

www.endocrinologieconferences.ca

La lipodystrophie associée au traitement HAART : Une approche pratique

PAR CATHERINE YU, M.D.

Depuis son émergence en 1981, l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a atteint des proportions pandémiques dans le monde¹. Le VIH a comme conséquence dévastatrice l'immunodéficience sévère entraînant la survenue de la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* (*carinii*), de la leucoencéphalopathie multifocale progressive et de l'infection disséminée par le complexe *Micobacteria avium*². L'avènement du traitement antirétroviral hautement actif (HAART) a réduit significativement la morbidité et la mortalité associées au VIH³ mais, de même que l'espérance de vie a augmenté, l'incidence des maladies chroniques a également augmenté⁴. Ce changement dans le type de morbidité associée au VIH souligne l'importance de comprendre les effets du VIH et du traitement HAART sur le système cardiovasculaire (CV) et le métabolisme. Dans ce numéro d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques*, nous adoptons une approche pratique dans notre revue de la lipodystrophie liée au VIH et des affections qui y sont associées – l'insulinorésistance et la dyslipidémie – incluant sa définition, son épidémiologie, sa pathogenèse et sa prise en charge.

HIV, HAART et risque CV

L'association entre le VIH, le traitement HAART et le risque CV est documentée depuis 1998⁷, bien que les données ne soient pas cohérentes^{5,6}. On ne sait pas précisément si l'association est secondaire à l'infection par le VIH elle-même, au traitement HAART ou aux deux. Les auteurs de deux études récentes se sont efforcés de faire la lumière sur cette question. Une étude de cohorte fondée sur des données provenant du système de santé⁸ a comparé le taux d'infarctus du myocarde (IM) aigu entre les patients infectés par le VIH et les patients non infectés par le VIH et a révélé que les patients infectés par le VIH présentaient un risque relatif ajusté significatif de 1,75 (bien que non ajusté pour le tabagisme). Cependant, en raison de contraintes dans les bases de données, il n'y avait pas de données sur le risque associé au traitement HAART. Pour évaluer l'effet du traitement HAART sur le risque CV, le Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group⁹ a mené une étude multicentrique prospective observationnelle de grande envergure. Ce groupe d'étude a constaté que durant les 4 à 6 premières années de traitement, l'incidence de l'IM avait augmenté de 26 %, pour chaque année d'exposition au traitement HAART. L'étude n'avait pas suffisamment de puissance pour évaluer le risque avec des médicaments individuels ou des classes de médicaments. Cependant, la question de savoir si l'association observée reflète une relation causale ne peut être élucidée que par une étude randomisée.

Définition de cas

Difficultés associées aux définitions de cas

L'étude rigoureuse de la lipodystrophie associée au VIH est limitée par l'absence d'une définition de cas objective et universellement applicable, qui à son tour a été limitée par l'hétérogénéité marquée de cette maladie, des populations et des schémas thérapeutiques¹⁰. Bien que plusieurs groupes aient tenté de remédier à cette lacune¹¹⁻¹⁴, les définitions proposées ne peuvent être généralisées et manquent de critères objectifs et de validité externe. Cette absence de définition applicable universellement a entraîné une variation importante dans les rapports de la prévalence, de l'incidence, de la gravité, des facteurs de risque et des réponses aux interventions et a également limité les données probantes sur lesquelles se fonder pour effectuer des recommandations concernant le dépistage et la prise en charge.

Le HIV Lipodystrophy Case Definition Study Group

En réponse à cette lacune, le HIV Lipodystrophy Case Definition Study Group¹⁰ a élaboré un modèle incorporant des facteurs démographiques, cliniques, métaboliques et relatifs à la



Leading with Innovation
Serving with Compassion

ST. MICHAEL'S HOSPITAL
A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



Membres de la Division d'endocrinologie et du métabolisme à l'Hôpital St. Michael

LAWRENCE LEITER, MD (CHEF)
RÉDACTEUR, *ENDOCRINOLOGIE*
CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES

GILLIAN BOOTH, MD
ALICE CHENG, MD
PHILIP CONNELLY, PHD
CHRISTINE DERZKO, MD
RICHARD GILBERT, MD
JEANNETTE GOGUEN, MD
LOREN GROSSMAN, MD
AMIR HANNA, MD
SOPHIE JAMAL, MD
DAVID JENKINS, MD, PHD
ROBERT JOSSE, MD
MARIA KRAW, MD
TIM MURRAY, MD
DOMINIC NG, PHD, MD
JOEL RAY, MD
WILLIAM SINGER, MD
VLAD VUKSAN, PHD
QINGHUA WANG, MD, PHD
TOM WOLEVER, MD, PHD
MINNA WOO, MD, PHD
CATHERINE YU, MD

Hôpital St. Michael

6121-61, rue Queen
Toronto (Ontario) M5C 2T2
Fax : (416) 867-3696

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.

Tableau 1 : Lipodystrophy Case Definition Study Group – Définition de cas				
Catégorie	Critère	Définition	Score	
Démographique	Âge	≤40 ans	0	
		>40 ans	22	
	Sexe	Masculin	0	
		Féminin	7	
		Durée de l'infection par le VIH	≤4 ans >4 ans	0 11
Stade de l'infection par le VIH	CDC A	0		
	CDC B	3		
	CDC C	7		
Clinique	Rapport taille-hanches	Multiplié × 29		
Métabolique	Écart anionique	Multiplié × 1		
	Cholestérol HDL sérique	Multiplié × -14		
Composition corporelle*	Rapport des graisses du tronc/graisses périphériques	>21,4%	-16	
		14,5-21,4	-14	
		% de graisse dans la jambe	8,8-14,5 <8,8	-8 0
		Rapport de la graisse intra-abdominale/ extra-abdominale	<0,45 0,45-0,83 0,83-1,59 >1,59	0 -2 3 13

composition corporelle (tableau 1). Des modèles pour la lipoatrophie et le dépôt lipidique n'ont pas pu être élaborés, étant donné que < 10 % des patients avaient un phénotype pur. Bien que ce modèle soit validé dans une étude prospective (tableau 2), son utilisation est limitée par son taux de précision de 80 % et il n'a donc pas encore été adopté dans la pratique.

Utilité des définitions du syndrome métabolique adoptées par le NCEP ATP-III et la FID

Le syndrome métabolique est caractérisé par de nombreux troubles métaboliques identiques à ceux de la lipodystrophie associée au VIH, incluant l'hypertriglycéridémie, un faible taux de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (C-HDL) et la dysglycémie. Bien que cela soit controversé¹⁵, l'identification du syndrome métabolique pourrait servir à prédire le risque CV. La prévalence du syndrome métabolique, selon les critères de la Fédération internationale du diabète (FID) et du *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel* (NCEP ATP)-III, a été déterminée dans la population utilisée pour la définition de cas ci-dessus et on a constaté qu'elle était de 14 % et de 18 %, respectivement¹⁶. Cependant, étant donné que le tour de taille (TT) est selon l'IDF le critère principal définissant le syndrome métabolique et que les troubles de la répartition des graisses dans cette population (i.e. graisse abdominale sous-cutanée réduite en association avec un excès de graisse abdominale viscérale) ont pour conséquence qu'elle a un TT « normal », cette définition pourrait sous-estimer la prévalence du syndrome métabolique. De plus, chez les patients qui ne sont pas atteints du syndrome métabolique, mais souffrent de lipodystrophie, leurs troubles métaboliques (i.e. cholestérol total élevé, triglycérides (TG) élevés, insulino-résistance, glycémie élevée, taux élevé de protéine C réactive et faible taux de C-HDL) étaient similaires à ceux observés chez les patients atteints du syndrome métabolique. Cela indique

Tableau 2 : Caractéristiques des tests :		
	Sensibilité	Spécificité
Variables incluses :		
Démographiques, cliniques, métaboliques, et composition corporelle	79 %	80 %
Seulement démographiques, cliniques et métaboliques	73 %	71 %
Seulement démograph. et cliniques	75 %	60 %
Score:		
≥ -13	95 %	49 %
≥ -8	90 %	58 %
≥ 0	79 %	80 %
≥ 8	60 %	90 %
≥ 14	49 %	95 %

que la lipodystrophie pourrait être un marqueur substitutif du syndrome métabolique dans cette population. Cependant, la valeur de ces critères, que ce soit le syndrome métabolique ou la lipodystrophie, pour prédire le risque CV dans cette population n'a pas encore été déterminée.

Epidémiologie

La prévalence de la lipodystrophie associée au traitement HAART – comprenant la lipoatrophie, le dépôt lipidique, l'insulino-résistance et la dyslipidémie – est variable, les estimations variant de 10 à 80 %. Une telle variabilité est due à l'hétérogénéité des populations étudiées et à l'inconstance des définitions de cas¹⁷⁻²⁰. Par exemple, dans une étude transversale de 1035 patients infectés par le VIH, traités et non traités, 50 % avaient eu au moins une manifestation, 36 % souffraient de lipoatrophie, 33 % avaient un TT accru, 6 % présentaient un coussinet adipeux dorsocervical, 10 % souffraient d'hypertriglycéridémie et 12 % avaient un taux élevé de cholestérol total²⁰. Les facteurs de risque de développement de ces comorbidités sont décrits en détail dans la section suivante et sont résumés dans le tableau 3.

La lipoatrophie est la perte de graisse sous-cutanée qui touche généralement le visage (avec la perte de la boue grasseuse de Bichat) et les membres (avec l'apparence de veines proéminentes). Les facteurs de risque de développer ces caractéristiques incluent une charge virale élevée, un âge avancé, une faible numération des cellules CD4, la co-infection par l'hépatite C et l'utilisation d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), en particulier les analogues de la thymidine (p. ex. la stavudine), et surtout en association avec les inhibiteurs de protéase (IP)^{21,22}.

Le dépôt lipidique est l'accumulation de graisse viscérale généralement répartie dans l'abdomen, les seins et la colonne dorsocervicale. Bien qu'il soit difficile de le différencier de l'épidémie actuelle d'obésité, sa prévalence varie de 35 à 40 %²²⁻²⁴. Les facteurs de risque incluent l'âge avancé, le sexe féminin, la durée prolongée du traitement HAART et un régime alimentaire à faible teneur en fibres²²⁻²⁵.

Insulino-résistance : La dysglycémie survient chez environ 25 à 42 % des patients sous IP, la réduction de la tolérance au glucose (RTG) survenant chez 16 à 35 % des patients et le diabète sucré de type 2 chez 7 %^{26,27}. Les facteurs de risque de développer la dysglycémie incluent non

Tableau 3 : Facteurs de risque associés à la lipodystrophie due au traitement HAART

Facteur de risque	Lipo-atrophie	Dépôt lipidique	Insulino résist.	Dyslipidémie	
				↑ Total, ↑ C-LDL	↑ TG, ↓ C-HDL
Patient					
Âge avancé	Oui	Oui	Oui	Oui	
Sexe féminin		Oui			
Maladie					
↑ Charge virale	Oui			Oui	Oui
↓ Numé. des CD4	Oui			(inverse)	
HAART					
INTI (partic. la stavudine)	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
IP	Oui, en assoc. avec un INTI	Oui	Oui	Oui	Oui (exc. avec l'atazanavir)
Durée	Oui	Oui		Oui	
Autre					
	Hépatite C	Régime aliment. à faible teneur en fibres	Hép. C ALT TT		IMC – Rap. des gr. du tronc/des gr. membres – Effet protec. névirapine

ALT = alanine aminotransférase ; HAART = traitement ARV hautement actif ; INTI = inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse ; IP = inhibiteur de protéase ; TG = triglycérides ; TT = tour de taille ; IMC = indice de masse corporelle

seulement les facteurs de risque traditionnels – TT accru, hypertriglycéridémie, âge avancé et antécédents familiaux – mais également l'utilisation d'INTI et d'IP²⁸.

Dyslipidémie : Bien que le cholestérol total, le cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL) et le C-HDL baissent au début de l'infection par le VIH, les taux de cholestérol total, de C-LDL et de TG augmentent et le taux de C-HDL demeure faible lors de l'instauration du traitement HAART²⁹. Par exemple, le DAD Study Group a constaté que 22 % de la cohorte (incluant des sujets recevant et ne recevant pas le traitement HAART) avaient un taux de cholestérol total $\geq 6,2$ mmol/L, 26 % avaient un taux de C-HDL $\geq 0,9$ et 34 % avaient un taux de TG $\geq 2,3$ mmol/L³⁰. Les facteurs de risque d'élévation du cholestérol total incluent l'âge avancé, la lipodystrophie, une numération élevée de cellules CD4, une faible charge virale ainsi que l'utilisation et la durée d'utilisation des INTI et des IP³⁰. Les facteurs de risque d'hypertriglycéridémie et d'un faible taux de C-HDL incluent un indice de masse corporelle (IMC) élevé, un rapport élevé des graisses du tronc/graisses des membres, une charge virale élevée ainsi que l'utilisation d'INTI et d'IP³¹. L'utilisation d'INTI, en particulier la stavudine, est associée une élévation des TG, du cholestérol total et du C-LDL^{30,32}. L'utilisation d'IP, à l'exception de l'atazanavir, est fortement associée à l'hypertriglycéridémie et à un faible taux de C-HDL. Le risque relatif d'hypertriglycéridémie associée à l'utilisation d'IP (comparativement à la non-utilisation d'IP) est multiplié par 4, 9 et 20 pour l'indinavir, le nelfinavir et le ritonavir, respectivement³³. Les facteurs protecteurs incluent l'utilisation d'un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI), la névirapine. Comparativement à l'éfavirenz, un autre INNTI, la névirapine a entraîné

des taux plus élevés de C-HDL et une hypertriglycéridémie moins marquée.

Pathogenèse

Inhibiteurs de protéase : On a émis l'hypothèse que les IP exercent leurs effets lipodystrophiques par le biais de 6 mécanismes possibles³⁵⁻³⁸. Les deux premiers impliquent l'inhibition de la protéase par la liaison à la protéine CRABP-1 (cytoplasmic retinoic acid-binding protein type 1) et au cytochrome P4503a (CYP3a) et la signalisation de l'acide cis-9-rétinoïque et la transcription du récepteur gamma activé du proliférateur du peroxisome (PPAR- γ), augmentant ainsi l'apoptose des adipocytes et réduisant leur différenciation et leur prolifération³⁵. Un troisième mécanisme, l'inhibition de la protéine SREBP-1 (sterol-regulatory element-binding protein-1), nécessaire pour la transcription du PPAR gamma, agit également sur cette voie³⁶. Le quatrième mécanisme, la liaison à la protéine LRP (LDL-receptor-related protein), entraîne l'inhibition de l'activité de la lipoprotéine lipase, altérant ainsi la captation cellulaire des chylomicrons³⁵. Ces trois mécanismes contribuent à la perte de la graisse périphérique, à un taux accru de graisse circulante (comprenant les TG) et à une accumulation de graisse centrale qui, à son tour, favorise l'insulinorésistance. Le cinquième mécanisme consiste en la régulation à la hausse des enzymes synthétiques qui agissent sur les TG dans le foie³⁷. Enfin, certains polymorphismes dans l'apolipoprotéine C-III prédisposent à l'hypertriglycéridémie induite par les IP³⁸.

Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse : Les mécanismes par lesquels les INTI causent une lipodystrophie sont moins évidents. On a émis l'hypothèse que c'est par le biais de l'inhibition de l'ADN polymérase gamma, l'enzyme responsable de la réplication de l'ADN mitochondrial³⁹. La déplétion subséquente de l'ADN mitochondrial entraîne une diminution de la transcription des enzymes mitochondriales et finalement, une dysfonction mitochondriale. Cette dernière cause une altération de l'oxydation des acides gras et perturbe l'équilibre entre la production et les réserves d'énergie, entraînant une lipodystrophie et une insulinorésistance. D'autres mécanismes incluent l'inhibition de la prolifération et de la différenciation des adipocytes⁴⁰.

Dépistage

Étant donné qu'il n'existe pas de recommandations fondées sur des données probantes pour orienter les soins, il est raisonnable de rechercher la présence d'effets lipodystrophiques et métaboliques associés au traitement HAART au moyen d'examens cliniques en série et d'investigations spécifiques avant l'instauration du traitement HAART, 8 semaines après tout changement posologique, puis à 6 et 12 mois d'intervalle. Bien qu'il n'existe aucune technique validée pour évaluer la lipodystrophie faciale, on peut utiliser des mesures en série de la circonférence du haut de la cuisse et l'absorptiométrie à rayons X en double énergie (DEXA). La tomodensitométrie (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM)⁴¹ permettent une évaluation objective du dépôt lipidique, avec la différenciation de la graisse sous-cutanée

et viscérale, mais ces techniques sont limitées par l'exposition à des rayonnements et par la durée de l'examen, respectivement, et sont donc principalement utilisées dans les études cliniques. Le TT ou le rapport taille-hanches sont des mesures économiques et pouvant être obtenues plus facilement, bien qu'elles ne différencient pas la graisse sous-cutanée et la graisse viscérale. L'examen clinique pour déterminer la présence ou l'absence de graisse sous-cutanée aidera souvent à faire cette distinction. La glycémie à jeun est un test utile pour rechercher la présence d'une dysglycémie. Ensuite, une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) à 2 h peut être réalisée chez les sujets présentant des facteurs de risque de diabète. Enfin, la recherche de la dyslipidémie peut être effectuée en établissant un profil lipidique à jeun.

Prise en charge

Étant donné qu'il existe peu d'ouvrages scientifiques pour guider l'approche thérapeutique à adopter pour la lipodystrophie associée au traitement HAART, les principes de base sur lesquels repose la prise en charge de la lipodystrophie dans la population générale peuvent être appliqués à cette population. Cependant, des points particuliers doivent être reconnus et résolus (p. ex. interactions médicamenteuses, toxicité, intolérance, observance thérapeutique et absence de données sur les résultats). Alors qu'une approche large pour réduire les risques CV devrait être adoptée, incluant la modification d'autres facteurs de risque cardiaque (p. ex. le tabagisme et l'hypertension), nous examinons ci-dessous la prise en charge des caractéristiques spécifiques de la lipodystrophie associée au traitement HAART.

Lipoatrophie : Ni la modification du mode de vie, ni les traitements pharmacologiques ne sont efficaces pour réduire la lipoatrophie⁴². En fait, les mesures thérapeutiques ciblant le dépôt lipidique et les troubles métaboliques, tels que l'exercice physique et l'administration de metformine et d'hormone de croissance (GH), peuvent aggraver la lipoatrophie. Les interventions chirurgicales, et notamment les injections d'acide polylactique, améliorent les résultats sur le plan esthétique⁴³.

Dépôt lipidique : L'exercice physique et la metformine peuvent réduire le volume de l'abdomen dans cette population. Par exemple, la metformine peut entraîner la réduction de la masse graisseuse viscérale d'un taux allant jusqu'à 37,5 %⁴⁴. Étant donné la dysfonction mitochondriale induite par le INTI et le risque d'acidose lactique associé à la metformine, cette dernière doit être utilisée avec prudence et sous surveillance du taux de lactate ainsi que de la fonction rénale et hépatique. Le traitement substitutif par hormone de croissance s'est révélé réduire la masse graisseuse viscérale⁴⁵. Cependant, les effets indésirables incluent l'aggravation de l'insulinorésistance.

Insulinorésistance : La metformine réduit l'insulinorésistance dans cette population⁴⁴, mais comme nous

l'avons noté ci-dessus, elle doit être utilisée avec prudence. Les thiazolidinediones, bien qu'étant efficaces pour réduire l'insulinorésistance, n'ont pas d'effet sur la lipoatrophie ou la lipodystrophie et peuvent avoir des effets indésirables sur les lipides sériques⁴⁶. La prise en charge du diabète de type 2 dans cette population est similaire à celle dans la population générale, avec les mises en garde indiquées ci-dessus.

Dyslipidémie : En général, les troubles lipidiques chez les patients sous traitement HAART sont pris en charge en se fondant sur les mêmes principes que ceux pour la population générale. Bien que cela soit controversé⁴⁷, on peut estimer le risque CV avec l'équation de Framingham et l'on peut adopter les lignes directrices de la NCEP en l'absence de données probantes pour cette population. La modification du mode de vie, et plus précisément, la modification du régime alimentaire et l'exercice physique, jouent également un rôle important. En présence de troubles lipidiques qui consistent principalement en une élévation du C-LDL, les inhibiteurs de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl co-enzyme A (HMG-CoA) réductase (statines) continuent d'être très efficaces⁴⁸. Cependant, la plupart des statines sont métabolisées par l'enzyme CYP4503A4, qui est inhibée par de nombreux médicaments, incluant les IP, les INTI, l'itraconazole et la fluconazole. L'inhibition de ce cytochrome entraîne la réduction du métabolisme et ainsi des taux potentiellement toxiques de statines. Par exemple, l'utilisation du ritonavir ou du saquinavir entraînera des taux sériques d'atorvastatine et de simvastatine 3 et 30 fois supérieurs, respectivement⁴⁹. Trois statines ne sont pas métabolisées par l'enzyme CYP4503A4, à savoir la fluvastatine, la pravastatine et la rosuvastatine (bien que cette dernière n'ait pas été étudiée dans cette population). L'ézétimibe (pas encore étudié dans cette population) est également efficace pour réduire le taux de C-LDL et n'est pas métabolisé par CYP4503A4. En présence de troubles lipidiques qui consistent principalement en une élévation des TG, les fibrates sont les médicaments les plus efficaces⁵⁰. Étant donné que les fibrates ne sont pas métabolisés par CYP4503A4, il n'y a pas d'interactions médicamenteuses avec le traitement HAART. En présence de troubles lipidiques mixtes, un traitement d'association avec la pravastatine et le fénofibrate s'est avéré sûr et efficace⁵¹.

Modification du traitement HAART : Malgré la littérature limitée et dans une grande mesure contradictoire, il existe certaines données indiquant que la modification du traitement HAART peut entraîner une amélioration de la lipodystrophie. Dans toutes les modifications suivantes, on n'a noté aucun effet indésirable sur le contrôle virologique ou immunologique.

Substitution de l'IP par la névirapine : Bien qu'il y ait un écart dans les résultats d'études sur les effets sur la redistribution des lipides, l'insulinorésistance et la dyslipidémie, on a constamment observé une amélioration de la dyslipidémie se manifestant par une

réduction allant jusqu'à 27 % du cholestérol total, du C-LDL et des triglycérides⁵²⁻⁵⁷.

Substitution de l'IP par l'éfavirenz : le dépôt lipidique, l'insulinorésistance et l'hypertriglycéridémie sont améliorés⁵⁸ ; l'effet sur le cholestérol total et le cholestérol LDL n'était pas constant^{57,58}.

Substitution de l'IP par l'abacavir : Les résultats des études examinant ce changement étaient plus constants, toutes les études rapportant une amélioration de la dyslipidémie^{57,59-61}. Par exemple, des rapports indiquent une réduction des TG d'un taux allant jusqu'à 39 % et une réduction du cholestérol total d'un taux allant jusqu'à 17 %. Cependant, peu d'études ont rapporté une amélioration du dépôt lipidique⁶⁰ ou de l'insulinorésistance⁵⁹.

Résumé

Malgré l'absence de définition standard de la lipodystrophie associée au traitement HAART et l'hétérogénéité marquée de la population, on a noté de toute évidence un syndrome regroupant la lipoatrophie, le dépôt lipidique, l'insulinorésistance et la dyslipidémie associé au VIH et au traitement HAART. Cette accumulation de facteurs de risque CV et métabolique a suscité des préoccupations quant au risque CV accru dans cette population. Cette association a été démontrée dans des études prospectives, mais la relation causale doit être confirmée dans une étude randomisée. Les facteurs de risque incluent les caractéristiques des patients (âge avancé), les caractéristiques de la maladie (numération des cellules CD4 et charge virale), les caractéristiques du traitement HAART (utilisation et durée d'utilisation des INTI et des IP) et autres facteurs (p. ex. coinfection par l'hépatite C). Les médicaments ayant des effets particulièrement défavorables incluent la stavudine, le ritonavir, le saquinavir et le lopinavir, alors que les médicaments ayant des effets plus favorables incluent la névirapine et l'atazanavir. La pathogenèse de la lipodystrophie associée au traitement HAART est complexe, les IP altérant la voie du PPAR gamma et les INTI altérant la fonction mitochondriale. La voie finale commune pour les deux médicaments implique l'inhibition de la prolifération et de la différenciation des adipocytes, entraînant la perte de la graisse périphérique, l'augmentation de la graisse circulante et l'accumulation de la graisse centrale entraînant l'insulinorésistance. Le dépistage doit être effectué initialement, lors de l'instauration ou de la modification du traitement HAART et tous les 6 à 12 mois par la suite. Pour ce faire, des mesures anthropométriques sont prises (TT, rapport taille-hanches, circonférence du haut de la cuisse), un bilan sanguin est effectué (glycémie à jeun ± épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale à 2 heures, profil lipidique à jeun) et un examen d'imagerie spécifique (DEXA) est réalisé. La prise en charge devrait non seulement cibler ces caractéristiques, mais elle devrait également comprendre une modification complète des facteurs de risque CV. Les injections d'acide polylactique sont

l'unique traitement donnant des résultats positifs pour la lipoatrophie faciale. L'exercice physique et le traitement substitutif par hormone de croissance ont été utilisés avec un certain succès pour le dépôt de graisse abdominale viscérale. La metformine a été utilisée dans ce contexte ainsi que pour l'insulinorésistance et le diabète de type 2. Il faut faire preuve de prudence en raison du risque d'acidose lactique dans cette population recevant un INTI concomitant. La prise en charge de la dyslipidémie repose sur le régime alimentaire, l'exercice physique et l'administration de statines et de fibrates et l'on doit prendre soin de réduire au maximum les interactions médicamenteuses. Enfin, bien que la modification du traitement HAART ait produit des résultats mitigés en ce qui concerne la lipoatrophie et le dépôt lipidique, on a observé de façon constante une amélioration de la dyslipidémie, en particulier lorsque l'on substituait la névirapine ou l'abacavir au traitement par des IP, et que l'on maintenait un contrôle virologique et immunologique.

Références

1. The Global HIV/AIDS pandemic, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006 Aug 11;55(31):841-4.
2. Jones JL, Hanson DL, Dworkin MS, et al. Surveillance for AIDS-defining opportunistic illnesses, 1992-1997. *MMWR CDC Surveill Summ* 1999 Apr 16;48(2):1-22.
3. Beck EJ, Mandala S, Williams I, et al. Decreased morbidity and use of hospital services in English HIV-infected individuals with increased uptake of antiretroviral therapy 1996-1997. National prospective monitoring system steering group. *AIDS* 1999;13(15):2157-2164.
4. Gilden DE, Kubisiak JM, Gilden DM. Managing medicare's HIV caseload in the era of suppressive therapy. *Am J Public Health* 2007;97(6):1053-1059.
5. Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, et al; HIV Outpatient Study (HOPS) investigators. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet* 2002;360(9347):1747-1748.
6. Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Louis TA. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003;348(8):702-710.
7. Henry K, Melroe H, Huebsch J, et al. Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors. *Lancet* 1998;351(9112):1328.
8. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(7):2506-2512.
9. Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, et al; Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349(21):1993-2003.
10. Carr A, Emery S, Law M, et al. An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: A case-control study. *Lancet* 2003;361(9359):726-735.
11. Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA. A syndrome of lipodystrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: Contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *AIDS* 2000;14(3):F25-32.
12. Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, et al. Fat distribution evaluated by computed tomography and metabolic abnormalities in patients undergoing antiretroviral therapy: Preliminary results of the LIPOCO study. *AIDS* 2000;14(1):37-49.
13. Bellosso WH, Quiros RE, Ivalo S, et al. Agreement analysis of variables involved in lipodystrophy syndrome definition in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32(1):104-111.
14. Martinez E, Bianchi L, Garcia-Viejo MA, Bru C, Gatell JM. Sonographic assessment of regional fat in HIV-1-infected people. *Lancet* 2000;356(9239):1412-1413.
15. Grundy SM. Does the metabolic syndrome exist? *Diabetes Care* 2006;29(7):1689-1692.
16. Samaras K, Wand H, Law M, Emery S, Cooper D, Carr A. Prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy using international diabetes foundation and adult treatment panel III criteria: Associations with insulin resistance, disturbed body fat compartmentalization, elevated C-reactive protein, and corrected hypoadiponectinemia. *Diabetes Care* 2007;30(1):113-119.
17. Mallon PW, Miller J, Cooper DA, Carr A. Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1-infected men starting therapy. *AIDS* 2003;17(7):971-979.
18. Leitz G, Robinson P. The development of lipodystrophy on a protease inhibitor-sparing highly active antiretroviral therapy regimen. *AIDS* 2000;14(4):468-469.

19. Lo JC, Mulligan K, Tai VW, Algren H, Schambelan M. Body shape changes in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retroviral* 1998;19(3):307-308.
20. Heath KV, Hogg, RS, Chan KJ, et al. Lipodystrophy-associated morphological, cholesterol and triglyceride abnormalities in a population-based HIV/AIDS treatment database. *AIDS* 2001;15(2):231-239.
21. Lichtenstein KA, Ward DJ, Moorman AC, et al. Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population. *AIDS* 2001;15(11):1389-1398.
22. Jacobson DL, Knox T, Spiegelman, D, et al. Prevalence of, evolution of, and risk factors for fat atrophy and fat deposition in a cohort of HIV-infected men and women. *Clin Infectious Dis* 2005;40(12): 1837-1845.
23. Bacchetti P, Gripshover B, Grunfeld C, et al. Study of Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV Infection (FRAM). (2005). Fat distribution in men with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40(2):121-131.
24. Study of Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV Infection (FRAM). Fat distribution in women with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42(5), 562-571.
25. Hendricks KM, Dong KR, Tang AM, et al. High-fiber diet in HIV-positive men is associated with lower risk of developing fat deposition. *Am J Clin Nutr* 2003;78(4): 790-795.
26. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: A cohort study. *Lancet* 1999;353(9170):2093-2099.
27. Hadigan C, Meigs JB, Corcoran, C, et al. Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 2001;32(1):130-139.
28. Jones CY, Wilson IB, Greenberg AS, et al. Insulin resistance in HIV-infected men and women in the nutrition for healthy living cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40(2):202-211.
29. Riddler SA, Smit E, Cole SR, et al. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA* 2003; 289(22):2978-2982.
30. Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients – association with antiretroviral therapy. results from the DAD study. *AIDS* 2003;17(8):1179-1193.
31. Jacobson DL, Tang AM, Spiegelman D, et al. Incidence of metabolic syndrome in a cohort of HIV-infected adults and prevalence relative to the US population (national health and nutrition examination survey). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43(4): 458-466.
32. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: A 3-year randomized trial. *JAMA* 2004;292(2):191-201.
33. Periard D, Telenti A, Sudre P, et al. Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. the swiss HIV cohort study. *Circulation* 1999;100(7):700-705.
34. van Leth F, Phanuphak P, Stroes E, et al. Nevirapine and efavirenz elicit different changes in lipid profiles in antiretroviral-therapy-naïve patients infected with HIV-1. *PLoS Medicine / Public Library of Science* 2004;1(1): e19.
35. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet* 1998;351(9119):1881-1883.
36. Caron M, Auclair M, Vigoroux C, Glorian M, Forest C, Capeau J. The HIV protease inhibitor indinavir impairs sterol regulatory element-binding protein-1 intranuclear localization, inhibits preadipocyte differentiation, and induces insulin resistance. *Diabetes* 2003;50(6):1378-1388.
37. Lenhard JM, Croom DK, Weiel JE, Winegar DA. HIV protease inhibitors stimulate hepatic triglyceride synthesis. *Arteriosclerosis Thromb Vasc Biol* 2000;20(12):2625-2629.
38. 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(18):2397-2406.
39. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999;354(9184): 1112-1115.
40. Pace CS, Martin AM, Hammond EL, Mamotte CD, Nolan DA, Mallal SA. Mitochondrial proliferation, DNA depletion and adipocyte differentiation in subcutaneous adipose tissue of HIV-positive HAART recipients. *Antivir Ther* 2003; 8(4):323-331.
41. Bodasing N, Fox R. HIV-associated lipodystrophy syndrome: Assessment and management. *J Infection* 2003;46(2), 87-93.
42. Carr A. Treatment strategies for HIV lipodystrophy. *Curr Opin HIV & AIDS* 2007; 2(4):332-338.
43. Moyle GJ, Brown S, Lysakova L, Barton SE. Long-term safety and efficacy of poly-L-lactic acid in the treatment of HIV-related facial lipoatrophy. *HIV Med* 2006; 7(3):181-185.
44. Saint-Marc T, Touraine JL. Effects of metformin on insulin resistance and central adiposity in patients receiving effective protease inhibitor therapy. *AIDS* 1999; 13(8):1000-1002.
45. Grunfeld C, Thompson M, Brown SJ, et al. Recombinant human growth hormone to treat HIV-associated adipose redistribution syndrome: 12 week induction and 24-week maintenance therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999;45(3), 286-297.
46. Carr A, Workman C, Carey D, et al. No effect of rosiglitazone for treatment of HIV-1 lipoatrophy: Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;363(9407):429-438.
47. Behrens GM. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2005;352(16):1721-1722.
48. Moyle GJ, Lloyd M, Reynolds B, Baldwin C, Mandalia S, Gazzard BG. Dietary advice with or without pravastatin for the management of hypercholesterolaemia associated with protease inhibitor therapy. *AIDS* 2001;15(12):1503-1508.
49. Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz SL, et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG study A5047. *AIDS* 2002; 16(4):569-577.
50. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Use of fibrates in the management of hyperlipidemia in HIV-infected patients receiving HAART. *Infection* 2002;30(1):26-31.
51. Aberg JA, Zackin R, Brobst SW, et al. A randomized trial of the efficacy and safety of fenofibrate versus pravastatin in HIV-infected subjects with lipid abnormalities: AIDS clinical trials group study 5087. *AIDS Res Human Retroviruses* 2005;21(9): 757-767.
52. Barreiro P, Soriano V, Blanco F, Casimiro C, de la Cruz JJ, Gonzalez-Lahoz J. Risks and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in HIV-infected subjects under long-term successful triple combination therapy. *AIDS* 2000;14(7):807-812.
53. Ruiz L, Negro E, Domingo P, et al. Antiretroviral treatment simplification with nevirapine in protease inhibitor-experienced patients with HIV-associated lipodystrophy: 1-year prospective follow-up of a multicenter, randomized, controlled study. *J AIDS* 2001; 27(3):229-236.
54. Martinez E, Conget I, Lozano L, Casamitjana R, Gatell JM. Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 protease inhibitors to nevirapine. *AIDS* 1999; 13(7):805-810.
55. Negro 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.
56. Calza L, Manfredi R, Colangeli V, et al. Substitution of nevirapine or efavirenz for protease inhibitor versus lipid-lowering therapy for the management of dyslipidaemia. *AIDS* 2005; 19:1051-1058.
57. Fisac C, Fumero E, Crespo M, et al. Metabolic benefits 24 months after replacing a protease inhibitor with abacavir, efavirenz or nevirapine. *AIDS* 2005;19:917-925.
58. Martinez E, Garcia-Viejo MA, Blanco JL, et al. Impact of switching from human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitors to efavirenz in successfully treated adults with lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 2000; 31(5):1266-1273.
59. Walli R, Michl M, Bogner JR, Goebel FD. Improvement of HAART-associated insulin resistance and dyslipidaemia after replacement of protease inhibitors with abacavir. *Eur J Med Res* 2001;6:413-421.
60. Carr A, Workman C, Smith DE, Hoy J, Hudson J, Doong N, et al. Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with HIV lipoatrophy: A randomized trial. *JAMA* 2002;288(2):207-215.
61. Keiser PH, Sension MG, DeJesus E, et al. Substituting abacavir for hyperlipidemia-associated protease inhibitors in HAART regimens improves fasting lipid profiles, maintains virologic suppression, and simplifies treatment. *BMC Infect Dis* 2005;5:2.

Réunion scientifique à venir

24 au 27 octobre 2007

11^e Conférences Professionnelles Annuelles de la Canadian Diabetes Association/Canadian Society of Endocrinology and Metabolism (CDA/CSEM)

Vancouver Convention and Exhibition Centre,

Vancouver, Colombie Britannique

Renseignements : www.diabetes.ca/conference

La Dr Yu déclare qu'elle n'a aucune divulgation à faire en association avec le contenu de cette publication.

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement à *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Endocrinologie – Conférences scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

La version française a été révisée par le Dr George Honos, Montréal.

Fourni à titre de service à la médecine grâce à une subvention à l'éducation de

sanofi-aventis