

---

Marianne Savès  
Patrick Mercié  
Geneviève Chêne

---

## Syndrome lipodystrophique et traitements antirétroviraux chez les patients infectés par le VIH-1

La lipodystrophie est caractérisée cliniquement par une redistribution du tissu adipeux (atrophie ou hypertrophie). Habituellement rare, elle concerne 60 % à 70 % des patients infectés par le VIH recevant un traitement associant un inhibiteur de la protéase à des analogues nucléosidiques. Ces changements morphologiques sont souvent associés à des hyperlipidémies et à une insulino-résistance. Les principales hypothèses physiopathologiques suggèrent un lien avec les inhibiteurs de protéase (homologie entre récepteurs des IP et protéines réglant le métabolisme lipidique), mais aussi avec les analogues nucléosidiques (altération du fonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale), même si les facteurs liés à l'hôte semblent importants. L'apparition de signes cliniques ou métaboliques peut susciter des problèmes d'observance thérapeutique. A long terme, l'impact sur le risque cardio-vasculaire est méconnu. Au total, cette entité est encore mal connue sur le plan de sa définition et de son origine, de son évolution et de ses conséquences. La prise en charge actuelle est essentiellement symptomatique et orientée vers la prévention du risque cardio-vasculaire.

### ADRESSES

M. Savès, G. Chêne : Inserm U. 330, 146, rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux Cedex, France. P. Mercié : Service de Médecine Interne, Hôpital du Haut-Lévêque, avenue de Magellan, 33604 Pessac Cedex, France.

**L**e syndrome lipodystrophique inclut un ensemble de changements morphologiques liés à une redistribution du tissu adipeux, fréquemment associés à des dyslipidémies et à une résistance à l'insuline. La description récente dans la littérature de cas de lipodystrophie chez des patients

infectés par le VIH sous trithérapie antirétrovirale avec un inhibiteur de la protéase [1, 2] a conduit à associer à cette classe thérapeutique la survenue de ce syndrome, habituellement rare. Néanmoins, la mise en évidence de ce syndrome chez des patients ne prenant pas d'inhibiteur de la protéase [3, 4] a soulevé la responsabi-

lité d'autres mécanismes ou de facteurs de risque. Après une revue des différentes composantes cliniques et biologiques de ce syndrome, nous aborderons les principales hypothèses physiopathologiques actuelles, les conséquences des différentes composantes du syndrome et les recommandations concernant sa prise en charge.

### Aspects cliniques : symptômes et fréquence, facteurs associés

La lipodystrophie est caractérisée cliniquement par un remaniement du tissu adipeux sous-cutané et profond, différant selon que l'atteinte est partielle ou totale, congénitale ou acquise [5]. Cliniquement, on peut observer une diminution voire une disparition (lipoatrophie) du tissu adipeux ou une accumulation plus ou moins importante (lipohypertrophie), ces anomalies touchant un ou plusieurs site(s) anatomique(s). Chez les patients infectés par le VIH et prenant des médicaments de la classe des analogues nucléosidiques ou des inhibiteurs de la protéase, la lipoatrophie (figure 1) atteint en particulier le visage (fonte des boules de Bichat) et les membres (lipoatrophie périphérique), donnant également une visibilité accrue des veines. La lipohypertrophie se manifeste le plus souvent par une augmentation de la taille de l'abdomen (figure 2), de la poitrine et des seins ou, plus rarement de la base postérieure du cou (bosse de bison), témoignant d'une accumulation de graisse thoraco-abdominale et donnant un aspect d'obésité tronculaire, dite androïde (Tableau 1). Des formes mixtes associant, chez un même sujet et au même moment, des signes d'atro-

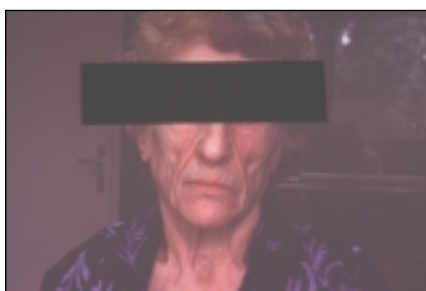


Figure 1. Exemple de lipoatrophie du visage.

m/s n° 8-9, vol. 17, août-septembre 2001

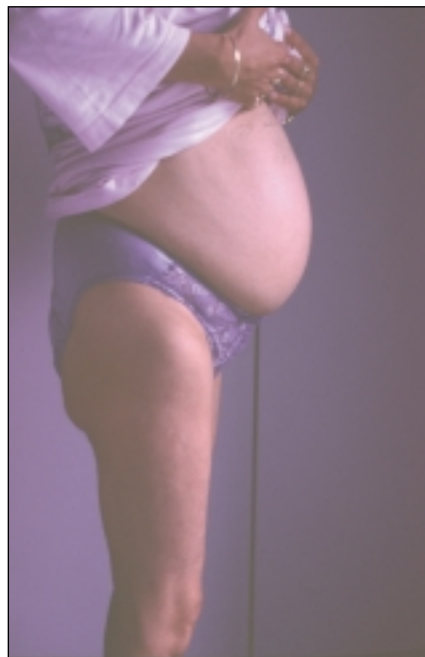


Figure 2. Exemple de lipohypertrophie avec augmentation de la taille de l'abdomen.

phie et d'hypertrophie. Ces signes peuvent être mis en évidence à l'examen clinique par le médecin lors d'un changement suffisamment important de la morphologie corporelle d'une consultation à l'autre. Toutefois, il est également nécessaire d'y associer l'avis du patient, qui peut ressentir des changements moins flagrants, bien qu'aucune étude à grande échelle n'ait étudié les discordances entre les deux avis. Des mesures plus objectives sont parfois utilisées. Il s'agit de mesures anthropométriques : circonférences

de la taille et des hanches, mais surtout plis cutanés, nécessitant un appareil adéquat et un personnel entraîné pour obtenir des mesures fiables. Leur valeur diagnostique en ce qui concerne les signes de lipodystrophie reste néanmoins inconnue. Par ailleurs, la tomodensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique permettent une mesure précise de la densité graisseuse au niveau viscéral et sous-cutané, mais restent des examens coûteux et mal standardisés. L'absorptiométrie biphotonique (DEXA) de la masse grasse ne permet pas de distinguer de manière fiable la graisse sous-cutanée et viscérale. L'utilité de ces différentes techniques d'imagerie sophistiquées en complément de l'examen clinique est en cours d'évaluation au sein d'une vaste étude internationale de classification des cas de lipodystrophies chez les patients infectés par le VIH. Les résultats devraient être connus d'ici la fin de l'année 2001. Enfin, la place dans ce syndrome d'autres signes cliniques, comme la sécheresse cutanée, l'alopecie, la dysménorrhée ou les ongles incarnés, est discutée. En effet, ces signes devraient plutôt être considérés comme des effets secondaires à part entière des inhibiteurs de la protéase.

Malgré l'absence de définition standardisée, la prévalence de ces troubles a été rapportée dans de nombreuses études, le plus souvent monocentriques et de faible représentativité. La présence de signes cliniques varie de 2 % à 83 % chez les patients sous inhibiteurs de la protéase [1, 2, 6-9].

Tableau 1. Manifestations cliniques du syndrome lipodystrophique (d'après [37]).

	Lipoatrophie	Lipohypertrophie
<b>Visage</b>	Joues creuses Fonte des boules de Bichat Creusement des tempes Enophtalmie	Hypertrophie parotidienne
<b>Membres</b>	Amaigrissement des bras Amaigrissement des jambes Amaigrissement des fesses Visibilité accrue des veines	
<b>Tronc</b>		Augmentation de la taille de l'abdomen Hypertrophie des seins Hypertrophie de la base postérieure du cou (« bosse de bison »)

L'étude la plus souvent référencée porte sur 113 patients (98 % de sexe masculin) d'un seul centre australien et montre la présence d'anomalies chez 83 % des sujets traités avec un inhibiteur de la protéase depuis 18 mois en moyenne et chez 4 % des patients traités sans inhibiteur de la protéase [6]. Dans des études de grande taille, comportant de nombreux centres et plus représentatives des pratiques de prescription, la prévalence est élevée, entre 60 % et 70 % [10-12]. La fréquence des changements morphologiques semble aussi grande chez les femmes que chez les hommes, mais le type d'anomalies est différent avec une fréquence plus grande de l'augmentation de la taille abdominale et de la taille de la poitrine chez les femmes [13] et une fréquence plus grande des signes d'atrophie chez les hommes [10]. La fréquence des lipodystrophies est plus grande chez les sujets les plus âgés [6, 14, 15], ceux qui présentent un surpoids [10] et ceux qui ont commencé le traitement antirétroviral depuis plus longtemps [4, 15, 16]. Les anomalies surviennent dans un délai de 6 à 12 mois après le début du traitement [6, 10] et la fréquence est plus grande chez les patients sous inhibiteurs de la protéase que sous analogues nucléosidiques [12].

### Aspects biologiques : symptômes et fréquence, facteurs associés

Tôt au cours de l'infection par le VIH, et en l'absence de traitement antirétroviral, une diminution du HDL-cholestérol, suivie par une diminution du LDL-cholestérol et une augmentation de la triglycéridémie ont été décrites [17, 18]. Ce profil lipidique est d'ailleurs commun avec les infections graves, comme la septicémie ou le choc septique d'origine bactérienne et n'est donc pas spécifique de l'infection par le VIH. Chez les patients recevant des inhibiteurs de la protéase, les dyslipidémies les plus fréquentes sont l'hypertriglycéridémie [1], en particulier lors d'un traitement par ritonavir, associée ou non à une hypercholestérolémie à profil athérogène [19-27]. La prévalence de ces anomalies a été estimée à environ 50 % pour une triglycéridémie au-delà de 2 mmol/l [6] et entre

33 % [24] et 60 % [6] pour une cholestérolémie supérieure à 6,2 ou 5,5 mmol/l, respectivement. Ces dyslipidémies sont plus fréquentes chez les patients âgés [28].

Avant de disposer des inhibiteurs de la protéase pour le traitement des patients infectés par le VIH, peu d'anomalies du métabolisme glucidique avaient été rapportées, sauf en cas de prise de didanosine [29, 30]. En revanche, chez les patients recevant un traitement antirétroviral associant un inhibiteur de la protéase, une insulino-résistance a souvent été observée, pouvant se compliquer de troubles de la tolérance au glucose et plus rarement de diabète [1, 2]. La prévalence du diabète est néanmoins faible, variant entre 1 % et 6 % [6, 10, 13, 31]. Pour le diagnostic de ces anomalies, certains auteurs conseillent la réalisation d'une glycémie après épreuve de charge en glucose [6]. L'hyperglycémie est plus fréquente chez les patients âgés ou ayant un indice de masse corporelle élevé [28, 32], ainsi que chez les patients recevant du ritonavir [6, 28], même si elle peut être observée avec tous les inhibiteurs de la protéase.

### Changements de la morphologie et anomalies métaboliques : un même syndrome ?

L'hétérogénéité du syndrome lipodystrophique soulève la question de son unicité [33] : faut-il considérer l'ensemble des signes cliniques et biologiques comme un seul syndrome ? En fait, même si une dyslipidémie ou une anomalie du métabolisme glucidique est plus souvent observée chez les patients ayant des signes cliniques de lipodystrophie [6, 34, 35], les anomalies métaboliques ne sont pas systématiquement associées avec des anomalies de répartition de la graisse sous-cutanée. Plusieurs auteurs suggèrent l'existence d'entités différentes [4, 36]. Quelle que soit la réalité, la chronologie de survenue de ces différents symptômes entre eux reste un point important à explorer, afin de mieux comprendre la relation entre anomalies cliniques et biologiques.

Enfin, il est vraisemblable que les entités observées soient essentielle-

ment liées à la classe thérapeutique reçue et donc aux mécanismes de survenue de ces différentes anomalies. La meilleure connaissance de la physiopathologie de ce syndrome permettra donc sans doute d'établir un classement plus clair de l'ensemble des signes observés.

### Hypothèses physiopathologiques

Compte tenu des circonstances de mise en évidence des différentes anomalies, changements morphologiques ou métaboliques, plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer leur survenue [37].

Il a été suggéré que l'infection par le VIH elle-même pouvait être à l'origine du syndrome lipodystrophique, qui s'exprimerait à la faveur d'une amélioration clinique et d'une survie prolongée. Allant dans ce sens, une plus grande prévalence du syndrome lipodystrophique a été observée chez les patients ayant une durée d'infection par le VIH plus longue [6], mais celle-ci est souvent associée à une durée de traitement antirétroviral plus longue également. Un lien avec le contrôle effectif du virus et la restauration du système immunitaire a donc été également évoqué mais aucune association entre réponse viro-immunologique sous traitement et fréquence de ces anomalies n'a été rapportée au sein de grandes séries [10]. Parmi les hypothèses virales, l'existence d'une relation avec l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) a été également suggérée [38].

Des anomalies des axes hormonaux ont été recherchées, en particulier pour l'axe corticosurrénalien, en raison de certains symptômes évoquant un syndrome de Cushing. Aucune anomalie importante n'a pu être mise en évidence jusqu'à présent [3]. La responsabilité des inhibiteurs de la protéase est très vraisemblable. Une explication possible repose sur la découverte d'une homologie importante entre d'une part, la région de la protéase du VIH-1 à laquelle se lient les inhibiteurs de la protéase et, d'autre part, la région carboxy-terminale de la CRABP-1 (*cytoplasmic retinoïc-acid binding protein type 1*) ainsi que le domaine de fixation des lipides de la LRP (*low density*

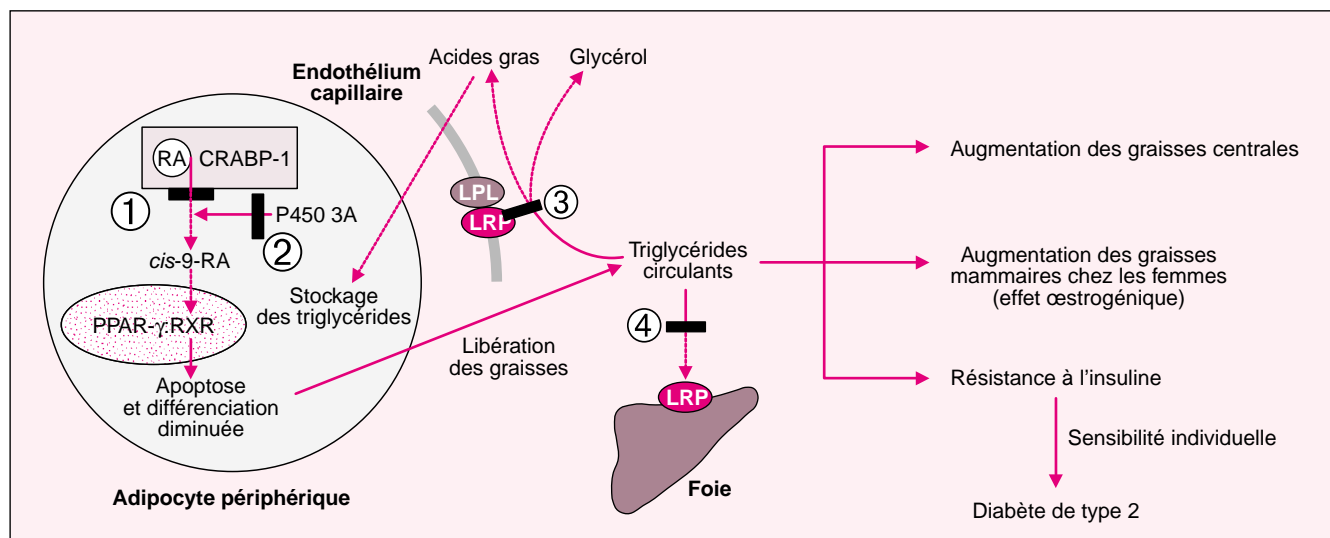
*lipoprotein-receptor-related protein*) [39]. Par effet direct sur ces protéines réglant le métabolisme lipidique ou *via* l'effet inhibiteur sur le cytochrome P450 3A, les inhibiteurs de la protéase seraient à l'origine d'une réduction de la recapture des chylomicrons au niveau hépatique, d'une apoptose des adipocytes, d'anomalies de la différenciation des adipocytes périphériques et d'une augmentation des triglycérides circulants (*figure 3*). La survenue de ces anomalies pourrait expliquer l'augmentation de la masse grasse centrale, l'hypertriglycéridémie, l'insulinorésistance et le diabète de type 2. Néanmoins, les études *in vitro* sont encore peu nombreuses et contradictoires [40, 41]. En outre, cette hypothèse ne permet pas d'expliquer pourquoi certains patients sous traitement antirétroviral ne comportant pas d'inhibiteur de la protéase peuvent aussi présenter une hyperlipidémie et une lipodystrophie. Parallèlement, plusieurs observations ont suggéré un lien entre le syndrome lipodystrophique et une alté-

ration du fonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale. En effet, les analogues nucléosidiques exercent une inhibition sur l'activité de l'ADN polymérase  $\gamma$ , enzyme répliquant l'ADN mitochondrial [42]. Ce dysfonctionnement mitochondrial (*figure 4*) favorisant l'apoptose des cellules adipocytaires expliquerait en partie les signes de lipoatrophie. Ce mécanisme, qui a été démontré *in vitro* pour tous les analogues nucléosidiques, sauf le 3TC, n'a toutefois été mis en évidence chez l'homme que pour la relation entre myolyse et AZT [43-45]. Un des marqueurs plasmatiques de cette anomalie est l'élévation des taux sanguins de lactate et de pyruvate. Il est possible d'envisager que ces atteintes cliniquement patentées ne soient en fait que la partie la plus visible de la pathologie mitochondriale induite par les analogues nucléosidiques. Cette hypothèse permettrait d'expliquer l'association entre lipoatrophie et prise de certains analogues nucléosidiques [4, 14, 15, 46].

Pour expliquer la survenue de diabète ou d'intolérance au glucose, une résistance à l'insuline est le plus souvent évoquée, dont l'origine est débattue [1, 23, 47, 48]. Au total, l'origine des changements morphologiques et métaboliques du syndrome lipodystrophique semble être multi-factorielle. Il est possible que l'introduction des inhibiteurs de la protéase ait accéléré le processus déclenché par les analogues nucléosidiques [15, 16]. Certains facteurs liés à l'hôte doivent aussi être évoqués car ils ont, le plus souvent, une association plus forte avec la prévalence des signes que les facteurs médicamenteux.

### Conséquences des lipodystrophies

A court terme, l'apparition des signes cliniques peut engendrer un préjudice esthétique dont l'impact social et psychologique est variable. Concernant les anomalies biologiques, la pancréatite aiguë est un risque à court terme en cas de triglycéridémie supérieure à 10 mmol/l.



**Figure 3. Mécanisme proposé pour la survenue des lipodystrophies périphériques sous inhibiteurs de la protéase du VIH-1.** Il permettrait également d'expliquer l'hyperlipidémie, l'adiposité centrale, l'hypertrophie mammaire et l'insulinorésistance (d'après [39]). Les sites d'action des inhibiteurs de la protéase sont représentés par les barres épaisses. L'événement de départ est l'inhibition de la formation de l'acide cis-9-rétinoïque (cis-9-RA) à partir de l'acide rétinolique (RA) par fixation directe à la CRABP-1 cytoplasmique (1) ou par inhibition du cytochrome P450 isoforme 3A qui métabolise le RA en cis-9-RA (2). Cela permet de stimuler le récepteur x rétinolique (RxR) réduit, de favoriser l'apoptose et d'altérer la différenciation des adipocytes périphériques avec un relargage de lipides et/ou une réduction du stockage des lipides. L'inhibition de la LRP permettrait de réduire le clivage des acides gras à partir des triglycérides circulants à partir de la LPL au niveau de l'endothélium vasculaire (3) et de réduire le recaptage des chylomicrons hépatiques (4). L'hyperlipidémie secondaire favoriserait l'accumulation de graisses au niveau de l'abdomen (et au niveau des glandes mammaires sous l'influence des œstrogènes) et une insulinorésistance avec un diabète de type 2 secondaire chez les individus sensibles.

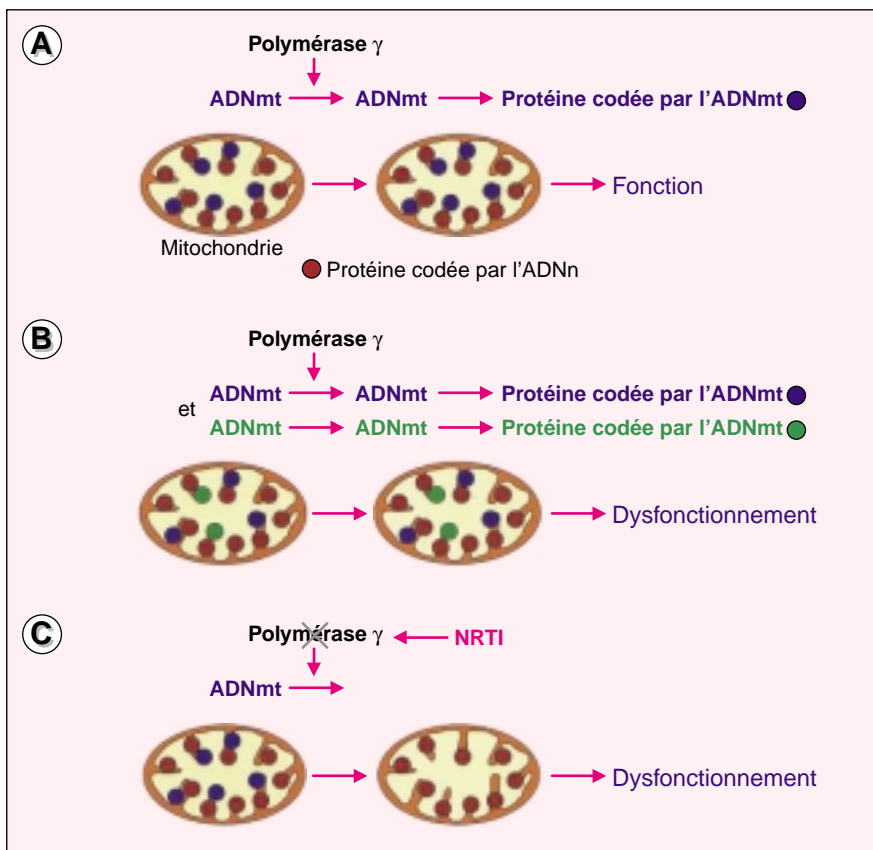


Figure 4. Mécanisme proposé pour la survenue des lipodystrophies sous traitement par analogues nucléosidiques (NRTI) (d'après [42]). En situation normale (A), l'ADN mitochondrial (ADNmt) code pour la protéine intervenant dans la chaîne respiratoire de la cellule située à la face interne de la membrane mitochondriale. La réplication de l'ADNmt est réglée par une enzyme: l'ADN polymérase  $\gamma$ . Dans les maladies héréditaires mitochondriales (B), une partie de l'ADN mitochondrial est mutée ou délétée, aboutissant à la production de protéines codées par l'ADNmt altéré à l'origine d'un dysfonctionnement mitochondrial. Sous traitement par inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (NRTI) (C), l'ADN polymérase  $\gamma$  serait inhibée, à l'origine d'une déplétion de l'ADN mitochondrial et de protéines codées par l'ADN mitochondrial favorisant le dysfonctionnement des mitochondries des cellules adipocytaires.

A plus long terme, l'incidence des complications cardio-vasculaires est méconnue. Plusieurs cas de coronaropathie ou d'artériosclérose périphérique survenus après la mise sous inhibiteur de la protéase ont été décrits [49-55]. L'obésité tronculaire, l'hyperlipidémie et le diabète sont des facteurs de risque connus qui pourraient majorer le risque cardio-vasculaire. En outre, les patients infectés par le VIH sont plus souvent fumeurs que la population générale et les cas décrits cumulaient fréquemment des antécédents familiaux. La thrombose vasculaire aiguë sur artères saines ou lésées pourraient expliquer ces accidents brutaux. Aucune étude n'a toutefois encore

montré un lien certain entre ces maladies et la prise d'antirétroviraux.

### Prise en charge des différentes composantes de ce syndrome

La prise en charge des patients atteints de ce syndrome fait appel au traitement des différents symptômes, même si l'attitude à adopter, aussi bien préventive à partir d'une surveillance des paramètres biologiques, que curative – changement de traitement antirétroviral, régime diététique, traitements hypolipémiants... – n'a pas encore fait l'objet de consensus parfaitement établis.

Le syndrome lipodystrophique dans son versant clinique n'est pas à négliger, notamment en raison de son impact éventuel sur les décisions concernant le traitement antirétroviral et l'observance thérapeutique. L'avis du médecin et la perception du patient doivent être systématiquement notés sur l'observation, pour surveiller tout changement au cours du temps. La prise en charge peut faire appel à la chirurgie plastique de type liposuction en cas de bosse de bison par exemple [56, 57]. D'autres attitudes ont été proposées, comme l'exercice physique [58] ou un traitement par hormone de croissance recombinante [59, 60], sans résultats probants actuellement. Enfin, des modifications du traitement antirétroviral, en particulier la substitution par un analogue non nucléosidique donne des résultats contrastés [61, 62].

Concernant les anomalies biologiques, outre l'hypertriglycéridémie majeure qui constitue une urgence thérapeutique en raison du risque pancréatique, la prise en charge est tournée vers la prévention du risque cardio-vasculaire. Elle doit être globale, c'est-à-dire tenir compte de l'ensemble des facteurs de risque, en particulier de l'hypertension artérielle et surtout du tabagisme. Les recommandations actuelles [63, 64] se fondent sur l'expérience acquise dans d'autres maladies en attendant les résultats d'études d'intervention réalisées spécifiquement dans le cadre de l'infection par le VIH [65, 66].

Lorsque des mesures hygiéno-diététiques ont été proposées, si le résultat en terme d'objectif de retombée du taux plasmatique du cholestérol et des triglycérides n'est pas obtenu, une thérapeutique médicamenteuse est envisagée. Dans le cas d'une hypertriglycéridémie, il est conseillé d'utiliser un fibrate tel que le gemfibrozil et dans le cas d'une hypercholestérolémie ou d'une hyperlipidémie mixte, un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (famille des statines). La molécule actuellement proposée est la pravastatine, pour laquelle le risque d'interaction avec les antirétroviraux semble être le moins important. Enfin, la place d'une modification du traitement antirétroviral (association n'incluant pas d'inhibiteur de la protéase) est encore mal définie.

## Conclusions

Le syndrome lipodystrophique, rare dans la population générale, est fréquemment observé chez les patients infectés par le VIH traités, surtout en cas d'association comprenant un inhibiteur de la protéase. Cette entité est encore mal connue sur le plan de sa définition et de son origine, de son évolution et de ses conséquences. En dépit de cela, elle doit faire l'objet d'une prise en charge symptomatique en vue de limiter une majoration potentielle du risque cardiovasculaire, mais également d'éviter la remise en cause d'un traitement anti-rétroviral efficace ■

## RÉFÉRENCES

1. Carr A, Samaras K, Burton S, *et al.* A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12: F51-8.
2. Viraben R, Aquilina C. Indinavir-associated lipodystrophy. *AIDS* 1998; 12: F37-9.
3. Lo JC, Mulligan K, Tai VW, Algren H, Schambelan M. "Buffalo hump" in men with HIV-1 infection. *Lancet* 1998; 351: 867-70.
4. Gervasoni C, Ridolfo AL, Trifiro G, *et al.* Redistribution of body fat in HIV-infected women undergoing combined antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 13: 465-71.
5. Garg A. Lipodystrophies. *Am J Med* 2000; 108: 143-52.
6. 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: 2093-9.
7. Dong K, Bausserman LL, Flynn MM, *et al.* Changes in body habits and serum lipid abnormalities in HIV-positive women on highly active antiretroviral therapy (HAART). *J Acquir Immune Def Syndr Hum Retroviro* 1999; 21: 107-13.
8. Gharakhanian S, Salhi Y, Nguyen TH, *et al.* Frequency of lipodystrophy and factors associated with glucose-lipid abnormalities in a cohort of 650 patients treated by protease inhibitors. 6th Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago: Foundation for Retrovirology and Human Health, 31 janvier-4 février 1999 (abstract 642).
9. Shaw A, McLean K, Evans B. Disorders of fat distribution in HIV infection. *Int J STD AIDS* 1998; 9: 595-9.
10. Savès M, Raffi F, Capeau J, *et al.* Factors related to the presence of fat redistribution in HIV-infected patients treated with protease inhibitors (PI)-containing regimens, APROCO Cohort, 1999. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco: Foundation for Retrovirology and Human Health, 30 janvier-2 février 2000.
11. Lichtenstein K, Ward D, Delaney K, *et al.* Clinical factors related to the severity of fat redistribution in the HIV outpatient study (HOPS). 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco: Foundation for Retrovirology and Human Health, 30 janvier-2 février 2000 (abstract 023).
12. Thiebaut R, Daucourt V, Mercie P, *et al.* Lipodystrophy, metabolic disorders, and human immunodeficiency virus infection: Aquitaine cohort, France, 1999. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1482-7.
13. Rozenbaum W, Gharakhanian S, Salhi Y, *et al.* Clinical and laboratory characteristics of lipodystrophy in a French Cohort of HIV-infected patients treated with protease inhibitors. *Antivir Ther* 1999; 4 (suppl): 20.
14. Mercié P, Tchamgoué S, Dabis F, Pellegrin J-L. Lipodystrophy in HIV-1-infected patients. *Lancet* 1999; 354: 867-8.
15. Mallal SA, John M, Moore CB, James IR, McKinnon EJ. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. *AIDS* 2000; 14: 1309-16.
16. Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA. A syndrome of lipoatrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *AIDS* 2000; 14: F25-32.
17. Grunfeld C, Kotler DP, Hamadeh R, Tierney A, Wang J, Pierson Jr RN. Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1989; 86: 27-31.
18. Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 1045-52.
19. Bonnet F, Savès M, Droz C, *et al.* Increase of atherogenic plasma profile in HIV-infected patients treated with protease inhibitor-containing regimens. *J Acquir Immune Def Syndr Hum Retroviro* 2000; 25: 199-200.
20. Markowitz M, Saag M, Powderly WG, *et al.* A preliminary study of ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease, to treat HIV-1 infection. *N Engl J Med* 1995; 333: 1534-9.
21. Mercié P, Tchamgoué S, Thiébaud R, *et al.* Atherogenic lipid profile in HIV-1-infected patients with lipodystrophy syndrome. *Eur J Intern Med* 2000; 11: 257-63.
22. Sullivan AK, Nelson MR. Marked hyperlipidaemia on ritonavir therapy. *AIDS* 1998; 12: 1393-4.
23. Walli R, Herfort O, Michl GM, *et al.* Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV-1 infected patients. *AIDS* 1998; 12: F167-73.
24. Periard D, Telenti A, Sudre P, *et al.* Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. *Circulation* 1999; 100: 700-5.
25. Seegerer S, Bogner JR, Walli R, Loch O, Goebel FD. Hyperlipidemia under treatment with protease inhibitors. *Infection* 1999; 27: 77-81.
26. Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, *et al.* Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Def Syndr* 2000; 23: 35-43.
27. Petit JM, Duong M, Duveillard L, *et al.* HIV-1 protease inhibitors induce an increase of triglyceride level in HIV-infected men without modification of insulin sensitivity: a longitudinal study. *Horm Metab Res* 2000; 32: 367-2.
28. Tsiodras S, Mantzoros C, Hammer S, Samore M. Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy - A 5-year cohort study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2050-6.
29. Vittecoq D, Zucman D, Auperin I, Passeron J. Transient insulin-dependent diabetes mellitus in an HIV-infected patient receiving didanosine. *AIDS* 1998; 8: 1351.
30. Chidiac C, Alfandari S, Caron J, Mouton Y. Diabetes mellitus following treatment of AIDS with didanosine. *AIDS* 1995; 9: 215-6.
31. Dubé MP, Johnson DL, Currier JS, Leedom JM. Protease inhibitor-associated hyperglycaemia. *Lancet* 1997; 350: 713-4.
32. Mauss S, Wolf E, Jaeger H. Impaired glucose tolerance in HIV-positive patients receiving and those not receiving protease inhibitors. *Ann Intern Med* 1999; 130: 162-3.
33. Safrin S, Grunfeld C. Fat distribution and metabolic changes in patients with HIV infection. *AIDS* 1999; 13: 2493-505.
34. Vigouroux C, Gharakhanian S, Salhi Y, *et al.* Diabetes, insulin resistance and dyslipidaemia in lipodystrophic HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy (HAART). *Diabetes Metab* 1999; 25: 225-32.
35. Capeau J, Raffi M, Savès M, *et al.* Lipodystrophy and metabolic disorders in HIV-infected patients treated by protease inhibitors: is there an association? 2nd International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV. Toronto, Canada: International Medical Press, 13-15 september 2000.
36. Miller KD, Jones E, Yanovski JA, Shankar R, Feuerstein I, Falloon J. Visceral abdominal-fat accumulation associated with use of indinavir. *Lancet* 1998; 351: 871-5.
37. Viard JP, Rakotoambinina B. Syndromes lipodystrophiques des patients infectés par le VIH recevant une multithérapie antirétrovirale: hypothèses physiopathologiques. *Med Ther* 2000; 6: 377-83.
38. Zylberberg H, Nalpas B, Pol S, Bréchet C, Viard JP. Is there a relationship between hepatitis C virus infection and antiretroviral-associated lipoatrophy? *AIDS* 2000; 14: 2055-6

## RÉFÉRENCES

39. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet* 1998; 351: 1881-3.
40. Gagnon AM, Angel JB, Sorisky A. Protease inhibitors and adipocyte differentiation in cell culture. *Lancet* 1998; 352: 1032.
41. Lenhard JM, Furfine ES, Jain RG, et al. HIV protease inhibitors block adipogenesis and increase lipolysis *in vitro*. *Antivir Res* 2000; 47: 121-9.
42. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999; 354: 1112-5.
43. Arnaudo E, Dalakas MC, Shanske S, et al. Depletion of muscle mitochondrial DNA in AIDS patients with zidovudine-induced myopathy. *Lancet* 1991; 337: 508-10.
44. Chariot P, Gherardi R. Partial cytochrome c oxidase deficiency and cytoplasmic bodies in patients with zidovudine myopathy. *Neuromusc Disord* 1991; 1: 357-63.
45. Chariot P, Drogou I, de Lacroix-Szmania I, et al. Zidovudine-induced mitochondrial disorder with massive liver steatosis, myopathy, lactic acidosis and mitochondrial depletion. *J Hepatol* 1999; 3: 156-60.
46. 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 LIPOCO study. *AIDS* 2000; 14: 37-49.
47. Behrens G, Dejam A, Schmidt H, et al. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. *AIDS* 1999; 13: F63-70.
48. Martinez E, Casamitjana R, Conget I, Gatell JM. Protease inhibitor-associated hyperinsulinaemia. *AIDS* 1998; 12: 2077-8.
49. Behrens G, Schmidt H, Meyer D, Stoll M, Schmidt RE. Vascular complications associated with use of HIV protease inhibitors. *Lancet* 1998; 351: 1958.
50. Gallet B, Pulik M, Genet P, Chedin P, Hiltgen M. Vascular complications associated with use of HIV protease inhibitors. *Lancet* 1998; 351: 1958-9.
51. Henry K, Melroe H, Huebesch J, et al. Severe premature coronary artery disease protease inhibitors. *Lancet* 1998; 351: 1328.
52. Karmochkine M, Raguin G. Severe coronary artery disease in a young HIV infected man with no cardiovascular risk factors who was treated with indinavir. *AIDS* 1998; 12: 2499.
53. Sullivan AK, Nelson MR, Moyle CJ, Newell AM, Feher MD, Gazzard BG. Coronary artery disease occurring with protease inhibitor therapy. *Int J STD AIDS* 1998; 9: 711-2.
54. Vittecoq D, Escout L, Monsuez JJ. Vascular complications associated with use of HIV protease inhibitors. *Lancet* 1998; 351: 1959.
55. Flynn TE, Bricker LA. Myocardial infarction in HIV-infected men receiving protease inhibitors. *Ann Intern Med* 1999; 131: 548.
56. Miller KK, Daly PA, Sentochnik D, et al. Pseudo-Cushing's syndrome in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 68-72.
57. Ponce-de-Leon S, Iglesias M, Ceballos J, Ostrosky-Zeichner L. Liposuction for protease-inhibitor-associated lipodystrophy. *Lancet* 1999; 353: 1244.
58. 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: 1373-5.
59. Engelson ES, Glesby M, Sheikan J, Mendez D, Wang J, Kotler DP. Body composition changes during and after growth hormone therapy for lipodystrophy with truncal adiposity. XIII<sup>th</sup> International AIDS Conference. Durban, South Africa, 9-14 juillet 2000 (abstract 1437).
60. Furrer H, Nguyen Q-V, Malinverni R. Treatment of HAART associated fat accumulation disease with recombinant human growth hormone: Results of a randomised double blind placebo controlled crossover trial. XIII<sup>th</sup> International AIDS Conference. Durban, South Africa, 9-14 juillet 2000 (abstract Lb114).
61. 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. 8<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago: Fondation for Retrovirology and Human Health, 4-8 février 2001 (abstract 668).
62. Casado JL, Arrizabalaga J, Antela A, et al. Long-term efficacy and tolerance of switching the protease inhibitor for non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: A 52-week, multicenter, prospective study. 8<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago: Fondation for Retrovirology and Human Health, 4-8 février 2001 (abstract 673).
63. 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 antiretroviral therapy: recommendations of the Adult AIDS Clinical Trial Group Cardiovascular Disease Focus Group. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1216-24.
64. Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. *Recommandations du groupe d'experts*. Paris: Médecine-Sciences Flammarion, 2000; 84 p.
65. Henry K, Meroe H, Huebesch J, Hermondson J, Simpson J. Atorvastatin and gemfibrozil for protease-inhibitor-related lipid abnormalities. *Lancet* 1998; 352: 1031-2.
66. Miller J, Carr A, Brown D, Cooper DA. A randomised, double-blind study of gemfibrozil for the treatment of protease-inhibitor-associated hypertriglyceridaemia. 8<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago: Fondation for Retrovirology and Human Health, 4-8 février 2001 (abstract 540).

## TIRÉS À PART

G. Chêne.

## Summary

### Lipodystrophic syndrome and antiretroviral treatments in HIV-infected patients

Lipodystrophy syndrome is characterised by either fat loss in face or limbs or fat accumulation in the posterior neck, breast or abdomen. Although rare in other populations, it may occur in up to 70% of HIV-infected patients receiving a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. Morphologic changes are often associated with dyslipidemia and insulin-resistance. Pathophysio-

logic hypotheses underlying this condition suggest either an homology between protease inhibitor receptors and proteins involved in the lipid metabolism, or a dysregulation of the mitochondria which may explain a link with nucleosides analogues. Host factors remain however important to explain the variability of prevalence. The onset of such morphological or laboratory changes

may influence the adherence to antiretroviral treatments. Long-term effects have not been yet well-described, although an increase of cardiovascular diseases is suspected. Finally, the definition of the syndrome remains to be established, as well as its mechanisms, evolution and consequences. Current case management includes attention to symptoms and prevention of cardio-vascular disease.