il a été suggéré que parmi les INTI, la stavudine (d4T) pourrait jouer un rôle particulier dans la survenue de la lipoatrophie [34, 35]. Elle majore le risque de survenue de la lipoatrophie, par rapport aux autres molécules de cette classe : risque relatif apprécié à 1,16 (intervalle de confiance à 95 % – IC95 – : 1,02-1,31) pour chaque tranche de 6 mois d'exposition ($p = 0,023$) [13]. La durée d'exposition aux nucléosides en général avant l'instauration de la trithérapie reste associée au développement ultérieur d'une lipoatrophie [10].

Il a été également montré que l'introduction des IP dans les régimes thérapeutiques « accélère » la survenue des syndromes lipodystrophiques, avec leurs deux composantes : lipoatrophie et lipohypertrophie [34]. Parmi les IP, l'exposition à l'indinavir, semble conférer un risque un peu plus élevé de survenue de l'obésité tronculaire : risque relatif de 1,26 (IC 95 : 0,99-1,60) pour chaque tranche de 6 mois d'exposition ($p = 0,064$) [13]. Cependant, il a été également démontré que les IP (en l'occurrence le nelfinavir) jouent un rôle propre dans l'apparition de la lipoatrophie. [36].

Antirétroviraux et anomalies métaboliques

Les perturbations du métabolisme lipidique sont liées, dans les études de cohorte, à l'introduction des IP [10, 21]. Il a été également montré que l'administration à des volontaires sains pouvait reproduire ces anomalies : le ritonavir induit une hyperlipidémie [37]. Il faut noter que les perturbations lipidiques dues à la plupart des IP sont associées à un profil de risque cardiovasculaire accru : augmentation du cholestérol LDL, diminution du cholestérol HDL, hypertriglycéridémie, augmentation des particules HDL de petite taille, et du nombre des particules LDL [15]. Cependant, un nouvel IP, l'atazanavir, semble dépourvu de ces effets défavorables sur les lipides [38], ce qui indique qu'il ne s'agit pas d'un effet de classe obligatoire.

C'est également l'introduction des IP qui entraîne, dans les suivis de cohorte l'apparition d'une insulino-résistance, voire d'un diabète [21] (8 % des patients dans la cohorte APROCO après 6 ans de suivi). L'indinavir provoque, chez le sujet sain, une intolérance au glucose [39] et une insulino-résistance appréciée par la diminution de la consommation musculaire de glucose [40].

Les INTI ne paraissent pas associés à des anomalies de la glycémie ou des lipides sanguins [10]. En revanche, les INNTI peuvent entraîner des hyperlipidémies, portant sur les triglycérides et le cholestérol (éfavirenz), ou portant essentiellement sur le cholestérol HDL (névirapine) [15]. Ces effets sont mal expliqués.

SCHÉMA PHYSIOPATHOLOGIQUE

Toxicité médicamenteuse directe

TOXICITÉ ADIPOCYTAIRE

Des arguments expérimentaux étayent l'hypothèse d'une toxicité des IP sur les adipocytes. Une équipe canadienne a testé les effets du ritonavir sur la lignée pré-adipocytaire murine 3T3-L1 mise en culture dans un milieu de différenciation

riche, en présence du médicament [41]. Les auteurs ont constaté une augmentation du processus de différenciation cellulaire, reflétée par un accroissement de l'accumulation de triglycérides, de l'expression de l'enzyme glycérol phosphate-déshydrogénase et, de façon transitoire, de l'expression des facteurs de transcription ADD-1 et SREBP-1. En revanche, le ritonavir atténuait les effets positifs sur la différenciation des facteurs de transcription CEBP α et PPAR γ . De son côté, un groupe américain a mis en évidence un effet inhibiteur de la différenciation (par inhibition de SREBP-1) de la même lignée, avec une induction de l'apoptose, en présence de nelfinavir [42]. Des constatations très similaires ont été faites par l'équipe française de J. Capeau avec, cette fois, l'indinavir, le nelfinavir et l'amprénavir [43]. Cette équipe a en outre démontré que SREBP-1 restait séquestré à la membrane nucléaire, ce qui pourrait être expliqué par des anomalies de maturation et d'expression de la lamine A/C [44]. Ces résultats, très importants, démontrent un effet propre des inhibiteurs de protéase sur la différenciation adipocytaire. En outre les IP induisent une orientation vers l'apoptose des pré-adipocytes en culture, et cet effet est majoré par l'adjonction d'INTI [45]. De plus, les anomalies d'expression des facteurs de transcription et les anomalies morphologiques des adipocytes sont bien retrouvées in vivo dans le tissu adipeux de patients traités par HAART [46].

Peu de travaux ont été consacrés à l'analyse des effets des analogues nucléosidiques sur les adipocytes : la d4T semble diminuer le stockage de triglycérides, et les INTI majorent l'effet pro-apoptotiques des IP [45].

TOXICITÉ MITOCHONDRIALE

La toxicité des INTI passe par une altération mitochondriale, due à une sensibilité de l'ADN-polymérase- γ à ces molécules. C'est le mécanisme invoqué pour expliquer l'anémie, les neuropathies périphériques, la toxicité hépatique et pancréatique observées avec certaines de ces molécules.

Chez quelques patients lipoatrophiques, la biopsie de tissu adipeux a montré des signes d'apoptose et des anomalies mitochondriales [47]. L'altération mitochondriale pourrait donc jouer un rôle dans la lipoatrophie, mais ceci n'est pas encore démontré.

On peut donc raisonnablement conclure qu'INTI et IP conjuguent leurs effets sur l'adipocyte (toxicité mitochondriale et perturbation du métabolisme oxydatif d'un côté, interférences avec la différenciation cellulaire de l'autre) pour aboutir au syndrome clinique de lipoatrophie. Les mécanismes de la lipohypertrophie restent plus mystérieux, et font certainement intervenir la physiologie différente des adipocytes périphériques et centraux (d'un accès plus difficile).

Effets indirectement induits par les antirétroviraux

Compte tenu de la complexité et de l'hétérogénéité des régimes thérapeutiques induisant des lipodystrophies, plusieurs auteurs ont considéré l'hypothèse d'un rôle indirect des médicaments sur le métabolisme, faisant intervenir la responsabilité de la reconstitution immunitaire induite par le traitement. En outre, pour certains, la qualité du contrôle virologique et l'intensité de la remontée des cellules T-CD4 sous traitement sont des facteurs de risque de survenue des lipodystrophies [8, 9], ce que nous n'avons pas confirmé dans notre cohorte [10]. Quoi qu'il en soit, le groupe de M.L. Gougeon a montré, chez les patients lipodystrophiques, une accumulation de cellules T CD8 productrices de TNF α [48] De plus en plus d'arguments plaident

pour une dérégulation des cytokines proinflammatoires au cours de la lipodystrophie : accumulation de TNF α dans le tissu adipeux atrophique, taux circulants élevés des récepteurs du TNF α et de l'IFN α chez les patients [46]. Ceci ouvre une fenêtre sur les rapports entre adipocytes et système immunitaire, ces cellules étant cibles et productrices de cytokines pro-inflammatoires, dont le rôle dans l'insulino-résistance est connu. Les cytokines spécifiquement adipocytaires (adipokines : leptine, adiponectine) pourraient également être impliquées dans ces interactions complexes.

Rôle du terrain, hormonal et nutritionnel, et des co-infections

Le terrain hormonal pourrait représenter un facteur favorisant dans la mesure où plusieurs études indiquent une différence de prévalence ou de présentation clinique des lipodystrophies selon l'âge et le sexe [8-10]. Il a été suggéré qu'un dérèglement endocrinien, entretenu ou induit par le traitement, reflété par une augmentation du rapport cortisol/DHEA [48, 49] puisse jouer un rôle dans le déclenchement de la lipodystrophie.

Dans notre cohorte, l'état nutritionnel était également impliqué dans la survenue de la lipodystrophie : les patients les plus dénutris à l'introduction de la trithérapie (patients amaigris, hypocholestérolémiques et hypertriglycéridémiques) devenaient plus souvent lipoatrophiques que les patients au statut nutritionnel mieux conservé [10].

Enfin, il est possible que la co-infection par le virus de l'hépatite C puisse favoriser l'apparition des anomalies cliniques (lipoatrophie) et biologiques (insulino-résistance), ce qui ne serait pas illogique en raison des interférences du virus C avec le métabolisme des lipides et les désordres de la glycorégulation observés dans les hépatites chroniques [50, 51].

Susceptibilité génétique

Le rôle du terrain génétique doit être précisé. En effet, il est probable que tous les patients exposés aux traitements ne développeront pas de lipodystrophie, ce que semblent confirmer les résultats de la cohorte américaine multicentrique MACS, indiquant une stabilisation de l'incidence des anomalies cliniques après 2 ans de suivi [12]. Les études abordant la question des marqueurs génétiques de prédisposition, à partir de quelques gènes candidats « évidents » (apolipoprotéine E, lipoprotéine A/C), ont été négatives [52, 53].

En revanche, une association entre certains allèles de l'Apolipoprotéine CIII et l'intensité des troubles lipidiques a été rapportée [54]. Enfin, une association entre le polymorphisme du promoteur du gène du TNF et la fréquence de la lipodystrophie a été rapportée par deux équipes indépendantes [55, 56].

PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

Définition des objectifs

Les syndromes lipodystrophiques posent un problème thérapeutique difficile du fait de l'absence de schéma physiopathologique précis et de l'incertitude sur les liens entretenus entre signes cliniques et biologiques.

Les anomalies biologiques pourraient être accessibles aux traitements habituellement prescrits dans ces cas : hypolipémiants, antidiabétiques oraux, insuline. Très peu d'études permettent d'avoir une idée de leur réelle efficacité. Par ailleurs, le traitement des hyperlipidémies (sauf cas assez rares d'hypertriglycéridémies majeures faisant courir le risque de pancréatite) s'inscrit davantage dans une optique de réduction du risque vasculaire (ou d'ostéonécrose) que dans celle du traitement d'une complication immédiatement menaçante. Il reste donc à savoir, d'une part si les hypolipémiants auront une efficacité raisonnable sur ces hyperlipidémies induites par un facteur déclenchant spécifique et persistant (le traitement anti-rétroviral), d'autre part si le risque cardiovasculaire justifie cette attitude.

Diabète et insulino-résistance

Le diabète sous antiprotéases (3 à 6 % des patients) peut être brutal et nécessiter la mise sous insuline, souvent à forte dose, ce qui reflète bien l'état d'insulino-résistance de ces patients. Souvent, il disparaît à l'arrêt du traitement antirétroviral et ne réapparaît pas à la reprise d'une autre combinaison. Dans d'autres cas, le diabète est accessible au traitement oral, et la prescription de metformine est logique. Il faut se garder du risque cumulé d'hyperlactatémie liée à la coprescription de metformine et d'INTI. Une étude menée contre placebo chez 86 patients lipodystrophiques suggère l'intérêt de la metformine pour réduire le taux d'activateur tissulaire du plasminogène (tPA, marqueur d'un défaut de fibrinolyse et d'un risque vasculaire accru), qui était initialement élevé chez ces sujets. En outre, l'hyperinsulinisme était significativement corrigé, de façon statistiquement corrélée à la diminution du taux de tPA [57].

Les thiazolidine-diones, nouvelle classe d'antidiabétiques oraux semblent des molécules particulièrement intéressantes à tester dans ce contexte, compte tenu de leur mode d'action (agonistes du facteur de transcription PPAR γ), de leur capacité à vaincre l'insulino-résistance et de la parution de résultats préliminaires montrant une efficacité partielle de correction par la troglitazone de la lipoatrophie dans des cas de diabètes lipoatrophiques congénitaux [58]. Une étude pilote [59] a testé cette molécule chez 6 patients lipodystrophiques sous antirétroviraux. À 3 mois, une tendance à la correction des glycémies à jeun et post-prandiales, du taux de fructosamines et d'hémoglobine glycosylée a été notée, sans effet évident sur la lipodystrophie clinique. Une autre étude préliminaire confirme ces données biologiques et indique une tendance à la correction des anomalies de répartition du tissu adipeux [60]. Des études contrôlées sont actuellement en cours, notamment en France, pour confirmer ou non l'intérêt de cette classe thérapeutique dans cette situation très particulière.

Même en l'absence d'études contrôlées, il est logique de faire à ces patients les recommandations hygiéno-diététiques habituelles chez le diabétique (régime équilibré, exercice physique régulier).

Hyperlipidémies

Indépendamment de leur efficacité potentielle, les hypolipémiants, particulièrement les statines, doivent être également perçus comme source potentielle d'interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux métabolisés via le cytochrome

P450 3A4, avec d'éventuelles conséquences en termes de toxicité ou d'efficacité du traitement antiviral.

Fibrates et statines ont été testés dans les hyperlipidémies mixtes survenant sous antirétroviraux. Une étude ouverte [60] a été menée sur 44 patients, 20 traités par des mesures hygiénodiététiques, 24 par gemfibrozil ou atorvastatine : dans le premier groupe, 12 ont dû recevoir secondairement un hypolipémiant et dans le second 19, traités par gemfibrozil, ont dû recevoir en outre la statine, en raison d'un résultat insuffisant. Chez 19 patients recevant pour finir l'association des deux médicaments, les concentrations de cholestérol et de triglycérides ont baissé respectivement de 30 % et 60 %.

Le gemfibrozil a fait l'objet d'un essai randomisé en double insu de 16 semaines chez 36 patients sous antirétroviraux ayant des triglycéridémies supérieures à 3 mmol/l [61]. Dans le groupe traité, la baisse des triglycérides a été modeste, de 1,33 mmol/l (contre une augmentation de 0,37 mmol/l dans le groupe témoin) et un seul patient a vu sa triglycéridémie revenir à la normale. Aucune évolution significative de la cholestérolémie totale ou de la fraction HDL, de la glycémie ou de l'insulinémie n'a été constatée.

Dans une étude randomisée menée pendant 6 mois chez 31 hommes sous anti-protéases, la prescription d'un régime seul s'est montrée insuffisante pour corriger l'hypercholestérolémie (initialement supérieure à 6,5 mmol/l) : une baisse de 4 % des valeurs (soit 0,3 mmol/l) a été observée dans ce groupe, à comparer avec la diminution de 17,3 % (1,2 mmol/l) constatée dans le groupe suivant un régime et un traitement par la pravastatine (comparaison entre les 2 groupes à 6 mois : $p = 0,051$) [62].

Lipodystrophies cliniques

Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement médicamenteux des lipodystrophies cliniques. Un essai des thiazolidines diones serait a priori logique, compte tenu des résultats évoqués ci-dessus. On peut cependant craindre qu'un processus unique ne soit pas à l'origine de la lipoatrophie périphérique et de l'accumulation de graisse tronculaire.

La chirurgie esthétique (« lipostructure » consistant en un prélèvement de graisse sous-cutanée abdominale – chez les patients en possédant suffisamment – pour réinjection faciale) et l'injection de produits de comblement, semblent avoir un effet satisfaisant de correction de la lipoatrophie faciale, avec un recul encore insuffisant pour juger de sa persistance à long terme.

Impact sur les stratégies antirétrovirales

Si on considère que le traitement antirétroviral est à l'origine des troubles métaboliques et des anomalies de répartition du tissu adipeux, il est logique d'envisager son changement, voire même, dans certains cas son arrêt, si la situation immunovirologique le permet. Plusieurs essais de remplacement des antiprotéases par des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse ont été présentés : en général, on observe une amélioration des anomalies biologiques (particulièrement avec la névirapine), mais pas des anomalies cliniques [63, 64].

De manière plus générale, la survenue de ces anomalies et de leurs éventuelles conséquences à long terme contribue à entretenir la discussion portant sur le moment idéal de la mise en route du traitement antirétroviral. La tendance actuelle est plutôt à différer la mise sous traitement, pour économiser les drogues et réduire autant que possible la durée d'exposition.

BIBLIOGRAPHIE

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 : 853-860.
2. MOCROFT A, VELLA S, BENFIELD TL et al. Changing pattern of mortality across Europe in patients infected with HIV. The EuroSIDA study. *Lancet*, 1998, 352 : 1725-1730.
3. RUANE PJ. Atypical accumulation of fatty tissue. 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, 1997, Abstract, 1185.
4. VIRABEN R, AQUILINA C. Indinavir-associated lipodystrophy. *AIDS*, 1998, 12 : F37-F39.
5. CARR A, SAMARAS K, BURTON S et al. A syndrome of lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS*, 1998, 12 : F51-F58.
6. LO JC, MULLIGAN K, TAI VW. « Buffalo hump » in men with HIV infection. *Lancet*, 1998, 351 : 867-870.
7. 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 : 2093-2099.
8. SAFRIN S, GRUNFELD C. Fat distribution and metabolic changes in patients with HIV infection. *AIDS*, 1999, 13 : 2493-2505.
9. MAUSS S. HIV-associated lipodystrophy syndrome. *AIDS*, 2000, 14 (suppl 3) : S197-S207.
10. RAKOTOAMBININA B, MÉDIONI J, RABIAN C et al. Lipodystrophic syndromes and hyperlipidemia in a cohort of HIV-1-infected patients receiving triple combination antiretroviral therapy with a protease inhibitor. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2001, 27 : 443-449.
11. GALLI M, COZZI-LEPRI A, RIDOLFO AL et al. Risk of developing adipose tissue alterations after starting antiretroviral therapy. 2nd International Workshop on Adverse Drug reactions and Lipodystrophy in HIV, Toronto, 2000, Abstract P60. *Antiviral Therapy*, 2000, 5 (suppl 5) : 59.
12. KINGSLEY L, SMIT E, RIDDLER S et al. Prevalence of lipodystrophy and metabolic abnormalities in the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, 2001, abstract 538.
13. MARTINEZ E, MOCROFT A, GARCIA-VIEJO MA et al. Risk of lipodystrophy in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors : a prospective study. *Lancet*, 2001, 357 : 592-598.
14. CHURCHILL DR, PYM A, BABIKER AG et al. Hyperlipidaemia following treatment with protease inhibitors in patients with HIV-1 infection. *Br J Clin Pharmacol*, 1998, 46 : 517-518.
15. SIMON GL, LIAPPIS AP, GRANGER SL et al. Antiretroviral therapy-induced changes in lipoprotein subclass phenotype : comparison of protease inhibitor and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor regimen. 4th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV, San Diego, 2002, abstract 14. *Antiviral Therapy*, 2002, 7 : L9.
16. MARTINEZ E, CASAMITJANA R, CONGET I et al. Protease inhibitor-associated hyperinsulinemia. *AIDS*, 1998, 12 : 2077-2079.
17. KAUFMAN MB, SIMONIATTO C. A review of protease inhibitor-induced hyperglycemia. *Pharmacotherapy*, 1999, 19 : 114-117.
18. MAUSS S, WOLF E, JAEGER H. Impaired glucose tolerance in HIV-positive patients receiving and those not receiving protease inhibitors. *Ann Intern Med*, 1999, 130 : 162-163.
19. WALLI R, HERRFORT 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 : F167-F173.

20. YARASHESKI KE, TEBAS P, SIGMUND C et al. Insulin resistance in HIV protease inhibitor-associated diabetes. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1999, *21* : 209-216.
21. VIGOUROUX C, GHARAKANINAN S, SALHI Y et al. Diabetes, insulin resistance and dyslipidaemia in lipodystrophic HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy (HAART). *Diabetes Metab*, 1999, *25* : 225-232.
22. BESSON C, JUBAULT V, VIARD JP et al. Ketoacidosis associated with protease inhibitor therapy. *AIDS*, 1998, *12* : 1399-1400.
23. BEHRENS G, SCHMIDT H, MEYER D et al. Vascular complications associated with use of HIV protease inhibitors. *Lancet*, 1998, *351* : 1958. Letter.
24. FLYNN TE, BRICKER LA. Myocardial infarction in HIV-infected men receiving protease inhibitors. *Ann Intern Med*, 1999, *131* : 548. Letter.
25. GALLET B, PULIK M, GENET P et al. Vascular complications associated with use of HIV protease inhibitors. *Lancet*, 1998, *351* : 1958-1959. Letter.
26. HENRY K, MELROE H, HUEBSCH J et al. Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors. *Lancet*, 1998, *351* : 1328. Letter.
27. KARMOCHKINE M, RAGUIN G. Severe coronary artery disease in a young HIV-infected man with no cardiovascular risk factor who was treated with indinavir. *AIDS*, 1998, *12* : 2499. Letter.
28. LAURENCE J. Vascular complications associated with use of HIV protease inhibitors. *Lancet*, 1998, *351* : 1960. Letter.
29. VITTECOQ D, ESCAULT L, MONSUEZ JJ. Vascular complications associated with use of HIV protease inhibitors. *Lancet*, 1998, *351* : 1959. Letter.
30. MARY-KRAUSE M, COTTE L, PARTISANI M et al. Impact of treatment with protease inhibitor (PI) on myocardial infarction (MI) occurrence in HIV-infected men. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, 2001, abstract 657.
31. SAINT-MARC T, PARTISANI M, POIZOT-MARTIN I et al. A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long-term nucleoside analogue therapy. *AIDS*, 1999, *13* : 1659-1667.
32. CARR A, MILLER J, LAW M et al. A syndrome of lipoatrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy : contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *AIDS*, 2000, *14* : F25-F32.
33. MALLAL S, JOHN M, MOORE CB et al. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. *AIDS*, 2000, *14* : 1309-1317.
34. JOLY V, FLANDRE P, MEIFFREY V et al. Assessment of lipodystrophy in patients previously exposed to AZT, ddI or ddC, but naive for d4T and protease inhibitors (PI) and randomized between d4T/3TC/indinavir and AZT/3TC/indinavir (NOVAVIR trial). 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, 2001, abstract 539.
35. DUBÉ MP, ZACKIN R, TEBAS P et al. Prospective study of regional body composition in antiretroviral-naïve subjects randomized to receive zidovudine + lamivudine or didanosine + stavudine combined with nelfinavir, efavirenz or both : A5005s, a substudy of ACTG 384. 4th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV, San Diego, 2002, abstract 27. *Antiviral Therapy*, 2002, *7* : L18.
36. PURNELL JQ, ZAMBON A, KNOPP RH et al. Effect of ritonavir on lipids and post-heparin lipase in normal subjects. *AIDS*, 2000, *14* : 51-7.
37. MURPHY R, THIRY A, MANCINI M et al. Twelve weeks of atazanavir treatment reverses nelfinavir-associated hyperlipidaemia : results from BMS AI424-044. 4th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV, San Diego, 2002, abstract 15. *Antiviral Therapy*, 2002, *7* : L10.
38. NOOR MA, LO JC, MULLIGAN K et al. Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men. *AIDS*, 2001, *15* : F11-18.
39. NOLTE LA, YARASHESKI KE, KAWANAKA K et al. The HIV protease inhibitor indinavir decreases insulin- and contraction-stimulated glucose transport in skeletal muscle. *Diabetes*, 2001, *50* : 1397-401.
40. NGUYEN AT, GAGNON AM, ANGEL JB et al. Ritonavir increases the level of active ADD-1/SREBP-1 protein during adipogenesis. *AIDS*, 2000, *14* : 2467-2473.
41. DOWELL P, FLEXNER C, KWITEROVICH PO et al. Suppression of preadipocyte differentiation and promotion of adipocyte death by HIV protease inhibitors. *J Biol Chem*, 2000, *275* : 41325-41332.

42. CARON M, AUCLAIR M, VIGOUROUX C et al. The HIV-protease inhibitor indinavir impairs sterol regulatory element-binding protein-1 intranuclear localization, inhibits preadipocytedifferentiation, and induces insulin resistance. *Diabetes*, 2001, 50 : 1378-1388.
43. CARON M, AUCLAIR M, KORNPBST M et al. Indinavir-induced nuclear lamina alterations are correlated with adipocyte dysfunctions in cultured adipocytes. 4th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV, San Diego, 2002, abstract 1. *Antiviral Therapy*, 2002, 7 : L1.
44. CARON M, AUCLAIR M, KORNPBST M et al. Stavudine and didanosine partly reversed the adverse effects of indinavir on cell differentiation and response to insulin but enhanced apoptosis of cultured adipocytes. 4th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV, San Diego, 2002, abstract 9. *Antiviral Therapy*, 2002, 7 : L6.
45. BASTARD JP, CARON M, VIDAL H et al. Association between altered expression of adipogenic factor SREBP1 in lipoatrophic adipose tissue from HIV-1-infected patients and abnormal adipocyte differentiation and insulin resistance. *Lancet*, 2002, 359 : 1026-1031.
46. DOMINGO P, MATIAS-GUIU X, PUJOL RM et al. Subcutaneous adipocyte apoptosis in HIV-1 protease inhibitor-associated lipodystrophy. *AIDS*, 1999, 13 : 2261-2268.
47. LEDRU E, CHRISTEFF N, PATEY O et al. Alteration of tumor necrosis factor- α T-cell homeostasis following potent antiretroviral therapy : contribution to the development of human immunodeficiency virus-associated lipodystrophy syndrome. *Blood*, 2000, 95 : 3191-3198.
48. CHRISTEFF N, MELCHIOR JC, DE TRUCHIS P et al. Lipodystrophy defined by a clinical score in HIV-infected men on highly active antiretroviral therapy : correlation between dyslipidaemia and steroid hormone alterations. *AIDS*, 1999, 13 : 2251-2260.
49. ZYLBERBERG H, NALPAS B, POL S et al. Is there a relationship between HCV infection and antiretroviral-associated lipodystrophy ? *AIDS*, 2000, 14 : 2055. Letter.
50. 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 : 245-250.
51. BEHRENS G, SCHMIDT HH, STOLL M et al. ApoE genotype and protease-inhibitor-associated hyperlipidaemia. *Lancet*, 1999, 354 : 76. Letter.
52. GEORG MN, BEHRENS G, LLOYD D et al. Lessons from lipodystrophy : LMNA, encoding lamin A/C, in HIV therapy-associated lipodystrophy. *AIDS*, 2000, 14 : 1854-1855. Letter.
53. FAUVEL J, BONNET E, RUIDAVETS JB et al. An interaction between apo C-III variants and protease inhibitors contributes to high triglyceride/low HDL levels in treated HIV patients. *AIDS*, 2001, 15 : 2397-2406.
54. NOLAN D, MOORE C, CASTLEY A et al. Tumour necrosis factor alpha gene -238G/A polymorphism associated with more rapid onset of lipodystrophy. 4th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV, San Diego, 2002, abstract 26. *Antiviral Therapy*, 2002, 7 : L17.
55. MAHER B, ALFIREVIC A, VILAR FJ et al. TNF- α promoter region gene polymorphisms in HIV-positive patients with lipodystrophy. *AIDS*, 2002, 16 : 2013-2018.
56. HADIGAN C, MEIGS JB, RABE J et al. Increased tPA antigen levels in the HIV lipodystrophy syndrome are reduced in response to Metformin. 2nd International Workshop on Adverse Drug reactions and Lipodystrophy in HIV, Toronto, 2000, Abstract 022. *Antiviral Therapy*, 2000, 5 (suppl 5) : 15.
57. ARIOGLU E, DUNCAN-MORIN J, SEBRING N et al. Efficacy and safety of troglitazone in the treatment of lipodystrophy syndromes. *Ann Intern Med*, 2000, 133 : 263-274.
58. WALLI RK, MICHL GM, BOGNER JR et al. Effects of the PPAR-gamma activator troglitazone on protease inhibitor associated peripheral insulin resistance. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 1999, abstract 673.
59. GELATO MC, MYNARCIC DC, QUICK JL et al. Improved insulin resistance and body fat distribution in HIV-infected patients treated with rosiglitazone : a pilot study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002, 31 : 163-170.
60. HENRY KMH, HUEBESCH J, HERMUNDSON J et al. Atorvastatin and gemfibrozil for protease-inhibitor-related lipid abnormalities. *Lancet*, 1998, 352 : 1031-1032.
61. MILLER J, CARR A, BROWN D et al. A randomised, double-blind study of gemfibrozil (GF) for the treatment of protease inhibitor-associated hypertriglyceridemia. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, 2001, abstract 540.

-
62. MOYLE GJ, LLOYD M, REYNOLDS B et al. Dietary advice with or without pravastatin for the management of hypercholesterolemia associated with protease inhibitor therapy. *AIDS*, 2001, 15 : 1503-1508.
 63. NEGREDO E, MARTINEZ-PICADO J, RUIZ L et al. SWATCH study : a multicenter trial of proactive treatment switching. Results at 9 months of follow-up. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, 2001, abstract 669.
 64. MARTINEZ E, ROMEU J, GARCIA-VIEJO MA et al. An open randomized study on the replacement of protease inhibitors by efavirenz in chronically suppressed HIV-1-infected patients with lipodystrophy. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, 2001, abstract 668.

