

LIPODYSTROPHIES : QUELS TRAITEMENTS ?

par

C. VIGOUROUX*

INTRODUCTION

Les syndromes lipodystrophiques représentent un groupe hétérogène de maladies. Leur physiopathologie restant mal connue, un traitement à visée étiologique n'est pas encore possible. Néanmoins, plusieurs caractéristiques cliniques et biologiques de ces affections sont communes, et les hypothèses physiopathologiques récentes évoquent des mécanismes en partie similaires permettant d'expliquer au moins certains des symptômes (voir communication précédente de J. Capeau). Ainsi, ces mécanismes, bien que différents, ont pour conséquence un défaut de stockage des triglycérides au niveau des adipocytes, en particulier sous-cutanés. Ceci entraîne alors une inflation d'acides gras et de leurs dérivés au niveau du tissu musculaire et hépatique, responsable d'une insulino-résistance par altération de la voie de transduction du message insulinique (effet de « lipotoxicité »). De nombreuses études plaident en faveur de cette hypothèse, que ce soient les travaux sur des souris transgéniques lipoatrophiques [1-4] ; la découverte, dans une forme de diabète lipoatrophique généralisé génétique, d'une anomalie primaire dans la voie adipocytaire de synthèse des triglycérides [5] ; ou la mise en évidence, par spectroscopie RMN, de la surcharge lipidique musculaire et hépatique dans les lipodystrophies quelle qu'en soit l'origine [6, 7]. Récemment, les observations de Behrens et coll. [8] qui montrent, chez les patients atteints de la lipodystrophie associée aux traitements de l'infection par le VIH, une diminution du transport et de la phosphorylation du glucose en réponse à l'insuline, sont tout à fait en accord avec ce modèle [9]. Le déficit endocrine du tissu adipeux, en particulier en leptine et en adiponectine, des patients atteints de lipodystrophie [10-13] joue probablement aussi un grand rôle dans les troubles métaboliques, en partie en induisant une

* INSERM U402, Faculté de Médecine Saint-Antoine, et Service de Biochimie-Hormonologie, Hôpital Tenon, Paris, France.

lipotoxicité [3, 14-16]. Les traitements des lipodystrophies doivent donc tenir compte de ces éléments physiopathologiques communs, auxquels s'ajoute, pour les lipodystrophies partielles (syndrome de Dunnigan et lipodystrophie liée aux traitements de la maladie VIH), le rôle plus classiquement connu de l'inflation du tissu adipeux périviscéral dans l'insulino-résistance et les autres composantes du syndrome métabolique en général [17]. Enfin, les particularités génétiques (mutations de la lamine A/C dans le syndrome de Dunnigan par exemple), ou thérapeutiques (utilisation de divers antirétroviraux dans la maladie VIH) dans les différentes formes de lipodystrophies vont modifier leur prise en charge.

Nous envisagerons donc d'abord les traitements des éléments communs à toutes les lipodystrophies avant d'aborder les spécificités de l'une ou l'autre de ces maladies particulières.

TRAITEMENT DE L'INSULINO-RÉSISTANCE ET DU DIABÈTE

Règles hygiéno-diététiques

L'insulino-résistance est de sévérité variable selon les différents syndromes lipodystrophiques. Dans les lipo-atrophies généralisées génétiques, elle est précoce, apparaissant dans l'enfance, et majeure, avec un diabète quasi constant à l'adolescence ou l'âge adulte. Dans le syndrome de lipodystrophie familiale partielle de Dunnigan, l'insulino-résistance est en général moins sévère que dans le diabète lipoatrophique congénital, et n'apparaît pas avant la puberté. Enfin, elle est plus modérée dans les lipodystrophies liées aux traitements de la maladie VIH, où le diabète est beaucoup moins fréquent (moins de 20 % des cas dans la plupart des études) [18-20]. L'*acanthosis nigricans*, qui révèle cliniquement l'insulinorésistance, est d'ailleurs un signe très fréquent dans les formes génétiques généralisées de lipo-atrophies ainsi que dans le syndrome de Dunnigan, alors qu'il n'est retrouvé qu'exceptionnellement dans la lipodystrophie des patients infectés par le VIH. Le traitement des troubles de la tolérance au glucose des patients lipodystrophiques doit donc en premier lieu s'attacher à réduire la résistance à l'insuline.

L'exercice physique a ici une place prépondérante. En effet, en activant dans le muscle l'AMP kinase, l'exercice physique favorise d'une part la translocation des transporteurs de glucose GLUT4, et d'autre part l'entrée suivie de la dégradation mitochondriale des acides gras [21]. Ainsi l'exercice physique s'oppose efficacement à la résistance musculaire à l'insuline induite par les acides gras en excès et/ou le déficit en leptine et adiponectine, qui jouent probablement un rôle majeur dans la physiopathologie des troubles métaboliques des lipodystrophies (fig. 1). Si aucune étude spécifique de l'effet de l'exercice n'a été menée dans les lipodystrophies génétiques, l'effet favorable de l'exercice physique aérobie (marche, vélo, natation) a été prouvé dans les lipodystrophies liées au VIH, avec une amélioration de la sensibilité à l'insuline et du bilan lipidique et une redistribution des graisses corporelles avec diminution de la graisse périviscérale [22-24]. Il était déjà connu que l'exercice physique permet de réduire spécifiquement la quantité de graisse viscérale [25].

La diététique doit également être maîtrisée. Dans le contexte des lipodystrophies et de l'hypertriglycéridémie qui leur est habituellement associée, le régime vise en fait en premier lieu à éviter les grandes poussées d'hypertriglycéridémie : la

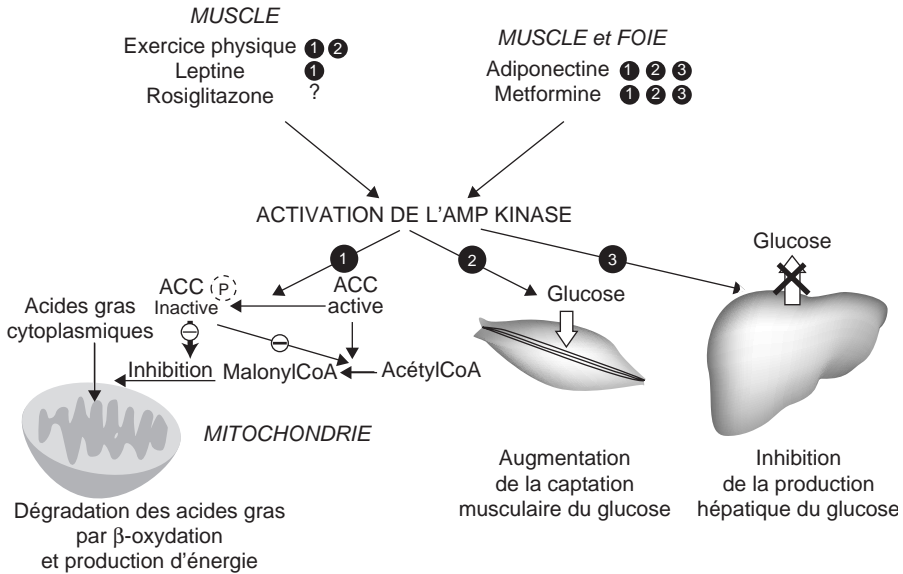


FIG. 1. — L'exercice physique, la leptine, l'adiponectine, la metformine et la rosiglitazone activent l'AMP kinase dans le muscle et/ou le foie, pouvant conduire à la dégradation mitochondriale des acides gras (voie 1), l'augmentation de l'entrée du glucose dans le muscle (voie 2), et/ou l'inhibition de la production hépatique de glucose (voie 3) [15, 16, 21, 30, 40]. Certains de ces effets ont été démontrés expérimentalement en réponse à l'un ou l'autre des activateurs de l'AMP kinase, comme indiqué sur le schéma. ACC : acétylCoA carboxylase.

limitation de l'alcool, des sucres d'absorption rapide (en particulier les sodas, que certains patients sous antirétroviraux avaient l'habitude de consommer avec leur traitement), et la maîtrise du poids (problème qui peut se poser dans les lipodystrophies partielles) sont au premier plan des recommandations. Historiquement, dans le diabète lipoatrophique congénital où les patients ont parfois un appétit féroce, le traitement par les anorexigènes a été l'un des premiers à montrer une efficacité sur les troubles métaboliques [26]. La consommation de graisses saturées, qui favorise la résistance à l'insuline [27], doit être également limitée. La substitution en triglycérides en chaîne moyenne pourrait avoir un effet favorable sur le diabète dans les lipoatrophies généralisées [28, 29].

Enfin, l'insulino-résistance et les troubles de la tolérance au glucose, la dyslipidémie, et la répartition androïde du tissu adipeux pour les patients porteurs de lipodystrophies partielles sont des facteurs de risque cardio-vasculaire majeurs. Il faut donc lutter contre la présence d'autres de ces facteurs, en particulier le tabagisme et l'hypertension artérielle.

Les traitements médicamenteux

METFORMINE

La metformine, dont le mode d'action n'est pas totalement élucidé, diminue la production hépatique de glucose et augmente l'utilisation du glucose par le muscle en stimulant la translocation membranaire des transporteurs de glucose GLUT 4.

Ces effets pourraient être médiés par l'activation de l'AMP kinase dans le muscle et le foie [30] (voir fig. 1). Il semble donc logique de proposer la metformine en première intention pour lutter contre l'insulino-résistance des lipodystrophies. Dans les formes non liées au VIH, seuls quelques cas traités par metformine sont rapportés [31, 32]. Dans les lipodystrophies liées aux traitements de la maladie VIH, la metformine n'a fait l'objet que de peu d'études (tableau I). Saint-Marc et Touraine [33] ont traité par metformine (850 mg trois fois par jour) 14 patients VIH+ non diabétiques mais insulino-résistants (insulinémie à jeun > 20 mU/l) et présentant une adiposité centrale sous inhibiteurs de protéase. L'effet de la metformine à 2 mois chez ces patients, comparés à un groupe similaire non traité, est favorable sur l'insulinémie mesurée au temps 120 min de l'HGPO, sur la quantité de tissu adipeux viscéral (moins 37,5 %), sur le rapport des quantités de tissu adipeux viscéral/sous-cutané (VAT/SAT) et sur la triglycéridémie (moins 30 %). Ces deux derniers résultats n'ont pas été confirmés par les études de Hadigan et coll. [34-36] qui ont réalisé un essai contrôlé de la metformine (500 mg deux fois par jour) pendant 3 mois, contre placebo, suivi d'une prolongation de 6 mois du traitement par metformine en ouvert. Les sujets traités n'étaient pas diabétiques, mais soit intolérants au glucose, soit hyperinsulinémiques à jeun (> 15 mU/l). Tous avaient une lipodystrophie définie par des critères cliniques. Le traitement prolongé par la metformine a permis une diminution de l'index de masse corporelle chez des sujets souvent en surpoids au début de l'étude, avec une diminution concomitante de l'insulinémie et du tour de taille. Néanmoins, la perte de masse grasse semble avoir été uniformément répartie, puisque le rapport VAT/SAT est resté inchangé. La metformine a permis une diminution d'un marqueur de risque cardiovasculaire, l'activateur tissulaire du plasminogène, mais le taux des lipides plasmatiques n'a pas été modifié. Le traitement par la metformine pose néanmoins le problème du risque d'acidose lactique chez les patients traités par des analogues nucléosidiques, dont la toxicité mitochondriale génère parfois une hyperlactatémie. Dans les études publiées, la tolérance de la metformine était bonne, mais une grande prudence s'impose néanmoins chez ces patients. Une altération de la fonction rénale, un risque d'hypoxie, ou une cytopathie mitochondriale patente contre-indiquent formellement la metformine.

THIAZOLIDINEDIONES

Les thiazolidinediones sont des ligands agonistes de PPAR γ (*peroxisome proliferator-activated receptor γ*). Leurs effets passent ainsi probablement en majorité par l'activation de ce facteur de transcription surtout exprimé dans l'adipocyte, qui s'hétérodimérise avec RXR et induit l'expression de nombreux gènes impliqués dans la différenciation adipocytaire et la sensibilité à l'insuline. Se trouvent alors associés deux effets qui semblent en premier lieu antagonistes : l'induction de la différenciation adipocytaire et donc la prise de poids, et l'amélioration de la sensibilité à l'insuline [37]. Sous thiazolidinediones, la lipolyse adipocytaire est inhibée, avec une diminution du taux circulant d'acides gras libres qui améliore la sensibilité à l'insuline. Récemment l'équipe de Lazar [38] a montré que les thiazolidinediones induisent l'expression de la glycérol kinase dans l'adipocyte, où cette enzyme est normalement absente : les thiazolidinediones permettent donc à l'adipocyte d'utiliser plus facilement le glycérol circulant et de l'estérifier par des molécules d'acides gras en triglycérides, qui sont stockés dans la cellule adipeuse

TABLEAU I. — ESSAIS DE TRAITEMENTS PAR LA METFORMINE DANS LE SYNDROME LIPODYSTROPHIQUE ASSOCIÉ AUX TRAITEMENTS DE LA MALADIE VIH.

NOMBRE DE PATIENTS	CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS	DOSE QUOTIDIENNE ET DURÉE DU TRAITEMENT	TYPE D'ESSAI	PRINCIPAUX RÉSULTATS	RÉFÉRENCES
27	Adiposité centrale et hyperinsulinémie (> 20 mU/l) sous antiprotéases	3 × 850 mg, 2 mois	avec groupe contrôle non traité	⚡ insulïnémie ⚡ VAT, ⚡ Tg	Saint-Marc et Touraine, <i>AIDS</i> , 1999 [33]
25	LD sous HAART, non diabétiques intolérants au glucose et/ou hyperinsulinémiques (> 15 mU/l)	2 × 500 mg, 3 mois	contre placebo	⚡ poids, ⚡ insulïnémie ⚡ VAT, ⚡ SAT rappel VAT/SAT inchangé ⚡ PA diastolique, ⚡ tPA, ⚡ PAII	Hadigan et coll., <i>JAMA</i> , 2000 [34] et <i>JCEM</i> , 2001 [35]
19	LD sous HAART, non diabétiques intolérants au glucose et/ou hyperinsulinémiques (> 15 mU/l)	2 × 500 à 850 mg, 6 mois	ouvert, suite du protocole précédent	⚡ poids, ⚡ tour de taille ⚡ tPA, insulïnémie stabilisée	Hadigan et coll., <i>JCEM</i> , 2002 [36]

LD : lipodystrophie ; HAART : *highly active antiretroviral treatment* ; PA : pression artérielle ; tPA : activateur tissulaire du plasminogène ; PAII : inhibiteur de l'activateur du plasminogène ; VAT : tissu adipeux viscéral ; SAT : tissu adipeux sous-cutané ; Tg : triglycérides.

(fig. 2). La diminution du taux des acides gras libres, et le stockage des triglycérides dans la seule cellule adipeuse qui en résulte, protègent les autres tissus, et en particulier le muscle, du phénomène de lipotoxicité qui induit la résistance à l'insuline. Sur ce point, les effets des thiazolidinediones iraient donc dans le même sens que ceux de la leptine, qui oriente également le stockage des graisses dans l'adipocyte [39]. De plus, récemment, il a été montré que la rosiglitazone aurait un effet direct sur le muscle en activant l'AMP kinase, par un mécanisme encore non élucidé et sans que les conséquences métaboliques n'en aient été formellement prouvées [40] (voir fig. 1). Les thiazolidinediones permettent aussi de diminuer la sécrétion du tumor necrosis factor α (TNF α) et d'augmenter celle de l'adiponectine, contribuant à l'amélioration de la sensibilité à l'insuline. Enfin elles diminueraient aussi la tension artérielle et le taux de PAI1 (inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1), améliorant la fibrinolyse et diminuant l'épaisseur intima-média carotidienne, et la pioglitazone abaisserait le taux de triglycérides et augmenterait celui du HDL-cholestérol [41].

Comme les travaux *in vitro* l'avaient suggéré [42], les thiazolidinediones semblent favoriser la redistribution du tissu adipeux en diminuant le ratio VAT/SAT dans le diabète de type 2 [43, 44]. Ceci pourrait être particulièrement intéressant pour corriger les lipodystrophies partielles, mais peu d'études sont encore dis-

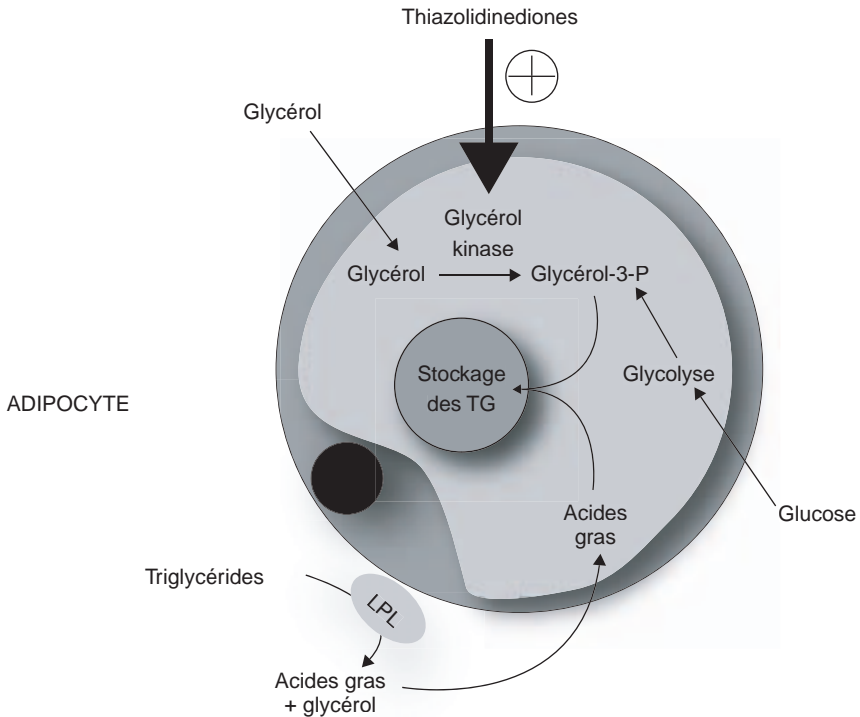


FIG. 2. — Les thiazolidinediones induisent l'expression de la glycéról kinase dans l'adipocyte, favorisant le stockage des triglycérides et la diminution du taux des acides gras libres circulants [38]. LPL : lipoprotéine lipase.

ponibles concernant cet effet. Seule la troglitazone a fait l'objet d'une étude dans les lipodystrophies des patients non infectés par le VIH. Il s'agit d'une étude ouverte de 20 patients, dont 4 présentaient une lipo-atrophie généralisée et 16 une lipodystrophie partielle, traités par troglitazone pendant 6 mois [45]. L'efficacité sur l'hyperglycémie a été majeure, avec une diminution moyenne de l'HbA1C de 2,8 points chez les 13 patients diabétiques ayant poursuivi le traitement pendant 6 mois. En parallèle, le taux des triglycérides et des acides gras libres circulants était significativement diminué, avec une diminution du quotient respiratoire en faveur d'une augmentation de l'oxydation des lipides. La prise de poids moyenne était de 2,4 kg, avec une augmentation de la quantité de tissu adipeux sous-cutané au niveau de l'abdomen et des cuisses (de 34 et de 19 %, respectivement) tandis que la graisse viscérale avait tendance à diminuer, quoique les valeurs n'aient pas atteint la significativité statistique. Enfin, le volume du foie a diminué de 13 % en moyenne au cours de cette étude, montrant l'intérêt potentiel des thiazolidinediones dans le traitement de la stéatose hépatique associée aux lipodystrophies. Néanmoins, l'hépatotoxicité de la troglitazone, due à des phénomènes immuno-allergiques, a nécessité l'arrêt de la commercialisation de cette molécule. Cette hépatotoxicité ne semble pas être liée à l'activation de PPAR γ , mais à certains métabolites qui ne sont pas générés par les nouveaux produits, rosiglitazone et pioglitazone.

Les études *in vitro*, qui ont montré que les effets délétères des antiprotéases sur la différenciation et les fonctions adipocytaires pouvaient être, au moins partiellement, corrigés par les thiazolidinediones (voir communication précédente de M. Caron), laissent à penser que ces molécules pourraient être particulièrement appropriées pour traiter les lipodystrophies des patients sous antirétroviraux. Les premières études cliniques dans cette indication montrent une bonne tolérance de ces molécules et des résultats intéressants, quoiqu'inhomogènes (tableau II) [46-50]. Ainsi, l'étude récente de Gelato et coll. [49], qui a utilisé la technique de référence du clamp euglycémique hyperinsulinémique pour mesurer la sensibilité à l'insuline, montre une amélioration majeure de celle-ci (utilisation du glucose augmentée de 59 % après 3 mois de traitement), ainsi que de la répartition du tissu adipeux, chez 8 patients VIH +, insulino-résistants (utilisation du glucose au cours du clamp inférieure d'au moins une déviation standard par rapport aux valeurs normales), sous antirétroviraux, après 3 mois de traitement par rosiglitazone. En revanche, l'équipe finlandaise de H. Yki-Jarvinen a présenté au 9^e congrès CROI en 2002 une étude évaluant un traitement de 6 mois par rosiglitazone contre placebo chez 30 patients VIH + sous trithérapie porteurs de lipodystrophies [50] : bien que l'insulinémie se soit abaissée, ainsi que la quantité de graisse intra-hépatique mesurée par spectroscopie RMN, l'augmentation significative des triglycérides (de 3,5 à 4,7 mmol/l en moyenne) et du cholestérol (de 6 à 7,2 mmol/l en moyenne) ainsi que l'absence d'effet sur la répartition du tissu adipeux (sous-cutané versus viscéral, mesuré par IRM) sont décevants. D'autres études, incluant un plus grand nombre de patients, sont nécessaires.

AUTRES MÉDICAMENTS HYPOGLYCÉMIANTS

Ils n'ont pas fait l'objet d'études spécifiques dans les lipodystrophies. Dans le cas des lipo-atrophies généralisées, où l'hyperglycémie est particulièrement difficile à contrôler, de très fortes doses d'insuline sont souvent nécessaires [51]. L'utilisation de l'analogie lispro pourrait donner quelques résultats [32]. Enfin, il

TABLEAU II. — ESSAIS DE TRAITEMENTS PAR LES THIAZOLIDINEDIONES DANS LE SYNDROME LIPODYSTROPHIQUE ASSOCIÉ AUX TRAITEMENTS DE LA MALADIE VIH.

NOMBRE DE PATIENTS	CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS	MOLÉCULE UTILISÉE DOSE QUOTIDIENNE ET DURÉE	TYPE D'ESSAI	PRINCIPAUX RÉSULTATS	RÉFÉRENCES
6	Diabétiques, LD et dyslipidémiques sous antiprotéases	Troglitazone, 400 mg, 3 mois	ouvert	↗ sensibilité à l'insuline (ITT) ↘ VAT, ↗ SAT, ↘ Tg	Walli et coll., Res Exp Med, 2000 [46]
9	LD sous HAART, non diabétiques	Pioglitazone, 30 à 45 mg, 6 mois	ouvert	4/9 patients : régression subjective de la LD, lipides stables	Calmy et coll., Antiviral Therapy, 2001 [47]
9	Patients sous antirétroviraux insulino-résistants, normoglycémiques	Rosiglitazone, 4 à 8 mg, 24 sem.	ouvert	4/9 patients : régression subjective de la lipo-atrophie	Visnegarwala et coll., Antiviral Therapy, 2001 [48]
30	LD sous HAART	Rosiglitazone, 8 mg, 24 sem.	contrôlé, contre placebo	↘ insulinémie, ↗ Tg pas de régression de la LD	Sutinen et coll., 9 ^e CROI, 2002 [50]
8	Patients sous antirétroviraux insulino-résistants	Rosiglitazone, 8 mg, 6 à 12 sem.	ouvert	↗ sensibilité à l'insuline (clamp) ↘ VAT (21 %), ↗ SAT(23 %)	Gelato et coll., JAIDS, 2002 [48]

LD : lipodystrophie ; HAART : *highly active antiretroviral treatment* ; sem. : semaines ; VAT : tissu adipeux viscéral ; SAT : tissu adipeux sous-cutané ; ITT : test de tolérance à l'insuline ; Tg : triglycérides.

est à noter que le répaglinide est métabolisé par le CYP3A4, comme les inhibiteurs de protéase ; l'association de ces deux types de produits est donc à éviter [52].

LEPTINE

Comme discuté plus haut, le déficit en leptine des patients atteints de lipodystrophie pourrait jouer un rôle important dans le développement des troubles métaboliques. Un essai d'un traitement par leptine a ainsi été réalisé dans cette indication. Chez 9 patients lipodystrophiques (8 lipo-atrophies généralisées et une forme partielle), non infectés par le VIH, déficitants en leptine (taux circulants inférieurs à 4 ng/l), un traitement substitutif par cette hormone, administrée par voie sous-cutanée pendant 4 mois au cours d'un essai ouvert, a permis d'améliorer nettement les paramètres métaboliques [53]. En effet, alors que le taux circulant de leptine a été ramené à des valeurs physiologiques, l'HbA1C des 8 patients diabétiques a baissé de 1,9 points, les triglycérides de 60 %, et le volume du foie de 28 % en moyenne. Chez trois de ces patients, le clamp euglycémique hyperinsulinémique a montré une nette amélioration de la sensibilité à l'insuline au niveau du foie et des tissus périphériques, et la spectroscopie RMN une diminution importante du contenu hépatique (moins 86 %) et musculaire (moins 33 %) en triglycérides, après l'administration de leptine pendant 3 mois [54]. L'apport calorique journalier a été réduit dans le même temps de 2 680 à 1 600 kcal en moyenne : les patients semblent donc bien sensibles à l'effet anorexigène de la leptine, mais on ne peut donc pas trancher entre le rôle direct de la leptine ou celui de la restriction calorique dans l'obtention des résultats métaboliques. Ce traitement a été bien toléré. La leptine n'est pas commercialisée pour l'instant, et d'autres études sont nécessaires, en particulier concernant les lipodystrophies de la maladie VIH, pour lesquelles aucune donnée sur les effets de la leptine n'est encore disponible.

TRAITEMENT DE LA DYSLIPIDÉMIE

Qui traiter ?

Les patients lipodystrophiques sont sujets à des poussées d'hypertriglycéridémie majeure, qu'il faut absolument éviter car elles peuvent conduire à des pancréatites aiguës (ce risque est réel à partir de 10 à 15 g/l de triglycérides). De plus, il a été montré que l'hypertriglycéridémie est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant. Ainsi, dès 2 g/l de triglycérides, des recommandations hygiéno-diététiques (voir plus haut) doivent être données [55]. En fait, les patients atteints de lipodystrophie, quelle qu'en soit l'étiologie, devraient pouvoir bénéficier des recommandations publiées pour la population générale. Chez ces patients, l'estimation du taux de LDL-cholestérol par l'équation de Friedewald (cholestérol total – HDL-cholestérol – Tg/5, l'ensemble en g/l) est souvent gênée par l'hypertriglycéridémie. On peut donc, soit mesurer directement le LDL-cholestérol, soit raisonner sur la valeur du cholestérol « non-HDL », comme indiqué dans les dernières recommandations du NCEP américain (National Cholesterol Education Program) [56]. Ces recommandations individualisent aussi

TABLEAU III. — LA PRÉSENCE DE TROIS OU PLUS DE CES CRITÈRES PERMET LE DIAGNOSTIC DE SYNDROME MÉTABOLIQUE.

– Tour de taille supérieur à	102 cm chez l'homme 88 cm chez la femme
– Triglycéridémie supérieure ou égale à 1,5 g/l	
– HDL-cholestérol inférieur à	0,4 g/l chez l'homme 0,5 g/l chez la femme
– Pression artérielle supérieure ou égale à 130/85 mmHg	
– Glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,1 g/l	

les patients atteints de syndrome métabolique, ce qui est le cas de la majorité des patients porteurs de syndromes lipodystrophiques (tableau III) : l'accent est mis chez ces patients sur l'importance des règles hygiéno-diététiques, la prescription d'aspirine en cas de coronaropathie, et la correction de l'hypertriglycéridémie et de la baisse du HDL-cholestérol. Enfin, au dessus de 5 g/l de triglycéridémie, la baisse des triglycérides devient le principal objectif thérapeutique, qui devrait être atteint avant de ramener le LDL-cholestérol à des valeurs normales [56]. Dans la lipodystrophie partielle familiale de Dunnigan, situation à haut risque d'athérosclérose, les principales caractéristiques de la dyslipidémie sont en effet l'hypertriglycéridémie et la baisse du HDL-cholestérol [57, 58]. L'hypertriglycéridémie est classique dans le syndrome lipodystrophique lié aux traitements de la maladie VIH, mais la baisse du HDL-cholestérol y est également associée, en particulier lorsqu'il existe une accumulation centrale de tissu adipeux [59]. La prise en compte de l'ensemble des facteurs de risque vasculaire est très importante. Dans les lipodystrophies liées aux traitements de la maladie VIH, la responsabilité indépendante de l'infection et/ou de ses traitements dans ce risque est controversée [60, 61].

Comment traiter ?

L'hypertriglycéridémie majeure s'accompagne d'une augmentation des acides gras libres circulants et engendre ainsi une insulino-résistance. Dans les lipodystrophies généralisées, l'importance de l'hypertriglycéridémie peut nécessiter des traitements d'exception, comme les échanges plasmatiques [62]. Les fibrates, qui activent le facteur transcriptionnel PPAR α , stimulent la lipoprotéine lipase, diminuent le taux de VLDL et augmentent le transport inverse du cholestérol des tissus périphériques vers le foie [63]. Dans le diabète lipoatrophique, les fibrates ont montré une efficacité à la fois sur les triglycérides et le diabète [64]. Ils semblent plutôt bien adaptés au traitement de ces dyslipidémies qui associent la plupart du temps hypertriglycéridémie et baisse du HDL-cholestérol, sans augmentation majeure du LDL-cholestérol. Le gemfibrozil et le fénofibrate, bien que métabolisés par les cytochromes P450, n'utiliseraient pas la voie de l'isoforme CYP3A4 et n'interagiraient donc pas avec les antiprotéases. Les fibrates n'ont fait l'objet que de peu d'études dans les lipodystrophies des patients infectés par le VIH, avec des résultats de modestes à satisfaisants suivant les auteurs [65,

66]. Les statines, qui ont une moindre efficacité que les fibrates sur l'hypertriglycéridémie et la baisse du HDL-cholestérol, sont néanmoins indiquées en cas d'élévation du LDL-cholestérol au delà du seuil d'intervention (qui dépend, d'après les recommandations françaises, du nombre de facteurs de risque du patient, soit 5,7 ; 4,9 ; 4,1 ou 3,4 mmol/l si aucun, 1, 2, ou 3 et plus facteur(s) de risque sont présents, respectivement). La seule statine utilisable chez les patients sous antiprotéases, car n'étant pas métabolisée par la voie CYP3A4, est la pravastatine. L'association statine-fibrate n'a pas été étudiée chez ces patients mais devrait être utilisée avec la plus grande prudence, surtout chez les patients VIH+ déjà polymédicamentés.

Les recommandations américaines, spécifiques aux traitements des complications métaboliques associées aux traitements antirétroviraux de l'infection par le VIH, viennent d'être publiées [67].

PROBLÈME DE LA STÉATOSE HÉPATIQUE

Elle est présente dans tous les syndromes lipodystrophiques, quelle qu'en soit leur étiologie. Elle peut se compliquer de cirrhose, et l'hypertension portale ainsi que l'insuffisance hépatique sont des causes importantes de mortalité dans le diabète lipoatrophique congénital [68]. Les anomalies hépatiques doivent donc être prises en charge en milieu spécialisé. Les traitements par thiazolidinediones, leptine, (ou adiponectine ?) apporteront peut-être une réponse thérapeutique spécifique.

SYNDROME DES OVAIRES POLYKYSTIQUES

Il a été très peu étudié dans le contexte des lipodystrophies, bien que la plupart des études signalent sa prévalence élevée chez ces femmes, quelle que soit la nature ou l'origine du trouble de la répartition ou du développement du tissu adipeux. En fait, un syndrome des ovaires polykystiques est habituel dans toutes les situations d'insulino-résistance sévère. Si l'on extrapole à partir des résultats rapportés dans les formes communes de syndrome des ovaires polykystiques, le traitement par metformine et/ou thiazolidinediones pourrait être utile pour améliorer la fonction ovarienne [69]. Des études sont là aussi nécessaires pour évaluer l'impact des traitements.

TRAITEMENT DE LA LIPODYSTROPHIE ELLE-MÊME

Elle fait l'objet d'une prise en charge en chirurgie plastique, essentielle pour permettre l'intégration sociale chez certains patients sévèrement atteints par une lipo-atrophie majeure du visage. Plusieurs techniques sont possibles : injection localisée de tissu adipeux prélevé au niveau sous-cutané abdominal chez le même patient (technique de Coleman) [70], de composés exogènes (acide polylactique (New Fill), collagène, silicone, acide hyaluronique...) [71]. Ces techniques ont

surtout été utilisées pour corriger les lipo-atrophies faciales des patients infectés par le VIH et sont en général satisfaisantes à court terme, mais aucune étude ne présente les résultats à long terme.

SPÉCIFICITÉS DE LA PRISE EN CHARGE SELON LES DIFFÉRENTS TYPES DE LIPODYSTROPHIE

Lipoatrophies généralisées d'origine génétique

En dehors de la prise en charge des troubles métaboliques, une surveillance cardiaque est nécessaire ; en effet, l'hypertrophie musculaire associée à ces maladies atteint aussi les fibres myocardiques, pouvant conduire à une cardiomégalie et une fibrose, responsable de sténoses supra-aortiques, et à une insuffisance cardiaque, cause fréquente de mortalité chez ces patients [26, 72]. Des anomalies rhumatologiques peuvent aussi se voir, avec des lésions ostéocondensantes des os longs, du rachis, du bassin, des articulations, et des lacunes métaphyso-épiphysaires des os longs et des phalanges [73], pouvant être responsables de fractures pathologiques ou d'arthralgies. Un retard mental est possible, surtout dans les formes liées aux anomalies de la seipine, associées aussi à de plus graves atteintes métaboliques et à une mortalité plus précoce [68].

La lipodystrophie de Dunnigan et les mutations de la lamine A/C

Les mutations de la lamine A/C peuvent conduire à plusieurs phénotypes distincts. À ce jour, pas moins de six maladies liées à de telles mutations sont connues [74]. En dehors de la lipodystrophie de Dunnigan, les « laminopathies » comportent en effet :

- la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss (EDMD), autosomale dominante ou récessive, caractérisée par des contractures musculaires et tendineuses précoces, une atrophie musculaire progressive et des troubles conductifs cardiaques ;
- la dystrophie musculaire des ceintures de type 1B (LGMD1B), autosomale dominante, dont l'atteinte musculaire prédomine à la partie proximale des membres ;
- la cardiomyopathie dilatée avec troubles conductifs (DCM-CD), épargnant les muscles squelettiques ;
- la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 2 (CMT2B1), neuropathie axonale de transmission autosomale récessive ;
- la dysplasie acro-mandibulaire (MAD), autosomale récessive, associant malformations osseuses, dysmorphie cranio-faciale, lipodystrophie partielle et signes de vieillissement prématuré.

Devant un syndrome lipodystrophique de Dunnigan, la recherche et la prise en charge des éventuels phénotypes associés est nécessaire. En effet, des cas d'association de telles lipodystrophies avec des dystrophies musculaires squelettiques ou cardiaques ont été rapportés [75, 76, observations personnelles]. Il faut donc rechercher une cardiomyopathie et des troubles du rythme cardiaque en faisant pratiquer au minimum une échographie et un holter cardiaques. En effet, les

troubles conductifs éventuels nécessitent un dépistage précoce et une prise en charge spécifique pour éviter le risque de mort subite. Un examen neurologique spécialisé s'impose également, à la recherche de signes de dystrophie musculaire.

Lipodystrophie liée au VIH

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES AVEC LES ANTIRÉTROVIRAUX

La prise en charge, comme déjà indiqué, doit tenir compte des interactions médicamenteuses avec les nombreuses autres molécules utilisées chez ces patients. Concernant l'association avec les antiprotéases, la seule statine utilisable est la pravastatine. La prescription de metformine associée aux analogues nucléosidiques doit être prudente. En pratique, lors de l'utilisation de tout traitement, il faut évaluer les possibles interactions médicamenteuses, en particulier dues aux inductions ou répressions enzymatiques [52].

De plus, en raison du rôle important (bien que non exclusif) des antiprotéases dans le syndrome lipodystrophique des patients infectés par le VIH (voir communications précédentes de J. Capeau et M. Caron), le choix des molécules pour l'initiation d'un traitement antirétroviral devrait tenir compte des antécédents personnels et familiaux de troubles métaboliques [67]. Enfin, plusieurs études de remplacement des antirétroviraux (« *switch* ») ont été menées.

CHANGEMENT DE TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL (« SWITCH »)

Ces études donnent des résultats inhomogènes, les méthodes d'évaluation et les critères d'inclusion étant variables [77]. Leur interprétation reste délicate.

Le *switch* des inhibiteurs de protéase pour des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse du virus (efavirenz ou névirapine) ou pour l'abacavir donnent de bons résultats immunovirologiques, à l'exception de l'abacavir pour les patients ayant déjà été traités par des analogues nucléosidiques seuls et infectés par des souches virales porteuses des mutations spécifiques de ces molécules. Certaines études montrent une amélioration de la répartition des graisses corporelles, néanmoins le plus souvent évaluée de façon subjective. La sensibilité à l'insuline a été peu étudiée mais pourrait également être améliorée [78-80]. L'amélioration la plus souvent retrouvée porte sur le bilan lipidique, avec une efficacité probable de la névirapine qui diminue le taux de LDL-cholestérol en augmentant la fraction HDL-cholestérol [81]. Les études de cohortes de patients naïfs de tout traitement antirétroviral à l'inclusion devraient apporter des réponses plus solides sur l'implication de l'une ou l'autre des molécules dans les altérations métaboliques et la lipodystrophie. Deux de ces études ont été présentées lors du congrès sur les lipodystrophies qui s'est tenu à San Diego en septembre 2002 : elles montrent que l'utilisation du nelfinavir plutôt que l'efavirenz, de l'association didanosine (DDI) – stavudine (d4T) plutôt que zidovudine (AZT) – lamivudine (3TC), ou du d4T plutôt que de l'AZT, conduit à une diminution significative de la quantité de tissu adipeux sous-cutané des membres inférieurs [82, 83]. Les résultats métaboliques de ces études n'ont pas encore été présentés. Enfin, une nouvelle antiprotéase, l'atazanavir, semble donner moins d'effets secondaires que les autres molécules de sa classe : le remplacement du nelfinavir par l'atazanavir a conduit à une diminution des triglycérides, ainsi que des taux du cholestérol total et de sa fraction LDL [84]. Ce

traitement n'induit pas d'hyperinsulinémie à 24 semaines [85]. De même, le transport du glucose dans des modèles cellulaires adipocytaires ou myocytaires, ainsi que l'activité du protéasome, impliqué dans la dégradation de l'apoB et du facteur de transcription SREBP1, deux facteurs associés aux troubles métaboliques des lipodystrophies liées au VIH [86-89, voir communications de J. Capeau et M. Caron], sont moins affectés par l'atazanavir que par les autres antiprotéases [90].

AUTRES TRAITEMENTS PROPOSÉS

L'utilisation des anabolisants tels que l'hormone de croissance (GH) et les stéroïdes sont illogiques dans les syndromes lipodystrophiques qui ne comportent pas de perte de masse maigre, ni de masse musculaire. De plus, ces produits aggravent la résistance à l'insuline. Dans un essai récent, 4 patients lipodystrophiques VIH+ sur 30, traités par GH pendant deux périodes successives de 6 mois, ont présenté un diabète, tandis que trois patients ont développé un cancer [91]. Malgré une diminution de la graisse viscérale, effective sous GH [91, 92], ce traitement ne semble donc pas adapté aux lipodystrophies, tout au moins aux doses ayant été testées, car il induit des anomalies de l'homéostasie du glucose [91-93]. Concernant le traitement par les androgènes chez l'homme, aucune étude n'a été rapportée sur leur utilisation en cas de lipodystrophie.

PERSPECTIVES

Actuellement des études contrôlées, incluant un nombre suffisant de sujets, manquent donc cruellement pour guider les choix thérapeutiques, et la correction des troubles métaboliques associés aux lipodystrophies reste difficile. Les connaissances très incomplètes de la physiopathologie de ces maladies et l'hétérogénéité de leur présentation clinique n'aident pas non plus le clinicien dans le choix du traitement le plus approprié. Néanmoins, la prise en charge globale du risque cardio-vasculaire, l'amélioration du régime alimentaire et l'augmentation de l'activité physique sont essentiels. Les traitements insulino-sensibilisateurs tels que la metformine et les thiazolidinediones ont certainement toute leur place, bien que l'on manque de recul concernant ces dernières molécules. Les molécules doubles agonistes PPAR α et γ , actuellement en développement, auront peut-être encore un intérêt chez ces patients, en corrigeant à la fois la résistance à l'insuline et la dyslipidémie. Enfin, la correction du déficit en leptine et en adiponectine, qui améliore à la fois la sensibilité à l'insuline, le contrôle glycémique, la dyslipidémie et la stéatose hépatique dans les modèles lipoatrophiques murins, et, concernant la leptine, dans les lipodystrophies non liées à la maladie VIH chez l'homme [3, 14, 53, 54], représente un espoir thérapeutique chez ces patients et sera probablement prochainement étudiée plus avant.

BIBLIOGRAPHIE

1. SHIMOMURA I, HAMMER RE, RICHARDSON JA et al. Insulin resistance and diabetes mellitus in transgenic mice expressing nuclear SREBP-1c in adipose tissue : model for congenital generalized lipodystrophy. *Genes Dev*, 1998, 12 : 3182-3194.

2. GAVRILOVA O, MARCUS-SAMUELS B, GRAHAM D et al. Surgical implantation of adipose tissue reverses diabetes in lipoatrophic mice. *J Clin Invest*, 2000, *105* : 271-278.
3. YAMAUCHI T, KAMON J, WAKI H et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med*, 2001, *7* : 941-946.
4. COLOMBO C, CUTSON JJ, YAMAUCHI T et al. Transplantation of adipose tissue lacking leptin is unable to reverse the metabolic abnormalities associated with lipoatrophy. *Diabetes*, 2002, *51* : 2727-2733.
5. AGARWAL AK, ARIOGLU E, DE ALMEIDA S et al. AGPAT2 is mutated in congenital generalized lipodystrophy linked to chromosome 9q34. *Nat Genet*, 2002, *31* : 21-23.
6. SZCZEPANIAK LS, BABCOCK EE, SCHICK F et al. Measurement of intracellular triglyceride stores by H spectroscopy : validation in vivo. *Am J Physiol*, 1999, *276* : E977-E989.
7. GAN SK, SAMARAS K, THOMPSON CH et al. Altered myocellular and abdominal fat partitioning predict disturbance in insulin action in HIV protease inhibitor-related lipodystrophy. *Diabetes*, 2002, *51* : 3163-3169.
8. BEHRENS GM, BOERNER AR, WEBER K et al. Impaired glucose phosphorylation and transport in skeletal muscle cause insulin resistance in HIV-1-infected patients with lipodystrophy. *J Clin Invest*, 2002, *110* : 1319-1327.
9. SHULMAN GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest*, 2000, *106* : 171-176.
10. HEGELE RA, CAO H, HUFF MW et al. LMNA R482Q mutation in partial lipodystrophy associated with reduced plasma leptin concentration. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, *85* : 3089-3093.
11. ESTRADA V, SERRANO-RIOS M, MARTINEZ LARRAD MT et al. Leptin and adipose tissue maldistribution in HIV-infected male patients with predominant fat loss treated with antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002, *29* : 32-40.
12. HAQUE WA, SHIMOMURA I, MATSUZAWA Y et al. Serum adiponectin and leptin levels in patients with lipodystrophies. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, *87* : 2395-2398.
13. VIGOUROUX C, MAACHI M, NGUYEN T-H et al. Serum adipocytokines are related to lipodystrophy and metabolic alterations in HIV-infected men under PI-based HAART. *AIDS*, 2003, sous presse.
14. EBIHARA K, OGAWA Y, MASUZAKI H et al. Transgenic overexpression of leptin rescues insulin resistance and diabetes in a mouse model of lipoatrophic diabetes. *Diabetes*, 2001, *50* : 1440-1448.
15. MINOKOSHI Y, KIM YB, PERONI OD et al. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature*, 2002, *415* : 339-343.
16. YAMAUCHI T, KAMON J, MINOKOSHI Y et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med*, 2002, *8* : 1288-1295.
17. MONTAGUE CT, O'RAHILLY S. The perils of portliness : causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes*, 2000, *49* : 883-888.
18. THIEBAUT R, DAUCOURT V, MERCIÉ P et al. Lipodystrophy, metabolic disorders, and human immunodeficiency virus infection : Aquitaine Cohort, France, 1999. Groupe d'Epidemiologie Clinique du Syndrome d'Immunodeficiency Acquisée en Aquitaine. *Clin Infect Dis*, 2000, *31* : 1482-1487.
19. NARCISO P, TOZZI V, D'OFFIZI G et al. Metabolic and morphologic disorders in patients treated with highly active antiretroviral therapy since primary HIV infection. *Ann NY Acad Sci*, 2001, *946* : 214-222.
20. SAVES M, RAFFI F, CAPEAU J et al. Factors related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with human immunodeficiency virus infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 2002, *34* : 1396-1405.
21. VAVVAS D, APAZIDIS A, SAHA AK et al. Contraction-induced changes in acetyl-CoA carboxylase and 5'-AMP-activated kinase in skeletal muscle. *J Biol Chem*, 1997, *272* : 13255-13261.
22. ROUBENOFF R, WEISS L, MCDERMOTT A et al. A pilot study of exercise training to reduce trunk fat in adults with HIV-associated fat redistribution. *AIDS*, 1999, *13* : 1373-1375.
23. JONES SP, DORAN DA, LEATT PB et al. Short-term exercise training improves body composition and hyperlipidaemia in HIV-positive individuals with lipodystrophy. *AIDS*, 2001, *15* : 2049-2051.
24. ROUBENOFF R, SCHMITZ H, BAIROS L et al. Reduction of abdominal obesity in lipodystrophy associated with human immunodeficiency virus infection by means of diet and exercise : case report and proof of principle. *Clin Infect Dis*, 2002, *34* : 390-393.

25. MOURIER A, GAUTIER JF, DE KERVILER E et al. Mobilization of visceral adipose tissue related to the improvement in insulin sensitivity in response to physical training in NIDDM. Effects of branched-chain amino acid supplements. *Diabetes Care*, 1997, 20 : 385-391.
26. SEIP M, TRYGSTAD O. Generalized lipodystrophy, congenital and acquired (lipoatrophy). *Acta Paediatr Suppl*, 1996, 413 : 2-28.
27. RIVELLESE AA, DE NATALE C, LILLI S. Type of dietary fat and insulin resistance. *Ann NY Acad Sci*, 2002, 967 : 329-335.
28. ANDRELLI F, HANAIRE-BROUTIN H, LAVILLE M et al. Effets spécifiques des triglycérides à chaîne moyenne (TCM) chez les patients diabétiques lipoatrophiques. *Diabetes Metab*, 2000, 26 (suppl 1) : O44 (abstract).
29. MONTENEGRO RM Jr, MONTENEGRO AP, FERNANDES MI et al. Triglyceride-induced diabetes mellitus in congenital generalized lipodystrophy. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2002, 15 : 441-447.
30. ZHOU G, MYERS R, LI Y et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest*, 2001, 108 : 1167-1174.
31. LABEILLE B, LALAU JD, CHOUQUAIS L et al. Lipoatrophic diabetes with insulin resistance controlled by metformin. *Ann Dermatol Venereol*, 1988, 115 : 1151-1152.
32. VANTYNGHEM MC, VIGOUROUX C, MAGRE J et al. Late-onset lipoatrophic diabetes. Phenotypic and genotypic familial studies and effect of treatment with metformin and lispro insulin analog. *Diabetes Care*, 1999, 22 : 1374-1376.
33. SAINT-MARC T, TOURAINE JL. Effects of metformin on insulin resistance and central adiposity in patients receiving effective protease inhibitor therapy. *AIDS*, 1999, 13 : 1000-1002.
34. HADIGAN C, CORCORAN C, BASGOZ N et al. Metformin in the treatment of HIV lipodystrophy syndrome : A randomized controlled trial. *JAMA*, 2000, 284 : 472-477.
35. HADIGAN C, MEIGS JB, RABE J et al. Increased PAI-1 and tPA antigen levels are reduced with metformin therapy in HIV-infected patients with fat redistribution and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86 : 939-943.
36. HADIGAN C, RABE J, GRINSPOON S. Sustained benefits of metformin therapy on markers of cardiovascular risk in human immunodeficiency virus-infected patients with fat redistribution and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87 : 4611-4615.
37. STUMVOLL M, HÅRING HU. Glitazones : clinical effects and molecular mechanisms. *Ann Med*, 2002, 34 : 217-224.
38. GUAN HP, LI Y, JENSEN MV, NEWGARD CB et al. A futile metabolic cycle activated in adipocytes by antidiabetic agents. *Nat Med*, 2002, 8 : 1122-1128.
39. UNGER RH, ZHOU YT, ORCI L. Regulation of fatty acid homeostasis in cells : novel role of leptin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96 : 2327-2332.
40. FRYER LG, PARBU-PATEL A, CARLING D. The Anti-diabetic drugs rosiglitazone and metformin stimulate AMP-activated protein kinase through distinct signaling pathways. *J Biol Chem*, 2002, 277 : 25226-25232.
41. KING AB, ARMSTRONG DU. Lipid response to pioglitazone in diabetic patients : clinical observations from a retrospective chart review. *Diabetes Technol Ther*, 2002, 4 : 145-151.
42. ADAMS M, MONTAGUE CT, PRINS JB et al. Activators of peroxisome proliferator-activated receptor gamma have depot-specific effects on human preadipocyte differentiation. *J Clin Invest*, 1997, 100 : 3149-3153.
43. KAWAI T, TAKEI I, OGUMA Y et al. Effects of troglitazone on fat distribution in the treatment of male type 2 diabetes. *Metabolism*, 1999, 48 : 1102-1107.
44. KAZAWA S, SUN F, ITO M et al. Efficacy of troglitazone on body fat distribution in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2000, 23 : 1067-1071.
45. 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.
46. WALLI R, MICHL GM, MUHLBAYER D et al. Effects of troglitazone on insulin sensitivity in HIV-infected patients with protease inhibitor-associated diabetes mellitus. *Res Exp Med (Berl)*, 2000, 199 : 253-262.
47. CALMY A, HIRSCHL B, KARSEGAARD L et al. A pilot study for the use of pioglitazone in the treatment of highly active antiretroviral therapy lipodystrophy syndromes. *Antiviral Ther*, 2001, 6 (suppl 4) : 32 (abstract).

48. VISNEGARWALA F, MALDONADO MR. Use of PPAR γ modulator rosiglitazone in normoglycemic patients with HIV lipodystrophy syndrome. *Antiviral Ther*, 2001, 6 (suppl 4) : 82 (abstract).
49. GELATO MC, MYNARCIK DC, QUICK JL et al. Improved Insulin Sensitivity and Body Fat Distribution in HIV-Infected Patients Treated With Rosiglitazone : A Pilot Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002, 31 : 163-170.
50. SUTINEN J, HAKKINEN AM, WESTERBACKA J et al. Rosiglitazone in the treatment of HAART-associated lipodystrophy (HAL) : a randomized, double-blind, placebo-controlled study. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, Février 2002, abstract LB13.
51. MEYER L, HADJADI S, GUERCI B et al. Lipoatrophic diabetes mellitus treated by continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Metab*, 1998, 23 : 544-546.
52. FICHTENBAUM CJ, GERBER JG. Interactions Between Antiretroviral Drugs and Drugs Used for the Therapy of the Metabolic Complications Encountered During HIV Infection. *Clin Pharmacokinet*, 2002, 41 : 1195-1211.
53. ORAL EA, SIMHA V, RUIZ E et al. Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *N Engl J Med*, 2002, 346 : 570-578.
54. PETERSEN KF, ORAL EA, DUFOUR S et al. Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. *J Clin Invest*, 2002, 109 : 1345-1350.
55. DUBÉ MP, SPRECHER D, HENRY WK et al. Preliminary guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in adults infected with human immunodeficiency virus and receiving anti-retroviral therapy : Recommendations of the Adult AIDS Clinical Trial Group Cardiovascular Disease Focus Group. *Clin Infect Dis*, 2000, 31 : 1216-1224.
56. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 2001, 285 : 2486-2497.
57. HEGELE RA. Familial partial lipodystrophy : a monogenic form of the insulin resistance syndrome. *Mol Genet Metab*, 2000, 71 : 539-544.
58. HEGELE RA. Premature atherosclerosis associated with monogenic insulin resistance. *Circulation*, 2001, 103 : 2225-2229.
59. FESSEL WJ, FOLLANSBEE SE, REGO J. High-density lipoprotein cholesterol is low in HIV-infected patients with lipodystrophic fat expansions : implications for pathogenesis of fat redistribution. *AIDS*, 2002, 16 : 1785-1789.
60. MERCIÉ P, THIEBAUT R, LAVIGNOLLE V et al. Evaluation of cardiovascular risk factors in HIV-1 infected patients using carotid intima-media thickness measurement. *Ann Med*, 2002, 34 : 55-63.
61. ACEVEDO M, SPRECHER DL, CALABRESE L et al. Pilot study of coronary atherosclerotic risk and plaque burden in HIV patients : 'a call for cardiovascular prevention'. *Atherosclerosis*, 2002, 163 : 349-354.
62. BOLAN C, ORAL EA, GORDEN P et al. Intensive, long-term plasma exchange therapy for severe hypertriglyceridemia in acquired generalized lipoatrophy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87 : 380-384.
63. FRUCHART JC, STAELS B, DURIEZ P. New concepts on the mechanism of action of fibrates and therapeutic prospectives in atherosclerosis *Bull Acad Natl Med*, 2001, 185 : 63-74.
64. PANZ VR, WING JR, RAAL FJ et al. Improved glucose tolerance after effective lipid-lowering therapy with bezafibrate in a patient with lipoatrophic diabetes mellitus : a putative role for Randle's cycle in its pathogenesis ? *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1997, 46 : 365-368.
65. CALZA L, MANFREDI R, CHIODO F. Use of fibrates in the management of hyperlipidemia in HIV-infected patients receiving HAART. *Infection*, 2002, 30 : 26-31.
66. MILLER J, BROWN D, AMIN J et al. A randomized, double-blind study of gemfibrozil for the treatment of protease inhibitor-associated hypertriglyceridaemia. *AIDS*, 2002, 16 : 2195-2200.
67. SCHAMBELAN M, BENSON CA, CARR A et al. Management of Metabolic Complications Associated With Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infection : Recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002, 31 : 257-275.
68. VAN MALDERGEM L, MAGRÉ J, KHALLOUF TE et al. Genotype-phenotype relationships in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *J Med Genet*, 2002, 39 : 722-733.
69. IUORNO MJ, NESTLER JE. Insulin-lowering drugs in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2001, 28 : 153-164.

70. LEVAN P, NGUYEN TH, LALLEMAND F et al. Correction of facial lipoatrophy in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy by injection of autologous fatty tissue. *AIDS*, 2002, 16 : 1985-1987.
71. TALMOR M, HOFFMAN LA, LATRENTA GS. Facial atrophy in HIV-related fat redistribution syndrome : anatomic evaluation and surgical reconstruction. *Ann Plast Surg*, 2002, 49 : 11-17.
72. BJÖRNSTAD PG, FOERSTER A, IHLEN H. Cardiac findings in generalized lipodystrophy. *Acta Paediatr Suppl*, 1996, 413 : 39-43.
73. WESTVIK J. Radiological features in generalized lipodystrophy. *Acta Paediatr Suppl*, 1996, 413 : 44-51.
74. BURKE B, STEWART CL. Life at the edge : the nuclear envelope and human disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2002, 3 : 575-585
75. GARG A, SPECKMAN RA, BOWCOCK AM. Multisystem dystrophy syndrome due to novel missense mutations in the amino-terminal head and alpha-helical rod domains of the lamin A/C gene. *Am J Med*, 2002, 112 : 549-555
76. VAN DER KOOI AJ, BONNE G, EYMARD B et al. Lamin A/C mutations with lipodystrophy, cardiac abnormalities, and muscular dystrophy. *Neurology*, 2002, 59 : 620-623
77. MURPHY RL, SMITH WJ. Switch studies : a review. *HIV Med*, 2002, 3 : 146-155.
78. MARTINEZ E, CONGET I, LOZANO L et al. Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 protease inhibitors to nevirapine. *AIDS*, 1999, 13 : 805-810.
79. MARTINEZ E, ROMEU J, GARCIA-VIEJO MA et al. An open randomized study on the replacement of HIV-1 protease inhibitors by efavirenz in chronically suppressed HIV-1-infected patients with lipodystrophy. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, Février 2001, abstract 668.
80. WALLI R, HUSTER K, BOGNER JR et al. Switching from PI to ABC improves insulin sensitivity and fasting lipids – 12-months follow-up. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, Février 2001, abstract 672.
81. NEGREDO E, RIBALTA J, PAREDES R et al. Reversal of atherogenic lipoprotein profile in HIV-1 infected patients with lipodystrophy after replacing protease inhibitors by nevirapine. *AIDS*, 2002, 16 : 1383-1389.
82. 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. *Antiviral Ther*, 2002, 7 : L18 (abstract).
83. NOLAN D, JAMES I, MCKINNON E et al. Effect of stavudine, zidovudine and HIV protease inhibitor therapy on subcutaneous leg fat wasting in HIV-infected males – a longitudinal study. *Antiviral Ther*, 2002, 7 : L18 (abstract).
84. MURPHY R, THIRY A, MANCINI M et al. Twelve weeks of atazanavir treatment reverses nelfinavir-associated hyperlipidemia : results from BMS AI424-044. *Antiviral Ther*, 2002, 7 : L10 (abstract).
85. SENSION M, THIRY A, GIORDANO M, AI424-034 International Study Team. Absence of insulin resistance through week 24 with atazanavir once-daily and efavirenz once-daily each with fixed-dose zidovudine plus lamivudine. *Antiviral Ther*, 2002, 7 : L26 (abstract).
86. LIANG JS, DISTLER O, COOPER DA et al. HIV protease inhibitors protect apolipoprotein B from degradation by the proteasome : a potential mechanism for protease inhibitor-induced hyperlipidemia. *Nat Med*, 2001, 7 : 1327-1331.
87. 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 : 1378-1388.
88. 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.
89. MISEREZ AR, MULLER PY, SPANIOL V. Indinavir inhibits sterol-regulatory element-binding protein-1c-dependent lipoprotein lipase and fatty acid synthase gene activations. *AIDS*, 2002, 16 : 1587-1594.
90. WANG S, MULVEY R, LAING N et al. Differentiation of atazanavir from other hiv-protease inhibitors in preclinical models of glucose uptake, lipogenesis and proteasome function. *Antiviral Ther*, 2002, 7 : L6 (abstract).

-
91. ENGELSON ES, GLESBY MJ, MENDEZ D et al. Effect of recombinant human growth hormone in the treatment of visceral fat accumulation in HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002, *30* : 379-391.
 92. LO JC, MULLIGAN K, NOOR MA et al. The effects of recombinant human growth hormone on body composition and glucose metabolism in HIV-infected patients with fat accumulation. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, *86* : 3480-3487.
 93. SCHWARZ JM, MULLIGAN K, LEE J et al. Effects of recombinant human growth hormone on hepatic lipid and carbohydrate metabolism in HIV-infected patients with fat accumulation. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, *87* : 942.

