

**LE SYNDROME  
DE LA**

# lipodystrophie

**GUIDE POUR LES  
PROFESSIONNELS  
DE LA SANTÉ**

Édition produite par : **La Direction des communications  
du ministère de la Santé et des Services sociaux**

Pour obtenir un exemplaire de ce document,  
faites parvenir votre commande par télécopieur : **(418) 644-4574**  
par courriel : **communications@msss.gouv.qc.ca**  
ou par la poste :

**Ministère de la Santé et des Services sociaux  
Direction des communications  
1075, chemin Sainte-Foy, 16<sup>e</sup> étage  
Québec (Québec) G1S 2M1**

Ce document est disponible à la section **documentation**,  
sous la rubrique **publications** du site Web du ministère de la Santé  
et des Services sociaux dont l'adresse est : **www.msss.gouv.qc.ca**

La brochure *La lipodystrophie, informations pour les personnes vivant  
avec le VIH* est aussi disponible en version française et anglaise.

Le genre masculin utilisé dans ce document  
désigne aussi bien les femmes que les hommes.

Dépôt légal  
Bibliothèque nationale du Québec, 2005  
Bibliothèque nationale du Canada, 2005  
ISBN 2-550-44098-6

Toute reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée,  
à condition que la source soit mentionnée.

© Gouvernement du Québec

**LE SYNDROME  
DE LA**

# lipodystrophie

**GUIDE POUR LES  
PROFESSIONNELS  
DE LA SANTÉ**

*Santé  
et Services sociaux*

Québec 

## *Avant-propos*

La lipodystrophie est un phénomène complexe et mal compris jusqu'à présent pour lequel il existe peu d'évidences cliniques pouvant mener à des recommandations d'interventions bien définies. Ce guide est un résumé de la littérature disponible à ce jour, et est publié à titre de document de référence. Il vise à supporter les professionnels de la santé dans leurs interventions concernant la lipodystrophie. Il a été produit en complément d'une brochure expliquant la lipodystrophie et destinée aux patients.

# Groupe de travail et de rédaction

Le Comité consultatif sur la prise en charge clinique des personnes vivant avec le VIH a formé un groupe de travail et de rédaction composé des personnes suivantes :

## **Docteur Jean-Guy Baril**

### *Médecin*

Clinique médicale du Quartier Latin, Montréal  
Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Saint-Luc

Service de lutte contre les infections transmissibles sexuellement et par le sang (SLITSS), ministère de la Santé et des Services sociaux

## **Docteur Harold Dion**

### *Médecin*

Clinique médicale L'Actuel, Montréal  
Président du Conseil d'administration du Collège québécois des médecins de famille

## **Docteur Julian Falutz**

### *Interniste*

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre universitaire de santé McGill, Hôpital général de Montréal

## **Madame Marie-Nicole Hébert**

### *Agente de recherche et de planification*

Service de lutte contre les infections transmissibles sexuellement et par le sang (SLITSS), ministère de la Santé et des Services sociaux

## **Docteur Patrice Junod**

### *Médecin*

Clinique médicale du Quartier Latin, Montréal  
Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Saint-Luc

## **Docteur François Laplante**

### *Médecin*

Clinique médicale du Quartier Latin, Montréal

## **Docteur Roger LeBlanc**

### *Médecin*

Clinique Golberg, LeBlanc et Rosengren, Montréal  
Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre universitaire de santé McGill, Hôpital Royal Victoria, Montréal

## **Monsieur Dominic Lévesque**

### *Infirmier*

Comité des personnes atteintes du VIH (CPAVIH), Montréal

## **Madame Lyse Pinault**

### *Directrice générale*

Coalition des organismes communautaires québécois de lutte contre le sida (COCQ-sida), Montréal

## **Docteure Danielle Rouleau**

### *Microbiologiste infectiologue, M. Sc.*

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Saint-Luc et Hôpital Notre-Dame

## **Madame Rachel Therrien**

### *Pharmacienne*

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Hôtel-Dieu de Montréal

## **Docteure Cécile Tremblay**

### *Microbiologiste infectiologue*

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Hôtel-Dieu de Montréal

# Membres du comité consultatif sur la prise en charge clinique des personnes vivant avec le VIH

## **Docteur Jean-Guy Baril**

### *Médecin*

Clinique médicale du Quartier Latin, Montréal  
Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Saint-Luc

Service de lutte contre les infections transmissibles sexuellement et par le sang (SLITSS), ministère de la Santé et des Services sociaux

## **Docteur Pierre Côté**

### *Médecin*

Clinique médicale du Quartier Latin, Montréal  
Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Saint-Luc

Président du Programme national de mentorat sur le VIH/sida

## **Docteur Harold Dion**

### *Médecin*

Clinique médicale L'Actuel, Montréal  
Président du Conseil d'administration du Collège québécois des médecins de famille

## **Madame Marie-Nicole Hébert**

### *Agente de recherche et de planification*

Service de lutte contre les infections transmissibles sexuellement et par le sang (SLITSS), ministère de la Santé et des Services sociaux

## **Docteur Patrice Junod**

### *Médecin*

Clinique médicale du Quartier Latin, Montréal  
Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Saint-Luc

## **Docteur Richard Lalonde**

### *Interniste infectiologue*

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre universitaire de santé McGill, Hôpital Royal Victoria, Montréal

## **Docteur Normand Lapointe**

### *Pédiatre et immunologue*

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Centre maternel et infantile sur le sida, Montréal

## **Docteure Sylvie Trottier**

### *Microbiologiste infectiologue*

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), du CHUL du Centre hospitalier universitaire de Québec, Hôpital Laval

## **Docteur Chris Tsoukas**

### *Interniste immunologue*

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre universitaire de santé McGill, Hôpital général de Montréal

**Docteur Roger LeBlanc**

*Médecin, FRCP(C)*

Clinique Goldberg, LeBlanc et Rosengren, Montréal  
Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre universitaire de santé McGill, Hôpital Royal Victoria, Montréal

**Monsieur Dominic Lévesque**

*Infirmier*

Comité des personnes atteintes du VIH du Québec (CPAVIH), Montréal

**Madame Lyse Pinault**

*Directrice générale*

Coalition des organismes communautaires québécois de lutte contre le sida (COCQ-sida), Montréal

**Docteure Danielle Rouleau**

*Microbiologiste infectiologue, M. Sc.*

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Saint-Luc et Hôpital Notre-Dame

**Madame Rachel Therrien**

*Pharmacienne*

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Hôtel-Dieu de Montréal

**Docteure Cécile Tremblay**

*Microbiologiste infectiologue*

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Hôtel-Dieu de Montréal

**Docteur Benoît Trottier**

*Médecin*

Clinique médicale L'Actuel, Montréal  
Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Saint-Luc

**Docteur Karl Weiss**

*Microbiologiste infectiologue*

Association des médecins microbiologistes infectiologues du Québec, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal

# Table des matières

<b>INTRODUCTION</b>	<b>8</b>
<b>DÉFINITION ET DESCRIPTION DU SYNDROME DE LA LIPODYSTROPHIE</b>	<b>10</b>
Manifestations cliniques	12
Facteurs de risque	14
<b>PATHOGENÈSE</b>	<b>15</b>
Le rôle des INTI	15
Le rôle des IP	15
Le rôle des cytokines	15
<b>INVESTIGATION</b>	<b>16</b>
Les paramètres utilisés en recherche	16
Les paramètres anthropométriques	16
Les paramètres biologiques	17
L'analyse de la bioimpédance électrique	17
Les paramètres radiologiques	17
Paramètres pour l'évaluation de la lipodystrophie	18
<b>LE TRAITEMENT DES MANIFESTATIONS MORPHOLOGIQUES</b>	<b>20</b>
L'exercice et les mesures alimentaires	20
L'instauration plus tardive de la thérapie antirétrovirale	20
Les interruptions de traitement	20
Les modifications de traitement antirétroviral	21
Changement des IP pour un INNTI ou l'abacavir	21
Changement d'un INTI pour l'abacavir	22
Les traitements médicamenteux spécifiques	23
Les traitements de correction à visée cosmétique	24
<b>VOIES D'AVENIR ET CONCLUSION</b>	<b>27</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>28</b>



## Introduction

*La lipodystrophie représente un problème de santé majeur en raison de sa prévalence élevée et de ses répercussions sur les personnes vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).*

*Les premières descriptions des manifestations de ce syndrome ont été faites environ deux ans après l'introduction des inhibiteurs de la protéase (IP) dans la pratique courante<sup>1</sup>. On a alors constaté que les patients atteints du VIH et traités avec une combinaison d'antirétroviraux comprenant ces agents développaient de la lipoatrophie, c'est-à-dire un amincissement progressif et sélectif de la couche graisseuse sous-cutanée des joues (boules de Bichat et coussins graisseux préauriculaires), des bras et des jambes ; cette affection se traduisait par une apparence émaciée, des pommettes saillantes, des yeux creux et des veines apparentes sur les bras et les cuisses. De plus, l'accumulation graisseuse intra-abdominale et dorso-cervicale, la lipomatose sous-cutanée, la dyslipidémie, la résistance à l'insuline, l'hyperglycémie ou le diabète franc ont été décrits comme étant des variables associées à la perte graisseuse sous-cutanée ou des manifestations pouvant survenir isolément.*

*Le syndrome de la lipodystrophie, comme cette collection d'anomalies a été nommée, a initialement été attribué à la toxicité cumulative de la thérapie aux IP. Cependant, l'introduction des IP dans la thérapie a coïncidé avec l'usage plus répandu des combinaisons de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), et plus particulièrement avec l'utilisation de la stavudine. La recherche a démontré, depuis, que certaines anomalies des tissus graisseux auraient une association indépendante avec cette classe plus ancienne d'agents antirétroviraux<sup>2</sup>.*

*La lipodystrophie a des répercussions importantes sur la qualité de vie des personnes atteintes du VIH<sup>3</sup>. En particulier l'émaciation du visage, parfois défigurante, peut stigmatiser les patients. En effet, la modification de l'apparence est suffisamment caractéristique pour que l'on puisse en venir à identifier un individu porteur du VIH par son seul aspect physique. Ces changements morphologiques peuvent mener à l'anxiété, à la dépression<sup>4</sup>, à la perte d'estime de soi, et nuire à la vie sociale et à l'emploi. Ces considérations ont réduit l'enthousiasme initialement suscité par les thérapies antirétrovirales puissantes.*

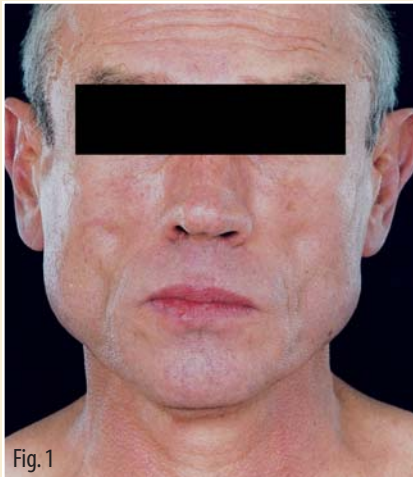


Fig. 1

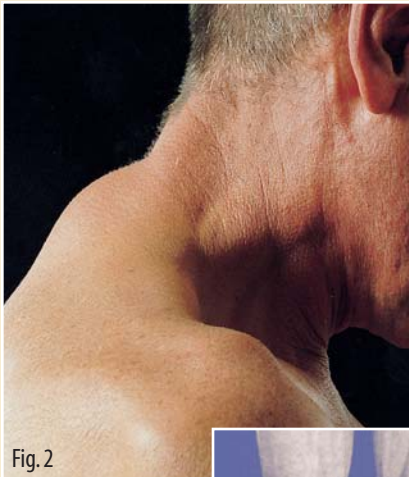


Fig. 2



Fig. 3



Fig. 4

Source (fig. 1-2-3) : The New England Journal of Medicine, Volume 339, Page 1296, 10/29/1998, Carr Cooper. Lipodystrophy Associated with an HIV-Protease Inhibition.

Source : AJ Shaw, KA Mclean, BA Evans. Disorders of fat distribution in HIV infection. International Journal of STD & AIDS 1998; 9(10):595-599.

*Le présent document est une synthèse des connaissances sur les manifestations morphologiques du syndrome de lipodystrophie. Les complications non morphologiques de la lipodystrophie seront traitées plus en détail dans un autre document. À l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus sur l'investigation et le traitement des anomalies de la distribution des graisses lorsqu'elles se manifestent en l'absence d'autres complications métaboliques<sup>5</sup>. Ce document recense les connaissances actuelles : la définition, les manifestations, les facteurs de risque, la pathogénie, l'investigation et les options de traitement en cours d'évaluation. Il résume la littérature indexée sur Medline ainsi que les abrégés présentés dans les conférences internationales portant principalement sur l'infection à VIH jusqu'en février 2004. Un document d'information\* pour les personnes vivant avec le VIH a aussi été réalisé en collaboration avec les groupes communautaires.*

\* La lipodystrophie informations pour les personnes vivant avec le VIH, MSSS, 2005  
[www.msss.gouv.qc.ca/publications](http://www.msss.gouv.qc.ca/publications)

## *Définition et description du syndrome de la lipodystrophie*

La lipodystrophie regroupe plusieurs manifestations qui se caractérisent par une distribution corporelle anormale de la masse graisseuse. Trois entités distinctes ont été décrites : la lipoatrophie, la lipoaccumulation, ou des manifestations mixtes comprenant la lipoatrophie et la lipoaccumulation (parfois appelées le syndrome mixte). L'absence de définition du syndrome de la lipodystrophie explique les difficultés d'en évaluer la fréquence, l'étiologie et les traitements (voir l'encadré sur la définition à la page 11). La plupart des études se basent sur la présence de symptômes subjectivement rapportés par les patients, la présence de signes observés à l'examen par le médecin, ou une combinaison de ces deux éléments. Les observations peuvent être validées ou non par des mesures anthropométriques ou des tests radiologiques. Chacun des symptômes peut être gradué comme léger (noté seulement au cours d'un examen dirigé), modéré (d'emblée remarqué par le patient ou le médecin) ou grave (d'emblée remarquable par tout observateur)<sup>6, 7</sup>. Il n'existe pas de consensus sur l'inclusion ou non, dans la définition de la lipodystrophie, de certains critères non morphologiques comme les anomalies du métabolisme des lipides, du glucose, de l'acide lactique ainsi que l'ostéoporose et l'hypogonadisme.

Le flou actuel résulte de l'absence de définition étiologique, puisque les étiologies semblent être multiples.

Carr et ses collègues ont proposé un modèle utilisé pour définir certains syndromes en rhumatologie caractérisés par des collections de symptômes multisystémiques. Cette définition est le résultat d'une étude cas-témoins où ont été évalués des sujets séropositifs pour le VIH présentant cliniquement de la lipodystrophie et des sujets contrôle séropositifs pour le VIH sans manifestations cliniques de lipodystrophie. On a comparé les cas et les contrôles en fonction de différentes caractéristiques objectivement mesurables, et on a créé différents modèles prédictifs basés sur des combinaisons de ces paramètres. Le meilleur modèle possède une sensibilité de 79 % et une spécificité de 80 %. Il comporte dix paramètres objectifs pondérés par un système de points, et dont la somme permet de classer ou non le cas comme un syndrome de lipodystrophie<sup>6</sup>. Ces paramètres sont l'âge, le sexe, la durée de l'infection par le VIH, le stade clinique, le rapport taille/hanches, la valeur du trou anionique et du cholestérol HDL, et certaines valeurs obtenues à l'aide d'un DEXA can et d'un CT Scan. Cette définition complexe sera surtout utile pour la recherche. Elle a peu d'utilité dans la prise en charge quotidienne des patients infectés par le VIH en raison du recours obligatoire à des tests radiologiques peu disponibles. Des modèles n'incluant que des paramètres cliniques, ou cliniques et biologiques ont aussi été élaborés, mais ils présentent une sensibilité et une spécificité moindres.

Carl Grunfeld et l'équipe de la FRAM Study (Fat Redistribution and Metabolism Study) proposent une autre approche<sup>8</sup>. Cette équipe a évalué de façon transversale les caractéristiques morphologiques qui différencient 1 200 individus séropositifs pour le VIH et 300 contrôles séronégatifs sélectionnés dans la cohorte Cardia Study qui étudie l'histoire naturelle de la maladie cardiovasculaire aux États-Unis. Pour ce faire, des mesures anthropométriques ainsi que des tests radiologiques comme le DEXA scan et la résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été utilisés (voir la section suivante). Dans FRAM, les individus séropositifs, y compris ceux qui ne présentaient pas de manifestations cliniques de lipoatrophie, affichaient une perte plus grande de masse grasseuse sous-cutanée appendiculaire et tronculaire par rapport au groupe contrôle. La perte de graisses sous-cutanées apparaît donc caractéristique du syndrome de lipodystrophie et se produirait avant même d'être cliniquement visible. Au contraire, la lipoaccumulation ne serait pas une caractéristique spécifique de la lipodystrophie associée à l'infection par le VIH. En effet, la masse grasseuse viscérale était plus basse chez les individus séropositifs que chez les individus du groupe contrôle. Il n'y aurait pas de lien entre la lipoatrophie et la lipoaccumulation, ce qui infirme le mécanisme de redistribution des graisses corporelles proposé<sup>9, 10, 11, 12</sup>.

## MANIFESTATIONS CLINIQUES

La lipodystrophie peut apparaître autant chez les hommes que les femmes et autant chez les adultes que les enfants infectés par le VIH<sup>13, 14, 15, 16</sup>. La fréquence notée varie selon la définition utilisée et les caractéristiques de la population étudiée. Les fréquences rapportées varient de 2 à 83 %<sup>17</sup>.

La lipoatrophie est visible surtout au niveau du visage (joues et tempes fig. 1, page 9) ainsi qu'au niveau des extrémités (bras et jambes fig. 4, page 9), des fesses et du tronc. Elle se caractérise par une apparition marquée du réseau veineux sous-cutané (extrémités) et de la structure osseuse (visage). La fréquence notée de la lipoatrophie varie de 13 à 67 % dans les principales cohortes repertoriées au tableau 1<sup>7, 18, 20, 22, 23, 24</sup>. D'autres données démontrent une prévalence de lipoatrophie de 16 à 29 % après trois ans de thérapie antirétrovirale<sup>25, 26, 27</sup>.

La lipoaccumulation se caractérise par une accumulation de tissu graisseux intra-abdominal (et non sous-cutané fig. 3, page 9), ce qui a pour effet d'augmenter la circonférence abdominale. Il peut aussi y avoir accumulation de tissu graisseux au niveau dorsal (bosse de bison fig. 2, page 9). Une gynécomastie unilatérale ou bilatérale peut se produire autant chez les hommes que chez les femmes. Chez les hommes, les fréquences rapportées sont de 2,8 %<sup>28, 29</sup>. La gynécomastie ne semble pas reliée à des désordres endocriniens, et peut disparaître de façon spontanée, chez la plupart des patients, en moins d'un an<sup>30</sup>. On note parfois l'apparition de lipomes uniques, multiples ou disséminés sur tout le corps ainsi, que le remplissage des sites sus-claviculaires ou des accumulations de gras dans la partie antérieure du cou<sup>31</sup>. La fréquence de lipoaccumulation varie de 6 à 93 % dans les cohortes présentées au tableau 1<sup>7, 18, 19, 20, 22, 23, 24</sup>.

Le syndrome mixte est un mélange de lipoaccumulation et de lipoatrophie. Dans certaines cohortes, il semble plus fréquent que les autres manifestations de lipodystrophie. Sa prévalence est d'environ 20 à 29 %<sup>7, 18, 20, 22, 23, 24</sup>. La prévalence décrite à trois ans varie de 8 à 12,5 %<sup>26, 27</sup>.

Règle générale, la lipodystrophie apparaît de façon progressive dans le temps, bien que certains patients puissent la développer très rapidement. Des cas ont été rapportés chez des patients traités en primo-infection<sup>32, 33</sup>, et chez des individus non infectés ayant reçu des traitements épisodiques multiples de prophylaxie post-exposition<sup>34</sup>. Les symptômes physiques augmentent généralement sur une période de 18 à 24 mois et semblent ensuite se stabiliser pour une durée de 2 ans<sup>23, 35</sup>. La lipoatrophie semble généralement précéder la lipoaccumulation<sup>7, 26</sup>.

La lipodystrophie peut causer des symptômes connexes tant sur le plan physique que psychologique. L'augmentation de la circonférence abdominale peut ainsi provoquer des ballonnements et des reflux gastro-œsophagiens. On note une difficulté à faire de l'exercice et des troubles du sommeil. La gynécomastie, si elle est importante, peut causer de la douleur locale ainsi que des douleurs dorsolombaires.

La lipodystrophie entraîne aussi des manifestations psychologiques, comme l'anxiété et la dépression secondaire. En effet, la lipoatrophie du visage et, dans une moindre mesure, la lipoaccumulation abdominale et dorsale sont facilement reconnaissables. Cela peut entraîner la stigmatisation sociale. Ces atteintes physiques peuvent affecter fortement l'estime de soi, au point que des patients sont tentés de cesser toute thérapie pour diminuer cet effet psychologique<sup>36, 37, 38</sup>. Il est très préoccupant que la survenue de la lipodystrophie ait été associée, dans certaines cohortes<sup>39</sup>, à une baisse de l'observance thérapeutique ou au refus de traitement.

La lipodystrophie est souvent associée à d'autres manifestations métaboliques, quoique celles-ci puissent survenir de façon indépendante. L'hyperlipidémie (augmentation des triglycérides et/ou du cholestérol), l'hyperlactatémie, les troubles du glucose (hyperglycémie, diabète) et l'hyperinsulinisme ainsi que l'ostéopénie et l'ostéoporose semblent tous reliés à la lipodystrophie se manifestant par des anomalies de la masse graisseuse<sup>40, 41, 42</sup>.

**TABEAU 1**

DIFFÉRENTES COHORTES SUR LA LIPODYSTROPHIE				
COHORTE	NOMBRE PATIENTS	TYPE	DÉFINITION	PRÉVALENCE
Australian prevalence <sup>18</sup>	1 348 hommes : 97 %	Transversal	Lipoatrophie et lipoaccumulation	Lipodystrophie (total) 53 % Mixte 29 % Lipoatrophie isolée 16 % Lipohypertrophie isolée 7 %
Salsa <sup>19</sup>	526 hommes : n = 443	Transversal	Lipoatrophie et lipoaccumulation (questionnaire)	Lipoaccumulation 76 % /hommes 93 % /femmes Lipoatrophie 67 % /hommes 59 % /femmes
Aproco <sup>20</sup>	614 hommes : n = 494	Tranversal 12 à 20 mois après le début d'un IP	Lipoatrophie et lipoaccumulation	Lipoatrophie 21 % Lipoaccumulation 17 % Syndrome mixte 24 %
Hops <sup>7</sup>	1 077 hommes : 85 %	Transversal	Lipoatrophie et/ou lipoaccumulation modérée ou grave	Lipodystrophie (total) 49 % Lipoatrophie 13,3 % Lipoaccumulation 13,2 % Syndrome mixte 22,7 %
Hops <sup>21</sup> (sous-étude longitudinale)	337	Longitudinal À 20 mois de suivi	Incidence de lipoatrophie	Incidence de lipoatrophie 13,1 %
Lipoco <sup>22</sup>	154 hommes : 100 %	Transversal	Lipoatrophie et/ou lipoaccumulation	Lipodystrophie (total) 53,2 % Lipoatrophie 22,1 % Lipoaccumulation 5,9 % Syndrome mixte 25,3 %
Macs <sup>23</sup>	868 hommes : 100 %	Transversal	Lipoatrophie et/ou lipoaccumulation modérée à grave	Syndrome mixte 20 %

## FACTEURS DE RISQUE

La lipodystrophie est de cause multifactorielle. On a décrit des facteurs reliés à l'hôte ainsi que des facteurs médicamenteux.

### FACTEURS RELIÉS À L'HÔTE

L'âge, le sexe, le groupe ethnique, le niveau de triglycérides, le nadir des Cd4 ainsi que la durée et le stade de l'infection par le VIH ont été définis comme des facteurs de risque de développer la lipodystrophie<sup>43, 44, 45, 46, 47, 48</sup>. Les personnes plus âgées (plus de 40 ans)<sup>25, 43, 44</sup> ainsi que les femmes (davantage que les hommes)<sup>49</sup> seront plus fréquemment atteintes. Les caucasiens manifestent plus de lipoatrophie alors que les non caucasiens sont plus sujets à la lipoaccumulation<sup>21</sup>. L'augmentation des triglycérides a aussi été associée au syndrome<sup>27</sup>. La durée d'infection par le VIH, parallèlement à la chute des Cd4 et à une charge virale élevée (>10 000), sont aussi des facteurs de risque<sup>50</sup>. Ceux-ci pourraient contribuer à l'apparition de lipodystrophie chez des patients naïfs aux antirétroviraux décrits dans certaines cohortes<sup>18</sup>. Au moment de l'instauration du traitement antirétroviral, les patients dont le nombre de Cd4 était supérieur à 350 ont développé ultérieurement moins de lipoatrophie que ceux qui avaient moins de 350 Cd4<sup>21</sup>. De plus, d'autres facteurs comme la présence du sida avéré, la co-infection par l'hépatite C et une meilleure observance des traitements pourraient être associés au développement de la lipodystrophie<sup>39</sup>.

### FACTEURS MÉDICAMENTEUX

Le type de thérapie antirétrovirale et la durée sous thérapie semblent influencer les manifestations de la lipodystrophie. Les INTI ont été plus fortement associés à la perte de gras sous-cutané et à l'hyperlactatémie alors que les IP sont davantage associés à la lipoaccumulation ainsi qu'aux effets sur le métabolisme des lipides et la résistance à l'insuline.

Dans la classe des INTI, la stavudine (D4T) semble associée, dans une majorité d'études, à une augmentation du risque relatif de lipoatrophie ou d'hyperlactatémie. Des sous-études effectuées à partir d'essais prospectifs contrôlés ont rapporté un risque plus élevé de lipodystrophie, et en particulier de lipoatrophie, avec la stavudine. Ces essais étaient menés chez des sujets naïfs aux antirétroviraux et comparaient un régime thérapeutique à base de D4T à un régime à base de zidovudine<sup>51, 52, 53, 54, 55</sup>. Des études de cohortes ont aussi rapporté une association entre l'utilisation de la stavudine et un plus grand risque de lipodystrophie<sup>22, 56, 57, 58</sup>. Cependant, d'autres études de cohortes démontrent que le type d'INTI n'a pas influencé la fréquence de lipodystrophie et qu'en général, les facteurs liés à l'hôte ou à la gravité de la maladie étaient prédominants<sup>59, 60, 61</sup>.

La durée sous thérapie, particulièrement si elle est supérieure à deux ans, est un facteur important pour le développement de la lipodystrophie, la durée d'exposition à la thérapie augmentant le risque de développer le syndrome<sup>1, 26, 62</sup>.

# Pathogénèse

*Les IP (inhibiteurs de la protéase) et les INTI (inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse) semblent avoir des effets interactifs et indépendants sur le développement de la lipodystrophie. De plus, des cas de lipodystrophie ont été décrits chez des patients n'ayant reçu aucune thérapie. D'autres mécanismes pourraient aussi intervenir dans la pathogénie de la lipodystrophie comme par exemple, ceux où entrent en jeu des cytokines pro-inflammatoires ou ceux impliquant un rôle direct du VIH sur les adipocytes.*

## LE RÔLE DES INTI

La pathogénie de la lipodystrophie induite par les INTI demeure largement inconnue. Plusieurs auteurs suggèrent que l'association de la lipoatrophie et de l'augmentation du volume abdominal avec acidémie lactique résulte d'une toxicité mitochondriale<sup>63, 64</sup>.

Les INTI peuvent inhiber les polymérases de l'ADN humain, qui sont de cinq types :  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ . Les polymérases de l'ADN humain  $\beta$  (du noyau) et  $\gamma$  (des mitochondries) sont aussi affectées par les INTI. Les INTI ont des affinités variées pour les polymérases  $\gamma$  de l'ADN. L'ADN mitochondrial est particulièrement sensible aux dommages induits dans sa structure en raison de l'absence de mécanismes intrinsèques de réparation pour corriger les changements. Ces dommages causent une diminution en contenu et en qualité de l'ADN mitochondrial qui se traduit par une diminution de la production des protéines encodées et une altération des fonctions mitochondriales<sup>65</sup>. Les dysfonctions mitochondriales importantes pourraient amener l'apoptose et la perte des cellules graisseuses. Ces dommages induits par les INTI sont probablement spécifiques de certains tissus et certains sites, ce qui expliquerait les différents effets secondaires et le confinement des pertes graisseuses à certaines régions.

## LE RÔLE DES IP

Les IP sont plus fortement associés aux anomalies métaboliques du syndrome de lipodystrophie comme l'hyperlipidémie, l'hypercholestérolémie et la résistance à l'insuline. La différenciation des pro-adipocytes en adipocytes requiert l'activation séquentielle de facteurs de transcription qui, à leur tour, règlent l'expression de marqueurs spécifiques des adipocytes. Les IP interfèrent dans l'expression de ces marqueurs, en particulier le GLUT-4 et le SREBP. Plusieurs études évoquent des mécanismes communs qui entraînent une dysfonction des adipocytes et se manifestent cliniquement par de l'hypercholestérolémie, de l'hypertriglycéridémie, de la résistance à l'insuline et de la lipodystrophie.

## LE RÔLE DES CYTOKINES

Les pertes ou les accumulations de tissus graisseux peuvent résulter d'un changement dans l'équilibre entre la production et la mort des cellules. L'accumulation de cellules graisseuses est le reflet de l'activité de la lipoprotéine lipase alors que la perte témoigne de la lipolyse. Ces deux activités sont liées à des facteurs inflammatoires immunitaires<sup>66</sup>. Des cytokines pro-inflammatoires, dont la sécrétion est augmentée durant l'infection à VIH, stimulent la lipolyse et inhibent la lipogenèse.

Les adipocytes ont aussi un rôle endocrinien. Ils sécrètent des cytokines comme l'adiponectine et la leptine qui augmentent la sensibilité à l'insuline. Ils sécrètent aussi le TNF $\alpha$  et l'IL-6 qui ont l'effet inverse.

En somme, plusieurs éléments contribuent au syndrome de lipodystrophie, ce qui renforce l'hypothèse d'une étiologie multifactorielle. Les différentes classes de médicaments jouent donc un rôle de façon indépendante et synergique. La toxicité mitochondriale des INTI, les changements métaboliques induits par les IP, la dysfonction immunitaire qui entraîne une élévation persistante des cytokines pro-inflammatoires sont en cause dans la lipodystrophie, mais sont modulés par différents facteurs comme la génétique de l'hôte, son âge, les co-morbidités, la durée de l'infection, la présence de manifestations d'un stade sida avéré et la durée d'exposition au traitement.



# Investigation

Le diagnostic du syndrome de lipodystrophie repose à l'heure actuelle sur des critères cliniques. Les symptômes rapportés par les patients et les signes détectés à l'examen physique par le médecin ont un bon degré de corrélation<sup>6, 67, 68, 69</sup>. Ils constituent, dans la plupart des études, les critères sur lesquels sont définis la lipoatrophie, la lipoaccumulation et les syndromes mixtes. Différents questionnaires ont été utilisés pour évaluer la présence et l'importance de la lipodystrophie<sup>6,7</sup>. Les symptômes peuvent cependant être interprétés subjectivement par le patient ou le médecin<sup>70</sup> et des paramètres objectifs sont nécessaires pour mieux préciser les changements morphologiques. Ces paramètres doivent être spécifiques et sensibles, et tenir compte de la distribution régionale des masses graisseuses entre les membres et l'abdomen mais aussi de la distribution entre les compartiments sous-cutané et intra-abdominal. Comme il existe une grande variabilité naturelle de la morphologie des individus, les intervalles de normalité pour certains paramètres n'ont pas été établis avec certitude. Cela limite, pour l'instant, l'utilisation clinique des outils d'investigation dans le but de poser un diagnostic de lipodystrophie.

Divers auteurs ont apprécié la valeur de paramètres anthropométriques, biologiques et radiologiques pour établir le diagnostic de lipodystrophie. Ces différents paramètres ont été mesurés dans des études transversales, où on les évalue comme critères discriminants entre des cas de lipodystrophie et des cas contrôle<sup>71</sup>. Ils ont aussi été évalués dans des études longitudinales comme marqueurs de la survenue de lipodystrophie.

## LES PARAMÈTRES UTILISÉS EN RECHERCHE

### LES PARAMÈTRES ANTHROPOMÉTRIQUES

Le poids, la taille et l'indice de masse corporelle sont des éléments importants de l'évaluation d'une personne séropositive. Ces seuls critères ne suffisent pas à différencier la lipoatrophie de la cachexie, ou la lipoaccumulation de l'obésité. Certains cas de lipodystrophie, en particulier les syndromes mixtes, ne sont accompagnés d'aucune variation significative du poids et de l'indice de masse corporelle.

La mesure des circonférences corporelles a été utilisée comme marqueur de lipodystrophie. Ces mesures peuvent être faites aux bras, au cou, aux cuisses, à la taille ou aux hanches. La circonférence de la taille se mesure à mi-distance entre la dernière côte et la crête iliaque en appliquant horizontalement un ruban à mesurer à peu près au niveau du nombril. Le tour de hanches se mesure de la même façon, en appliquant le ruban à l'horizontale autour des hanches au niveau de la symphyse pubienne et des grands trochanters. À partir de ces deux mesures, on peut calculer le rapport taille/hanches. Ce rapport est reconnu comme un facteur de risque de maladie cardiovasculaire lorsqu'il dépasse 1,0 chez l'homme ou 0,8 chez la femme. Dans le syndrome de lipodystrophie, le rapport taille/hanches a augmenté mais il n'existe pas de valeur seuil sensible et spécifique à plus de 80 %<sup>72</sup>. Certains auteurs estiment qu'un ratio supérieur à 0,85 chez la femme et supérieur à 0,95 chez l'homme puisse être un indicateur de lipodystrophie<sup>73, 74, 75</sup>. Cependant, il a été démontré qu'il existe une corrélation faible entre ces mesures anthropométriques et les résultats de DEXA scan ou de tomodynamométrie axiale<sup>76</sup> pour évaluer les masses graisseuses.

Les mesures des plis cutanés servent aussi à estimer la composition corporelle. Elles sont utilisées par les nutritionnistes pour évaluer la masse graisseuse et la masse maigre. Elles peuvent s'effectuer au niveau de la poitrine, au biceps, au triceps, aux sites scapulaire, supra-iliaque ou glutéal.

Elles nécessitent un entraînement et une standardisation entre évaluateurs<sup>73</sup>. Dans certaines études, ces mesures n'étaient pas significativement différentes chez des patients atteints de lipodystrophie par rapport à un groupe contrôle<sup>72</sup>, ou se révélaient peu sensibles et peu spécifiques<sup>77</sup>. Dans d'autres études, une association significative a été établie entre la lipodystrophie et des valeurs inférieures de plis cutanés<sup>78</sup>.

### **LES PARAMÈTRES BIOLOGIQUES**

Une incidence élevée d'anomalies sanguines métaboliques est associée à la lipodystrophie, comme les anomalies du bilan lipidique, la résistance à l'insuline, le diabète, l'augmentation de l'acide lactique<sup>2</sup> et du peptide C<sup>67</sup>. La lipodystrophie peut cependant survenir en absence de ces anomalies. La lipoaccumulation a été davantage associée à l'augmentation du cholestérol sanguin, des triglycérides et de l'insuline que la lipoatrophie<sup>79</sup>. L'augmentation des triglycérides s'est révélée un prédicteur de lipodystrophie dans quelques études longitudinales<sup>80,81</sup>. L'augmentation de l'acide lactique pourrait être associée à un plus grand risque de lipoatrophie<sup>82</sup>. D'autres paramètres biologiques ont été évalués, et aucune association avec la lipodystrophie n'a été rapportée pour le cortisol sanguin, la testostérone, l'estradiol<sup>83</sup>, la prolactine, le dehydroépiandrostène (DHEA), la FSH, la LH, les gonadotropines chorioniques humaines (b-HCG) et les hormones thyroïdiennes<sup>84</sup>.

### **L'ANALYSE DE LA BIOIMPÉDANCE ÉLECTRIQUE**

L'analyse de la bioimpédance électrique pancorporelle a été évaluée comme marqueur de la lipodystrophie. Il s'agit d'un test simple et peu coûteux qui est disponible dans certains centres cliniques, gymnases et centres de conditionnement physique. Ce test permet d'analyser la composition corporelle en tissu grasseux et en tissu maigre puisqu'il mesure la conductance électrique qui diffère entre ces deux tissus<sup>68</sup>.

Il permet d'évaluer les changements dans le temps chez un même individu du poids total en masse maigre et en masse grasseuse. Il a été utilisé pour surveiller la condition nutritionnelle dans le syndrome de l'émaciation à VIH<sup>85</sup>. Parce qu'il ne renseigne pas sur la répartition régionale des graisses, il n'est pas considéré comme valable pour évaluer la lipodystrophie<sup>68,73</sup>. Il peut néanmoins s'avérer utile pour évaluer la part de l'émaciation dans les cas de lipoatrophie avec perte de poids.

### **LES PARAMÈTRES RADIOLOGIQUES**

En raison de la redistribution des graisses, il est important de disposer d'outils qui peuvent évaluer objectivement la composition en matière grasseuse d'une région corporelle ou d'un compartiment donnés. À cette fin, on a utilisé dans la recherche l'échographie, le DEXA scan (dual-energy X-ray absorptiometry), la tomodensitométrie axiale et la résonance magnétique. Aucune de ces méthodes n'est utilisée en pratique courante en raison des coûts et d'une absence de validation et de standardisation pour évaluer la lipodystrophie.

L'échographie a été utilisée pour mesurer l'épaisseur du tissu grasseux sous-cutané et intra-abdominal. Elle s'est avérée sensible à 88 % et spécifique à 84 % lorsque pratiquée au site malaire pour identifier la lipoatrophie définie selon des critères cliniques. Les mesures du gras à d'autres sites (comme le site intra-abdominal ou le site sous-cutané péri-ombilical) étaient de moins bons prédicteurs de lipodystrophie<sup>86</sup>. Une autre étude a révélé que l'échographie était moins efficace que la tomographie axiale pour évaluer la perte grasseuse au site malaire<sup>87</sup>.

## PARAMÈTRES POUR L'ÉVALUATION DE LA LIPODYSTROPHIE

Le DEXA scan peut être pancorporel ou régional. Le DEXA scan pancorporel permet d'évaluer la répartition tronculaire et appendiculaire des masses grasses et maigres. Il permet d'établir un rapport entre le gras appendiculaire et le gras tronculaire, ou entre le gras appendiculaire et le gras total. Ce rapport est plus bas en cas de lipodystrophie<sup>72, 88, 89</sup>. Cependant avec cette méthode, il est plus difficile de connaître la répartition des gras entre les compartiments d'une même région comme les compartiments sous-cutanés et viscéraux au niveau abdominal. Le DEXA scan régional est surtout utile pour estimer le pourcentage de graisse au niveau des jambes puisqu'il s'agit d'une région corporelle où la presque totalité du gras se retrouve dans le compartiment sous-cutané. Ce test a permis d'objectiver que le pourcentage de graisse dans la région des membres inférieurs était significativement abaissé en cas de lipodystrophie<sup>72</sup>. Les résultats de ces tests se sont avérés reproductibles<sup>90</sup>. Un pourcentage de graisse inférieur à 15 % au niveau des jambes, déterminé par un DEXA scan, pourrait être un indice de lipoatrophie périphérique<sup>91</sup>. Cependant, en raison du manque de standardisation, l'usage du DEXA scan en pratique clinique demeure pour l'instant expérimental<sup>92</sup>.

La tomographie axiale et la résonance magnétique sont les méthodes de référence utilisées en recherche puisqu'elles permettent une représentation tridimensionnelle de la répartition et du volume des masses grasses. Ces méthodes ont été validées<sup>93</sup> entre elles. Contrairement au DEXA scan, elles permettent d'évaluer la répartition entre les compartiments. Des analyses pancorporelles peuvent être réalisées, mais une approche simplifiée ayant une bonne corrélation avec l'analyse pancorporelle<sup>94</sup> consiste en l'analyse d'une coupe en section au niveau abdominal ou à mi-cuisse. En recherche, on calcule l'adiposité abdominale sur une coupe au niveau de la quatrième vertèbre lombaire (L 4). On détermine ainsi un index VAT : SAT qui représente le rapport entre le gras viscéral et le gras sous-cutané, et un index VAT :TAT qui représente le rapport entre le gras viscéral et le gras total<sup>95</sup>. Un ratio VAT : TAT plus élevé que 0,4 est considéré comme anormal<sup>79, 96</sup>.

L'investigation de base d'un patient présentant des symptômes ou signes de lipodystrophie devrait inclure :

- 1) les mesures anthropométriques comme le poids, la taille, l'indice de masse corporelle et la circonférence abdominale ;
- 2) la mesure des lipides sanguins et de la glycémie.

Le patient qui a perdu du poids devrait aussi obtenir un dosage de la TSH et un dosage de la testostérone libre ou biodisponible pour éliminer une dysfonction thyroïdienne ou un hypogonadisme.

Le patient qui a pris du poids devrait obtenir un dosage de la TSH et au besoin, s'il présente une bosse de bison, un dosage du cortisol sanguin ou urinaire pour éliminer un syndrome de Cushing.

De façon optionnelle, l'investigation d'un cas de lipodystrophie pourrait aussi inclure une mesure des circonférences corporelles autres qu'abdominale et du rapport taille/hanches.

Un test de bioimpédance électrique pourrait aussi être offert pour aider le suivi de l'évolution des masses maigre et grasse en cas de variation de poids. Il n'est pas utile dans le diagnostic de la lipodystrophie, mais il permet de surveiller la survenue ou l'évolution d'un syndrome d'émaciation associé.

Le recours à des tests radiologiques n'est actuellement pas recommandé en dehors des études cliniques car leur utilité n'est pas suffisamment validée.

Les hommes présentant une gynécomastie unilatérale ou bilatérale devraient être surveillés étroitement. L'échographie peut dans certains cas être recommandée<sup>97</sup>.

**TABEAU 2**

PARAMÈTRES POUR L'ÉVALUATION DE LA LIPODYSTROPHIE				
PARAMÈTRES		VALEUR NORMALE	CRITÈRE DE LIPODYSTROPHIE	UTILISATION CLINIQUE
Antropométriques	IMC	22 à 25	-	+ *
	Circonférence abdominale	< 102 cm. homme < 98 cm. femme	+/-	+ *
	Rapport taille/hanches	< 0,95 homme < 0,85 femme	+/-	+/- *
	Plis cutanés		+/-	+/-
	Bioimpédance électrique		-	+/- **
Biologiques	Cholestérol		+/-	+ *
	Triglycérides		+/-	+ *
	Insuline		+/-	+/-
Radiologiques	Échographie		+ ***	-
	DEXA scan		+	-
	Tomodensitométrie	VAT/TAT <0.4	+	-
	Résonnance magnétique	VAT/TAT <0.4	+	-

- \* Permet d'évaluer les facteurs de risque cardiovasculaire.
- \*\* Permet de diagnostiquer le syndrome d'émaciation.
- \*\*\* Utilisé au site malarial.



Fig. 5

AJ Shaw, KA Mclean, BA Evans.  
Disorders of fat distribution in HIV infection.  
*International Journal of STD & AIDS* 1998;  
9(10):595-599.

# Le traitement des manifestations morphologiques

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de traitement efficace pour les altérations morphologiques de la lipodystrophie. Plusieurs avenues ont été explorées et quelques résultats présentés à ce jour ont démontré des améliorations partielles. Les principales stratégies étudiées ont été :

- les mesures alimentaires et l'exercice ;
- l'instauration plus tardive de la thérapie antirétrovirale ;
- les interruptions de traitement ;
- les transferts de traitement ;
- les traitements médicamenteux spécifiques ;
- les traitements cosmétiques.

## L'EXERCICE ET LES MESURES ALIMENTAIRES

L'exercice régulier comprenant une combinaison d'entraînement cardiovasculaire et de renforcement peut réduire la lipoaccumulation intra-abdominale de 1,1 kg après seize semaines<sup>98</sup> tout en améliorant la résistance à l'effort, la masse musculaire et le bilan lipidique<sup>99, 100</sup>. L'exercice peut cependant aggraver la lipotrophie<sup>101</sup>. L'effet de la nutrition sur la lipodystrophie n'a pas été évalué de façon prospective. Mais de façon générale, une évaluation et un suivi en nutrition afin de réduire les troubles métaboliques pourraient peut-être à leur tour réduire la lipoaccumulation<sup>102</sup>.

## L'INSTAURATION PLUS TARDIVE DE LA THÉRAPIE ANTIRÉTROVIRALE

Depuis 2001<sup>a</sup>, les recommandations pour l'instauration de la thérapie antirétrovirale ont été modifiées. Il apparaît maintenant préférable de retarder le début des traitements chez les patients asymptomatiques jusqu'à ce que la numération des cellules CD4 ait chuté sous le seuil de 350. Cette stratégie vise à raccourcir la durée d'exposition aux traitements et à diminuer le risque de complications métaboliques. Des études ont cependant démontré qu'un nadir de cellules CD4 bas est un des facteurs de risque de développement du syndrome de lipodystrophie<sup>21, 103</sup>. Les bénéfices à long terme d'un report de la thérapie antivirale sur la lipodystrophie restent à prouver et cette question demeure un sujet de débat. Cette stratégie s'est cependant avérée sécuritaire au regard de l'efficacité des traitements en autant que la numération des cellules CD4 n'ait pas chuté sous le seuil des 200 cellules/mm<sup>3</sup> avant le début des traitements.

## LES INTERRUPTIONS DE TRAITEMENT

Les interruptions de traitement constituent une autre stratégie visant à diminuer la durée d'exposition aux médicaments susceptibles de causer la lipodystrophie. Les arrêts de traitement ne sont habituellement pas recommandés. Ils peuvent être envisagés pour les personnes qui n'avaient pas de symptômes et dont le nombre de cellules CD4 était supérieur à 350/μL avant le début du traitement<sup>b</sup>. Des études ont démontré que les arrêts avaient entraîné une amélioration du profil lipidique et de la résistance à l'insuline. Ils pourraient réduire l'incidence de la lipodystrophie, bien que ce bénéfice possible demeure hypothétique. En effet, si les anomalies métaboliques sanguines disparaissent à la suite de l'arrêt des médicaments, les modifications au niveau facial ou des membres ne régressent pas à court terme<sup>96</sup>.

a <http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/archive.asp#50>

b *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents*, 10 novembre 2003, Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection, Department of Health and Human Services (DHHS) et la Henry J. Kaiser Family Foundation. [http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/adult/AA\\_111003.pdf](http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/adult/AA_111003.pdf)

## LES MODIFICATIONS DE TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL

Les stratégies de transfert de traitement ont été étudiées pour leur effet sur l'hyperlipidémie, sur la résistance à l'insuline ainsi que sur les changements corporels de la lipodystrophie. En fonction de la pathogenèse présumée, on a évalué l'effet de la substitution de l'inhibiteur de la protéase pour un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) ou par l'abacavir. On a aussi évalué le remplacement d'inhibiteurs nucléosidiques comme la D4T ou l'AZT par de l'abacavir, et l'effet de thérapies épargnant les inhibiteurs nucléosidiques. Les études de transfert sont habituellement à répartition aléatoire entre un groupe poursuivant la thérapie initiale et un groupe pour lequel le traitement est modifié. Certaines de ces études ont été menées chez des patients présentant au départ des critères cliniques subjectifs et/ou objectifs de lipodystrophie, et visaient tout particulièrement à mesurer l'effet d'un transfert sur la répartition des graisses corporelles. D'autres études avaient comme objectif premier de prouver l'efficacité virologique des thérapies de substitution et plusieurs n'ont pas inclus de mesures radiologiques systématiques de la lipodystrophie. Les thérapies de substitution comportent un risque d'échec virologique de 2 à 10 %<sup>104</sup>. Ce taux d'échec était dans tous les cas au moins égal ou inférieur au groupe contrôle qui continuait de suivre le traitement original. Cependant, le risque d'échec virologique à la suite du transfert d'un IP vers l'abacavir avait augmenté dans un sous-groupe de patients ayant antérieurement été exposés à une thérapie sous-optimale à base d'INTI<sup>105</sup>.

## CHANGEMENT DES IP POUR UN INNTI OU L'ABACAVIR

Dans onze études répertoriées où un IP était remplacé par l'éfavirenz (voir tableau 3 de la p. 25), trois ont rapporté une amélioration subjective des signes de la lipodystrophie. Une seule de ces trois études comportait des tests radiologiques, et ceux-ci n'ont pas objectivé les améliorations notées subjectivement. Les autres études n'ont pas démontré de bénéfices quant aux altérations morphologiques.

Les transferts de traitement d'un IP vers la névirapine ont été évalués dans sept études. Des améliorations subjectives ont été rapportées dans trois d'entre elles. Aucune étude n'a rapporté d'améliorations objectivées par méthode radiologique.

Le transfert d'un IP à l'abacavir (ABC) n'a pas entraîné d'améliorations morphologiques significatives par rapport au groupe contrôle, mais certains patients ont rapporté des améliorations subjectives<sup>106</sup>. Lafeuillade *et al.* ont cependant démontré que le changement de la thérapie antirétrovirale comprenant un IP par abacavir+AZT/3TC permettait la résolution d'au moins un symptôme de lipodystrophie et l'absence de nouveaux symptômes chez 63 % du groupe ABC+AZT/3TC contre 34 % du groupe contrôle<sup>107</sup>. Carr *et al.*<sup>108</sup> rapportent que le changement d'un IP par un traitement contenant de l'abacavir, de la névirapine, de l'adéfovir et de l'hydroxyurée s'est traduit par une diminution de gras viscéral et de gras sous-cutané.

## CHANGEMENT D'UN INTI POUR L'ABACAVIR

Les seules études de transfert ayant démontré un bénéfice mesurable par des méthodes radiologiques sont celles où un INTI (l'AZT ou la D4T) a été remplacé par l'abacavir. Certaines études exploraient des stratégies multiples. John *et al.* ont démontré une augmentation significative du pourcentage moyen de gras sous-cutané au niveau des bras chez des patients qui ont changé un traitement à base de D4T, 3TC et d'un IP pour le Trizivir (AZT+3TC+Abacavir)<sup>109</sup>.

D'autres études ont évalué exclusivement des changements en ce qui concerne les INTI. L'étude MITOX a démontré que des patients lipoatrophiques qui remplaçaient l'AZT ou la D4T par l'abacavir avaient un gain de 390 g de gras sous-cutané aux membres inférieurs à 24 semaines comparativement à un gain de 80 g pour les sujets du groupe contrôle<sup>110</sup>. Ce phénomène détecté par un DEXA scan n'était pas visible cliniquement. La même équipe de chercheurs a présenté les résultats d'une prolongation non contrôlée de l'étude Mitox<sup>111</sup>.

À la semaine 104, le gain de gras aux membres était de 1,26 kg dans le groupe ayant transféré à l'abacavir. Ces sujets rapportaient une tendance non significative vers la réduction auto-évaluée des symptômes de la lipodystrophie. Dans l'étude TARHEEL<sup>112</sup>, où les mesures du gras étaient prises au DEXA scan, des sujets ayant remplacé la D4T pour l'abacavir ou la zidovudine ont bénéficié à 48 semaines d'augmentations médianes du gras sous-cutané de 35,3 % au niveau des bras, de 12 % au niveau des jambes et de 16,4 % au niveau du tronc. Une diminution médiane de 2 % du gras viscéral est aussi rapportée au CT scan et cet effet est plus marqué chez les sujets ayant au départ une augmentation des lactates sanguins. Dans cette étude non comparative, environ 18 à 27 % (selon le site) des sujets perçoivent une amélioration de la lipodystrophie à 24 semaines. Saint-Marc *et al.* ont rapporté qu'un changement de la stavudine par un autre INTI ou l'arrêt de la stavudine étaient associés à une augmentation du gras sous-cutané de 32 % à l'abdomen, de 36 % à la cuisse, de 38 % au biceps, de 23 % au triceps, et de 27 % en supra-iliaque à la semaine 36<sup>113</sup>.

## CONCLUSIONS SUR LES MODIFICATIONS DU TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL ET LA LIPODYSTROPHIE

**Les transferts de traitement d'un IP vers un INNTI ou l'abacavir ont été associés chez quelques patients à des résorptions subjectives des anomalies morphologiques. Aucune étude ne démontre d'améliorations mesurées par méthode radiologique. Les transferts d'un INTI vers l'abacavir et plus particulièrement de la D4T vers l'abacavir ont amené des résorptions modestes des phénomènes de lipoatrophie mesurables par méthodes radiologiques dans deux études contrôlées ainsi que dans deux études non comparatives. Des améliorations subjectivement observables sont rapportées chez une minorité de patients après une durée de plus de six mois.**

## LES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX SPÉCIFIQUES

Différentes approches pharmacologiques ont été testées pour le traitement de la lipodystrophie. Elles sont fondées sur la physiopathologie présumée de ce syndrome. Elles comprennent les modulateurs de l'anabolisme comme l'hormone de croissance et les stéroïdes anabolisants, les modulateurs de l'insulino-résistance comme les thiazolidinediones et la metformine, et les antioxydants mitochondriaux comme la L-carnitine.

L'hormone de croissance recombinante a été évaluée dans quelques études<sup>114, 115, 116, 117, 118</sup>. Une diminution de 42 % de la lipoaccumulation intra-abdominale accompagnée d'une augmentation de la masse maigre après douze semaines de traitement a été notée dans l'étude de Engelson. Le groupe de Torres rapporte des résultats similaires ainsi qu'une amélioration chez les patients porteurs d'une bosse de bison<sup>116</sup>. Dans ces deux études, il y a eu récurrence des symptômes à la suite de l'arrêt de l'hormone de croissance. Les effets secondaires, comme l'hyperglycémie, le diabète, les myalgies, les arthralgies et des syndromes du tunnel carpien limitent également l'usage de l'hormone de croissance aux dosages recommandés<sup>117</sup>. Des essais utilisant des doses réduites d'hormone de croissance sont en cours<sup>118</sup>.

Les anabolisants et/ou la testostérone en thérapie de remplacement pourraient, selon certains auteurs, réduire le taux de lipodystrophie, particulièrement chez ceux recevant des IP<sup>119</sup>. Dans une étude réalisée auprès de patients VIH+ hypogonadiques avec hyperinsulinisme, le traitement par de la testostérone à dosage physiologique a réduit l'hyperinsulinisme sans aucun changement de la répartition des graisses<sup>120</sup>.

Les thiazolidinediones ont un effet positif sur la différenciation des pré-adipocytes. Dans une étude portant sur leur usage, on a démontré une résorption subjective de la lipoatrophie et une résorption non significative de la lipoatrophie par mesures anthropométriques à la semaine 24<sup>121</sup>. Hadigan a démontré,

dans une étude contrôlée chez 28 sujets, que la rosiglitazone avait augmenté, après six mois, la masse graisseuse sous-cutanée évaluée au CT scan et subjectivement<sup>122</sup>. Une autre étude non contrôlée faite avec la pioglitazone rapporte des améliorations subjectives à six mois chez sept patients sur onze ainsi qu'une augmentation significative du gras total mesuré par DEXA scan<sup>123</sup>. Cependant, dans deux études contrôlées à double insu avec la rosiglitazone, aucun changement au regard de la lipoatrophie n'a été observé chez les patients prenant le médicament à la semaine 24<sup>124</sup> ou à la semaine 48<sup>125</sup>.

Dans une étude sur les effets de la Metformine, on a constaté une diminution de la lipoaccumulation intra-abdominale après huit semaines chez des patients résistants à l'insuline par rapport à un groupe contrôle<sup>126</sup>. Dans une autre étude, aucun changement de la répartition des gras n'a été noté en comparant la metformine ou la gemfibrozil ou le placebo. Cependant, la perte totale de gras sous traitement s'est avérée moins importante avec le gemfibrozil<sup>127</sup>. Une troisième étude a montré que les bénéfices de la metformine sur la lipoaccumulation étaient plus importants à neuf mois qu'à six mois<sup>128</sup>.

La L-Carnitine, étudiée en raison de son effet sur la physiologie de la mitochondrie, a été administrée sans changement à l'évaluation subjective et objective après douze semaines de traitement<sup>129</sup>.

### CONCLUSIONS SUR LES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX SPÉCIFIQUES

**Les données sur l'efficacité des stéroïdes anabolisants, des thiazolidinediones et de la metformine sont discordantes et ne permettent pas, à l'heure actuelle, d'émettre des recommandations sur leur utilisation. Le recours à l'hormone de croissance recombinante pour la lipohypertrophie demeure limité en raison des coûts et des effets secondaires.**



## LES TRAITEMENTS DE CORRECTION À VISÉE COSMÉTIQUE

Les principaux traitements cosmétiques de la lipodystrophie ont été la liposuction pour la lipohypertrophie et l'usage d'implants pour la lipoatrophie.

La liposuction a été utilisée pour la lipoaccumulation cervico-dorsale (bosse de bison). Les cas publiés font état de résultats satisfaisants<sup>130, 131, 132</sup>. De façon anecdotique, il existe des récurrences de bosses de bison après liposuction<sup>133</sup>.

Le traitement cosmétique de la lipoatrophie du visage est limité. Le traitement le plus prometteur évalué à ce jour est un produit non homologué au Canada, soit l'acide polylactique. Cet implant a la propriété d'augmenter l'épaisseur du derme à la suite d'une néocollagenose engendrée par la réaction à un corps étranger au contact de l'acide polylactique. Les injections se font en général à toutes les deux ou trois semaines, et le nombre de traitements requis varie de trois à six. L'augmentation de l'épaisseur du derme peut aller jusqu'à 8 à 10 mm et varie surtout en fonction du nombre de traitements administrés. Des données démontrent la satisfaction des patients ayant reçu ce traitement<sup>134</sup> ainsi que la durabilité des effets de ce traitement après 96 semaines<sup>135</sup>.

Les autres types d'implants injectables disponibles au Canada n'ont pas été testés pour la lipoatrophie du visage. Certains (acide hyaluronique, collagène) offrent en général une correction mineure et temporaire tandis que d'autres (micro-sphères de PMMCA-Artocoll) offrent une correction durable, mais longue à effectuer et fort coûteuse. Les transferts de gras autologues sont impossibles pour plusieurs patients puisqu'il n'y a pas de site de prélèvement de tissu graisseux disponible lorsque la lipoatrophie est trop importante. L'implantation de gras a été testé dans trois études avec des résultats satisfaisants pour la majorité des patients<sup>136, 137, 138</sup>. Elle exige cependant d'être faite par un médecin d'expérience et les résultats peuvent être variables malgré une bonne technique. L'implantation de prothèses au niveau des joues peut se faire, mais les résultats esthétiques sont souvent décevants car la correction ne couvre pas l'ensemble du visage qui est affecté par la lipoatrophie. La prothèse peut aussi migrer hors de son site, provoquant ainsi une asymétrie du visage ; de plus, elle comporte un risque d'infection, à l'instar de tout corps étranger laissé en permanence chez des patients pouvant être immunodéprimés.

## CONCLUSIONS SUR LES TRAITEMENTS

Les données présentées ici ne permettent pas d'élaborer une stratégie basée sur des résultats probants pour prévenir ou traiter un syndrome de lipodystrophie. Les thérapies de transfert ont été surtout efficaces pour traiter les complications métaboliques non morphologiques comme le diabète et l'hyperlipidémie. Les données sur les complications morphologiques sont moins probantes à court terme. Les cliniciens doivent exercer leur jugement en informant les patients sur les bénéfices et les limitations de telles stratégies relativement à l'efficacité antivirale et aux effets secondaires. Les substitutions d'INTI par l'abacavir sont les seules pour lesquelles des résultats mesurables, quoique modestes, ont été obtenus.

Les traitements cosmétiques peuvent aider grandement les patients à court terme, mais nous avons peu de données sur les effets à long terme. L'homologation rapide par le Canada de l'acide polylactique pourrait offrir un espoir d'amélioration de la qualité de vie aux patients handicapés par la lipoatrophie du visage.

**TABLEAU 3****SOMMAIRE DES PRINCIPALES ÉTUDES DE TRANSFERT DE TRAITEMENT AYANT ÉVALUÉ L'EFFET SUR LA LIPODYSTROPHIE**

ÉTUDE	RÉF.	TYPE DE TRANSFERT	ÉTUDE CONTRÔLÉE	NOMBRE DE SUJETS	DURÉE SEMAINE	ÉVALUATION RADIOLOGIQUE	CONCLUSIONS PRINCIPALES
<b>Transfert d'un inhibiteur de la protéase vers l'éfavirenz</b>							
Martinez	139	IP→EFV	Non	20	24	échographie	Pas de différences
Bonnet	140	IP→EFV	Non	43	48	oui	Pas de différences
Viciana	141	IP→EFV	Non	39	24	non	Améliorations subjectives
Estrada	142	IP→EFV	Non	41	52	oui	Diminution de SAT
Moyle	143	IP→EFV	Non	13	12	oui	Diminution de la circonférence de l'abdomen
Lafon	144	IP→EFV	Non	20	24	oui	Améliorations subjectives Pas de différences au CT scan
Gharakhanian	145	IP→EFV	Non	33	40	non	Pas de différences
Knechten	146	IP→EFV	Non	64	36	non	Augmentation (9 cas sur 27) ou diminution (5 cas sur 27) de la lipoatrophie
<b>Transfert d'un inhibiteur de la protéase vers la névirapine</b>							
Barreiro	147	IP→NVP	Oui	138	24	non	Améliorations subjectives chez 50 % des sujets
Martinez	148	IP→NVP	Non	23	24	non	Améliorations subjectives chez 91 % des sujets
Tebas	149	IP→NVP	Non	40	24	oui	Pas de différences
Ruiz	150	IP→NVP	Oui	106	48	oui	Pas de différences
<b>Transfert d'un inhibiteur de la protéase vers l'abacavir</b>							
Rozenbaum	106	IP→ABC	Oui	34	48	non	Améliorations subjectives
Lafeuillade	107	TAR→TZV	Oui	209	48	non	Prévalence de lipodystrophie à 48 semaines : 28 % vs 42 % (ABC vs IP)

ÉTUDE	RÉF.	TYPE DE TRANSFERT	ÉTUDE CONTRÔLÉE	NOMBRE DE SUJETS	DURÉE SEMAINE	ÉVALUATION RADIOLOGIQUE	CONCLUSIONS PRINCIPALES
<b>Études comparant le transfert d'un inhibiteur de la protéase vers l'éfavirenz, la névirapine ou l'abacavir</b>							
Negredo	151	IP→IP ou EFV ou NVP	Oui	56	48	oui	Pas de différences
Fisac	152	IP→ABC ou NVP ou EFV	Oui	92	48	oui	Améliorations subjectives Pas de différences au scan
Casado	153	IP→EFV ou NVP	Non	100	48	non	Pas de différences
<b>Transfert d'un inhibiteur de la transcriptase inverse vers l'abacavir ou la zidovudine</b>							
Carr	110	D4T ou AZT→ABC	Oui	111	24	oui	Augmentation de SAT Pas d'améliorations subjectives sauf chez quelques sujets suivis jusqu'à 104 semaines <sup>111</sup>
Hernandez	154	D4T→ABC ou AZT	Non	118	48	oui	Augmentation de SAT de 4 % Diminution de VAT de 2 %
Saint-Marc	113	Arrêt D4T	Non	36	36	oui	Augmentation de SAT cuisse et abdomen
Garcia-Benayas	155	D4T→ABC	Cas témoins	34	48	non	Augmentation non significative des plis cutanés
<b>Transfert combinant des stratégies multiples</b>							
Carr	108	IP→NVP ABC ADF HU	Oui	81	24	oui	Diminutions de VAT et SAT plus marquées avec transfert
Bickel	156	IP→ABC+ EFV	Non	26	24	oui	Améliorations subjectives
John	109	D4T et IP→TZV	Oui	37	48	oui	Augmentation du gras sous-cutané périphérique
Moyle	157	D4T→ABC (groupe 1) IP ou INTI→ABC D4T+ (IP ou INTI) →ABC + AZT	Oui	27	48	oui	Augmentation du gras appendiculaire dans le groupe 1 Pas de changement dans le gras viscéral ou appendiculaire dans les autres groupes

## Voies d'avenir et conclusion

Bien que les changements métaboliques et morphologiques associés à la thérapie antirétrovirale soient connus depuis plus de cinq ans, l'étiologie de ces modifications demeure encore spéculative<sup>1</sup>. Les définitions variables du syndrome de lipodystrophie utilisées pour les études cliniques expliquent les grands écarts de prévalence, d'incidence et de gravité rapportées à ce jour dans les différentes cohortes ainsi que les différences de résultats quant aux réponses aux différents traitements étudiés. Une meilleure compréhension des mécanismes étiologiques en cause sera nécessaire afin de permettre la prévention et le traitement de ces manifestations.

Le recours à une définition universellement acceptée et facilement utilisable par les cliniciens permettrait une plus grande standardisation des données.

Certaines innovations en matière de traitement antirétroviral laissent entrevoir des avenues prometteuses. Le ténofovir, un nouvel inhibiteur nucléotidique, a été associé à une moins grande toxicité mitochondriale<sup>158</sup>. Des études *in vivo* ont démontré que le ténofovir est un faible inhibiteur de la polymérase  $\gamma$ <sup>159, 160</sup>. Dans une étude clinique, le groupe de patients traités par l'association tenofovir + lamivudine + éfavirenz a démontré moins de toxicité mitochondriale (acidose lactique, neuropathies périphériques et lipodystrophie) que le groupe traité par l'association stavudine + lamivudine + éfavirenz<sup>161</sup>. De plus, l'augmentation des triglycérides et du cholestérol était significativement plus importante dans le groupe traité avec de la stavudine. L'atazanavir, un nouvel inhibiteur de la protéase, semble entraîner un meilleur profil lipidique que les autres agents de cette classe<sup>162</sup>. L'augmentation des triglycérides a été associée à la lipodystrophie. Il reste à déterminer si l'utilisation de cet agent causera moins de lipodystrophie à plus long terme. Des données préliminaires montrent que la répartition des graisses entre les compartiments corporels ne s'était pas modifiée après douze mois de traitement avec l'atazanavir<sup>163</sup>. Les effets à long terme des inhibiteurs de fusion sur la lipodystrophie demeurent pour l'instant inconnus.

Des études en cours testent l'effet sur la prévention ou le traitement de la lipodystrophie des thérapies excluant les INTI en première intention ou comme traitement de substitution. D'autres stratégies pourraient aussi être évaluées. Le nadir des CD4 et l'âge sont des facteurs de risque reconnus. Des traitements plus précoces pourraient prévenir la lipodystrophie chez certains patients plus à risque, mais les bienfaits d'une telle approche ne sont pas validés. On évalue présentement l'effet d'anti-tumor necrosis factor (TNF), le TNF ayant possiblement un rôle contributif dans l'étiopathogenèse de la lipodystrophie<sup>164</sup>. Des agents anti-TNF, tels que ceux utilisés dans l'arthrite rhumatoïde, ainsi que d'autres cytokines comme les analogues des leptines, seront considérés pour des études futures<sup>165</sup>.

La lipodystrophie demeure un défi pour les cliniciens car même si ce syndrome est préoccupant pour eux et leurs patients, les réponses aux questions s'avèrent parcellaires et les conduites pratiques doivent s'appuyer sur une littérature abondante mais peu concluante.

# Bibliographie

1. CARR, A. et autres. « A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors », *AIDS*, vol. 12, n° 7, 7 mai, 1998, p. F 51-F 58.
2. CARR, A. et autres. « A syndrome of lipoatrophy, lactic acidaemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: Contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome », *AIDS*, vol. 14, n° 3, 18 février 2000, p. F-25-F32.
3. GOETZENICH, A. et autres. *Impact of lipodystrophy on quality of life*, XIII<sup>e</sup> International AIDS Conference, 9-14 juillet 2000, Durban, p. 13, abrégé WePpB1381.
4. FRIZE, G. et autres. *Psychological assessment of patients referred to multidisciplinary lipodystrophy/metabolic clinic*, 1<sup>st</sup> IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, 8-11 juillet 2001, Buenos Aires, abrégé 498.
5. SCHAMBELAN, M. et autres. « Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: Recommendations of an international AIDS society-USA panel », *JAIDS*, vol. 31, n° 3, 1<sup>er</sup> novembre 2002, p. 257-275.
6. CARR, A. et autres. « An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: A case control study », *Lancet*, vol. 361, n° 9359, 1<sup>er</sup> mars 2003, p. 726-735.
7. LICHTENSTEIN, K.A. et autres. « Clinical assesment of HIV associated lipodystrophy in an ambulatory population », *AIDS*, vol. 15, n° 11, 27 juillet 2001, p. 1389-1398.
8. GRUNFELD, C. *Basic Science and metabolic disturbances*, XIV<sup>e</sup> International AIDS Conference, 7-12 juillet 2002, Barcelone, abrégé TuOr158.
9. GRUNFELD, C. *The FRAM Study*, 6<sup>th</sup> International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. 17-21 novembre 2002, Glasgow, abrégé PL 9.4.
10. GRIPSHOVER, B. et autres. *Lipoatrophy is the dominant feature of the lipodystrophy syndrome in HIV infected men*, 10<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 10-14 février 2003, Boston, abrégé 732.
11. SAAG, M. et autres. *Body composition in HIV + men with and without peripheral lipoatrophy is different than controls*, 10<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 10-14 février 2003, Boston, abrégé 733.
12. ZOLOPA, A. et autres. *Buffalo hump in men with HIV infection: Larger but not more common*, 10<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 10-14 février 2003, Boston, abrégé 734.
13. JOHN, M., NOLAN, D. et MALLAL, S. « Antiretroviral therapy and the lipodystrophy syndrome », *Antiviral Therapy*, vol. 6, n° 1, 21 février 2001, p. 9-20.
14. COLEBUNDERS, R. et autres. *Lipodystrophy in women taking antiretroviral therapy treatment*, 2<sup>nd</sup> International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV, 13-15 septembre 2000, Toronto, abrégé P57.
15. JAQUET, D. et autres. « Clinical and metabolic presentation of the lipodystrophic syndrome in HIV infected children », *AIDS*, vol. 14, n° 14, 29 septembre 2000, p. 2123-2128.
16. BEREGSZASXI, M. et autres. *Anthropometric assesment and follow-up of lipodystrophy in HIV-infected children*, 5<sup>th</sup> International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV, 8-11 juillet 2003, Paris, abrégé 86.
17. SAFRIN, S. et GRUNFELD, C. « Fat distribution and metabolic changes in patients with HIV infection », *AIDS*, vol. 13, n° 18, 24 décembre 1999, p. 2493-2505.
18. MILLER, J. et autres. « HIV lipodystrophy: Prevalence, severity and correlates of risk in Australia », *HIV Med*, vol. 4, n° 3, juillet 2003, p. 293-301.
19. MUURAHAINEN, N. et autres. *Different factors are associated with lipohypertrophy and lipoatrophy in HIV patients with fat redistribution*, 2<sup>nd</sup> International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV, 13-15 septembre 2000, Toronto, abrégé P71.
20. SAVES, M. et autres. « Factors related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with human immunodeficiency virus infection receiving HAART », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 34, 15 mai 2002, p. 1396-1405.
21. LICHTENSTEIN, K.A. et autres. « Incidence and risk factors for lipoatrophy in ambulatory HIV-1-infected patients », *JAIDS*, vol. 32, n° 1, janvier 2003, p. 48-56.
22. SAINT-MARC, T. et autres. « Fat distribution evaluated by computed tomography and metabolic abnormalities in patients undergoing antiretroviral therapy: Preliminary results of the LIPOCO study », *AIDS*, vol. 14, n° 1, 7 janvier 2000, p. 37-49.
23. KINGSLEY, L. et autres. *Prevalence of lipodystrophy changes and metabolic abnormalities (lipids, sugar) in the multicenter aids cohort study*, 8<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 4-8 février, 2001, Chicago, abrégé 538.
24. SHEVITZ, A. et autres. « Clinical perspectives on HIV-associated lipodystrophy syndrome: An uptade », *AIDS*, vol. 15, n° 15, 19 octobre 2001, p. 1917-1930.
25. McCOMSEY, G. et J.F. MAA. « Host factors may be more important than choice of antiretrovirals in the development of lipoatrophy », *AIDS Read*, vol. 13, n° 11, novembre 2003, p. 539-542 et 559.
26. PEWEN, W.F. et autres. *The temporal relationship between lipoatrophy and lipohypertrophy in HIV-associated lipodystrophy*, 4<sup>th</sup> International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV, 22-25 septembre 2002, San Diego, abrégé 100.
27. GALLI, M. et autres. *Triglyceridaemia, but not cholesterolemia and glycemia, is a predictor of lipodystrophy: The results of LipolCONA longitudinal study*, 4<sup>th</sup> International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV, 22-25 septembre 2002, San Diego, abrégé 41.
28. PIROTH, L. et autres. « Incidence of gynecomastia in men infected with HIV and treated with HAART », *Scand J infect Dis*, vol. 33, n° 7, 2001, p. 559-560.
29. MANFREDI, R. et autres. « Gynecomastia, lipodystrophy syndrome and dyslipidemia occurring or worsening during antiretroviral regimens other than protease inhibitors-based ones », *JAIDS*, vol. 35, n° 1, 1<sup>er</sup> janvier 2004, p. 99-102.
30. GARCIA-BENAYAS, T. et autres. *Gynecomastia in HIV infected male: Causes, clinical presentation and outcome*, 2<sup>nd</sup> IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, 13-16 juillet 2003, Paris, abrégé 696.
31. WOOLLEY, I. et autres. « Anterior neck fat deposition in lipodystrophy syndrome: A new variant on a theme? », *AIDS*, vol. 17, n° 12, 15 août 2003, p. 1857-1858.
32. MIRO, J.M. et autres. *Incidence of Lipodystrophy in patients with primary HIV-1 infection (PHI) treated with HAART*, 7<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 30 janvier-2 février 2000, San Francisco, abrégé 12.
33. GOJJARD, C. et autres. *Early occurrence of lipodystrophy in HIV-1 infected patients treated during primary infection*, 8<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 4-8 février 2001, Chicago, abrégé 403.
34. MAUSS, S. et autres. « Rapid development of central adiposity after antiretroviral exposure - A proof of principle? », *Antiviral Therapy*, vol. 17, 2002, p. L51.
35. MAHAJAN, A.P. et autres. « Plateau in body habitus changes and serum lipid abnormalities in HIV positive women on HAART: A 3.5 year study », *JAIDS*, vol. 28, n° 4, 1<sup>er</sup> décembre 2001, p. 332-335.

36. COLLINS, E.J. et autres. *Psychosocial impact of body changes in lipodystrophy*, 2<sup>nd</sup> International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV, 13-15 septembre 2000, Toronto, abrégé P36.
37. GALLEGO, L. et autres. *Mental disorders related to lipodystrophy body-shape changes in HIV-positive patients with homosexual risk behavior*, 2<sup>nd</sup> International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV, 13-15 septembre 2000, Toronto, abrégé P37.
38. COLLINS, E.J. et autres. *The impact of lipodystrophy on health related quality of life, body image, mood, self-esteem and medication compliance*, 4<sup>th</sup> International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV, 22-25 septembre 2002, San Diego, abrégé 73.
39. AMMASSARI, A. et autres. « Relationship between HAART adherence and adipose tissue alterations », *JAIDS*, vol. 31, suppl. 3, 15 décembre 2002, p. S140-S144.
40. CAPEAU, J. et autres. *Lipodystrophy and metabolic disorders in HIV-infected patients treated by protease inhibitors: Is there an association?*, 2<sup>nd</sup> International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV, 13-15 septembre 2000, Toronto, abrégé P55.
41. BERNASCONI, E. « Metabolic effects of protease inhibitor therapy », *AIDS Read*, vol. 9, n° 4, juillet 1999, p. 266-269.
42. DONG, L.K. et autres. « Changes in body habitus and serum lipid abnormalities in HIV-positive women on HAART », *JAIDS*, vol. 21, n° 2, 1<sup>er</sup> juin 1999, p. 107-113.
43. GALLI, M. et autres. *Risk factors associated with types of metabolic and morphological alterations according to the Marrakech classification*, 2<sup>nd</sup> International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV, 13-15 septembre 2000, Toronto, abrégé P61.
44. LICHTENSTEIN, K.A. et autres. *Clinical factors associated with incidence and prevalence of fat atrophy and accumulation*, 2<sup>nd</sup> International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV, 13-15 septembre 2000, Toronto, abrégé P64.
45. HEATH, K.V. et autres. « Lipodystrophy-associated morphological, cholesterol and triglycerides abnormalities in a population-based HIV/AIDS treatment database », *AIDS*, vol. 15, n° 2, 26 janvier 2001, p. 231-239.
46. RAGHAVAN, S. et autres. *Association between HIV disease characteristics with total and regional body composition levels in antiretroviral-naïve men and women*, 5<sup>th</sup> International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV, Paris, 8-11 juillet 2003, abrégé 96.
47. MARTINEZ, E. et autres. *A prospective cohort study on the risk of lipodystrophy in HIV-1-infected patients treated with HAART not containing protease inhibitors*, 5<sup>th</sup> International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV, 8-11 juillet 2003, Paris, abrégé 120.
48. DEZII, C.M. et autres. *Significant correlation between low nadir CD4 and the incidence of fat wasting but not lipodystrophy without fat wasting*, 5<sup>th</sup> International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV, 8-11 juillet 2003, Paris, abrégé 78.
49. GALLI, M. et autres. « Gender differences in antiretroviral drug related adipose tissue alterations: women are at higher risk than men and develop particular lipodystrophy patterns », *JAIDS*, vol. 34, n° 1, septembre 2003, p. 58-61.
50. GERVASONI, C. et autres. « Redistribution of body fat in HIV-infected women undergoing antiretroviral therapy », *AIDS*, vol. 13, n° 4, 11 mars 1999, p. 465-471.
51. DUBÉ, M.P. et autres. *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*, 4<sup>th</sup> International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV, 22-25 septembre 2002, San Diego, abrégé 27.
52. CHÉNE, G. et autres. « Role of long-term nucleoside-analogue therapy in lipodystrophy and metabolic disorders in HIV infected patient », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 34, n° 5, 1<sup>er</sup> mars 2002, p. 649-657.
53. JOLY, V. et autres. « Increased risk of lipodystrophy under stavudine in HIV-1-infected patients: Results of a substudy from a comparative trial », *AIDS*, vol. 16, n° 18, 6 décembre 2002, p. 2447-2454.
54. VAN DER VALK, M. et autres. *Relation between the use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors, mitochondrial DNA depletion, and severity of lipodystrophy: Results of a randomized trial comparing stavudine and zidovudine-based antiretroviral therapy*, 10<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 10-14 février 2003, Boston, affiche 739, p. 323.
55. LAW, M. et autres. « Lipodystrophy and metabolic abnormalities in a cross-sectional study of participants in randomised controlled studies of combination antiretroviral therapy », *Antiviral therapy*, vol. 5, n° 18, 2000, p. 12.
56. GOUJARD, A.S. et autres. *Lipodystrophy in PI-naïve patients treated with RTI combinations: Frequency and risk factors C*, 7<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 30 janvier-2 février 2000, San Francisco, session 4.
57. SCARSELLA, A.J. et autres. *Predictors of lipodystrophy in HIV-infected patients from the CHORUS Observational Cohort*, 40<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 17-20 septembre 2000, Toronto, abrégé 1286.
58. MARTINEZ, E. et autres. *Risk of lipodystrophy in HIV-1-infected patients receiving HAART not containing protease inhibitors: A prospective cohort study*, XIV<sup>e</sup> International AIDS Conference, 7-12 juillet 2002, Barcelone, abrégé ThPeB7355.
59. BOGNER, J.R. et autres. « Stavudine versus zidovudine and the development of lipodystrophy », *JAIDS*, vol. 27, n° 3, 1<sup>er</sup> juillet 2001, p. 237-244.
60. LAUENROTH-MAI, E. et F. SCHLOTE. « HIV associated lipodystrophy syndrome: Lion-HAART cohort », *JAIDS*, vol. 31, n° 2, 1<sup>er</sup> octobre 2002, p. 253-255.
61. DOMINGO, P. et autres. « Fat distribution and metabolic abnormalities in HIV-infected patients on first combination antiretroviral therapy including stavudine or zidovudine: Role of physical activity as a predictive factor », *Antiviral Therapy*, vol. 8, n° 3, juin 2003, p. 223-231.
62. MARTINEZ, E. et autres. « Risk of lipodystrophy in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors: A prospective cohort study », *Lancet*, vol. 357, 24 février 2001, p. 592-598.
63. BRINKMAN, K. et autres. « Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: Mitochondrial toxicity as a common pathway », *AIDS*, vol. 12, n° 14, octobre 1998, p. 1735-1744.
64. CHEN, C.H. et autres. « Effect of anti-human immunodeficiency virus nucleoside analogs on mitochondrial DNA and its implication for delayed toxicity », *Mol Pharmacol*, vol. 39, n° 5, mai 1991, p. 625-628.
65. LONGLEY, M.J. et autres. « Characterization of the native and recombinant catalytic subunit of human DNA polymerase  $\gamma$ . Identification of residues critical for exonuclease activity and dideoynucleotide sensitivity », *Biochemistry*, vol. 37, n° 29, 21 juillet 1998, p. 10529-10539.
66. ALBU, J.B. et autres. *Studies of subcutaneous adipose tissue (SAT) in HIV+ subjects with and without lipodystrophy*, XIV<sup>e</sup> International AIDS Conference, 7-12 juillet 2002, Barcelone, abrégé ThPeB7357.
67. CARR, A. et autres. « Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: A cohort study », *Lancet*, vol. 353, n° 9170, 16 juin 1999, p. 2093-2099.
68. SCHWENK, A. et autres. « Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy syndrome: Bioelectrical impedance analysis, anthropometry and clinical scores », *Clinical Nutrition*, vol. 20, n° 3, juin 2001, p. 243-249.
69. GUARALDI, G. et autres. *Self-estimated questionnaires are reliable for lipodystrophy diagnosis*, 3<sup>rd</sup> International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV, 23-26 octobre 2001, Athènes, abrégé 68.

70. PETTIT, R. et autres. *HIV-1 related truncal obesity: A comparison of physician and patient diagnoses in the SALSA (self-ascertained lipodystrophy syndrome assessment)*, 6<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 31 janvier-4 février 1999, Chicago, abrégé 651.
71. BELLOSO, W. et autres. *Lipodystrophy syndrome definition: A search for consistency*, XIII<sup>e</sup> International AIDS Conference, 9-14 juillet 2000, Durban, abrégé ThPpB 1436.
72. MACALLAN, D. et autres. *Conventional anthropometric measures are poor reflectors of clinical lipodystrophy*, XIII<sup>e</sup> International AIDS Conference, 9-14 juillet 2000, Durban, abrégé WePeB4246.
73. SHEVITZ, A.H. et T.A. KNOX. « Nutrition in the era of highly active antiretroviral therapy », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 32, n° 12, 15 juin 2001, p. 1769-1775.
74. JACOBSON, D.L., T.A. KNOX, S. GORBACH, et C. WANKE. *Evolution of fat atrophy (FA) and fat deposition (FD) over 1 year in a cohort of HIV-infected men and women*, 9<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 24-28 février 2002, Seattle, abrégé 685-T.
75. KOTLER, D. et autres. *Anthropometric criteria define visceral fat excess in patients with HIV-associated adipose redistribution syndrome (HARS), a subset of HIV lipodystrophy*, 9<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 24-28 février 2002, Seattle, abrégé 688-T.
76. KOTLER, D. et autres. *Anthropometric measures are poor surrogate markers for monitoring change in abdominal adiposity in HIV patients treated with growth hormone*, 4<sup>th</sup> International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV, 22-25 septembre 2002, San Diego, abrégé 74.
77. ROMEU J. et autres. *Lipodystrophy index by anthropometric parameters (LIAP): An approach to the diagnosis of lipodystrophy by measurable parameters in patients taking protease inhibitors*, 6<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 31 janvier-4 février 1999, Chicago, abrégé 652.
78. DINGES, W. et autres. *Body composition assessment of HIV-associated lipodystrophy*, XIV<sup>e</sup> International AIDS Conference, 7-12 juillet 2002, Barcelone, abrégé B7173.
79. THÖNI, G. et autres. *Do lipotrophic HIV1-infected patients present the same metabolic abnormalities as those with abdominal fat accumulation?*, XIII<sup>e</sup> International AIDS Conference, 9-14 juillet 2000, Durban, abrégé ThOrB757.
80. RODRIGUEZ-GUARDADO, A. et autres. *Triglyceride increase can predict lipodystrophy in HIV patients under highly active antiretroviral therapy*, 41<sup>st</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 16-19 décembre 2001, Chicago, abrégé 1-221.
81. ARPADI, S.M. et autres. *Changes in regional body fat and serum triglycerides and cholesterol in HIV-infected children*, 2<sup>nd</sup> International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV, 13-15 septembre 2000, Toronto, abrégé 021.
82. WHITE, A.J. et autres. *Raised lactate levels are common and may be predictive of subcutaneous fat wasting*, 2<sup>nd</sup> International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV, 13-15 septembre 2000, Toronto, abrégé P82.
83. WOLF, E. et autres. *Estradiol levels and lipodystrophy in HIV + men*, XIII<sup>e</sup> International AIDS Conference, 9-14 juillet 2000, Durban, abrégé WePpeB1382.
84. GRAHAM, N.M. « Metabolic disorders among HIV-infected patients treated with protease inhibitors: A review », *JAIDS*, vol. 25, suppl 1, octobre 2000, p. S4-11.
85. SUTTMANN, U. et autres. « Incidence and prognostic value of malnutrition and wasting in HIV infected outpatients », *JAIDS*, vol. 8, n° 3, 1<sup>er</sup> mars 1995, p. 239-246.
86. MARTINEZ, E. et autres. « Sonographic assessment of regional fat thickness in HIV-infected people », *Lancet*, vol. 356, n° 9239, 21 octobre 2000, p. 1412-1413.
87. PADILLA, S. et autres. *Evaluation of computed tomography and ultrasonography for assessment of facial fat in HIV-infected patients*, 43<sup>rd</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 14-17 septembre 2003, Chicago, abrégé H-1953.
88. VIGANÒ, A. et autres. *HAART-associated changes in body fat distribution are detectable in HIV-infected children even in the absence of clinical evidence of lipodystrophy*, 9<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 24-28 février 2002, Seattle, abrégé 681-T.
89. PATON, N. et autres. *Comparison of regional body composition changes in lipodystrophy with those of tuberculosis-related wasting*, 9<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 24-28 février 2002, Seattle, abrégé 87-T.
90. CAVALCANTI, R.B. et autres. « Reproducibility of DEXA estimations of body fat in HIV lipodystrophy: Implications for research », *Antiviral Therapy*, vol. 7, 2002, p. L48.
91. RAZAVI, B. et autres. *Quantifying lipotrophy and lipohypertrophy using DEXA and MRI*, 4<sup>th</sup> International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV, 22-25 septembre 2002, San Diego, abrégé 29.
92. WANKE, CA. « Epidemiological and clinical aspects of the metabolic complications of HIV infection the fat redistribution syndrome », *AIDS*, vol. 13, n° 11, 30 juillet 1999, p. 1287-1293.
93. SEIDELL, J.C. et autres. « Imaging techniques for measuring adipose-tissue distribution: A comparison between computed tomography and 1.5-T magnetic resonance », *Clinical Nutrition*, vol. 51, juin 1990, p. 953-957.
94. SCHOEN, R.E. et autres. « Sagittal diameter in comparison with single slice CT as a predictor of total visceral adipose tissue volume », *Int J Obes Relat Metab Disord*, vol. 22, n° 4, avril 1998, p. 338-342.
95. HUANG, J.S. et autres. « Increased abdominal visceral fat is associated with reduced bone density in HIV-infected men with lipodystrophy », *Aids*, vol. 15, n° 8, 25 mai 2001, p. 975-982.
96. HATANO, H. et autres. « Metabolic and anthropometric consequences of interruption of highly active antiretroviral therapy », *AIDS*, vol. 14, n° 13, septembre 2000, p. 1935-1942.
97. QAZI, N. et autres. « Diagnosis and management of male breast enlargement in patients with HIV/Aids », *AIDS Read*, vol. 10, n° 12, décembre 2000, p. 703-708.
98. ROUBENOFF, R. et autres. « A pilot study of exercise training to reduce trunk fat in adults with HIV-associated fat redistribution », *AIDS*, vol. 13, n° 11, 30 juillet 1999, p. 1373-1375.
99. JONES, S.P. et autres. « Short-term exercise training improves body composition and hyperlipidaemia in HIV-positive individuals with lipodystrophy », *AIDS*, vol 15, n° 15, 19 octobre 2001, p. 2049-2051.
100. THONI, G. et autres. *Reducing visceral fat accumulation and blood lipid disorders in HIV-infected patients with lipodystrophy by an aerobic training program*, XIV<sup>e</sup> International AIDS Conference, 7-12 juillet 2002, Barcelone, abrégé B10306.
101. YARASHESKI, K.E. et autres. *Resistance exercise training reduces hypertriglyceridemia in HIV-infected men treated with antiviral therapy*, 7<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 30 janvier-2 février 2000, San Francisco, abrégé 54.
102. SCEVOLA, D. et autres. « Effect of exercise and strength training on cardiovascular status in HIV-infected patients receiving HAART », *AIDS*, 2003, vol. 17, suppl. 1, 2003, p. S123-129.
103. MAUSS, S. et autres. *Prevalence and risk factors of the HIV-associated lipodystrophy syndrome in patients being 3 years on ART*, 40<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 17-20 septembre 2000, Toronto, abrégé 1287.

104. DRECHSLER H. et POWERLY, W.G. *Switching effective antiretroviral therapy - A Review*, *Clinical Infectious Diseases*, vol. 35, 15 novembre 2002, p. 1219-1230.
105. MARTINEZ, E. et autres. « Substitution of nevirapine, efavirenz or abacavir for protease inhibitors in patients with HIV infections », *N Engl. J. Med.*, vol. 349, n° 11, 11 septembre 2003, p. 1036-1046.
106. ROZENBAUM, W. et autres. *Metabolic and clinical evaluation of lipodystrophy 48 weeks after switching from 2 NRTI/PI to 2 NRTI/abacavir*, (French substudy, CNA 30017) 2<sup>nd</sup> International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV, 13-15 septembre 2000, Toronto, abrégé P89.
107. LAFEUILLE, A. et autres « Comparison of metabolic abnormalities and clinical lipodystrophy 48 weeks after switching from HAART to trizivir versus continued HAART: The trizal study », *HIV Clin Trials*, vol. 4, n° 1, janvier-février 2003, p. 37-43.
108. CARR, A. et autres. « HIV protease inhibitor substitution in patients with lipodystrophy: A randomized, controlled, open-label, multicentre study », *AIDS*, vol. 15, n° 14, septembre 2001, p. 1811-1822.
109. JOHN, M. et autres. « A randomised, controlled, 48 week study of switching stavudine and/or protease inhibitors to combivir/abacavir to prevent or reverse lipodystrophy in HIV-infected patients », *JAIDS*, vol. 33, 1<sup>er</sup> mai 2003, p. 29-33.
110. CARR, A. et autres. « Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with HIV lipodystrophy. A randomized trial », *JAMA*, vol. 288, n° 2, 10 juillet 2002, p. 207-215.
111. MARTIN, A. et autres. « Long-term changes in lipodystrophy after switching from thymidine analogues to abacavir », 5<sup>th</sup> International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV, 8-11 juillet 2003, Paris, abrégé 16.
112. HERNANDEZ, J. et autres. « Improvement in lipodystrophy associated with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected patients switched from stavudine to abacavir or zidovudine: The results of the TARHEEL study », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 38, n° 2, janvier 2004, p. 263-270.
113. SAINT-MARC, T. et autres. *Reversibility of peripheral fat wasting on stopping stavudine therapy*, 7<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 30 janvier-2 février 2000, San Francisco, abrégé 52.
114. WANKE, C. et autres. « Recombinant human growth hormone improves the fat redistribution syndrome in patients with HIV », *AIDS*, vol. 13, n° 15, 22 octobre 1999, p. 2099-2103.
115. ENGELSON, E.S. et autres. « Effect of recombinant human growth hormone in the treatment of visceral fat accumulation in HIV infection », *AIDS*, vol. 30, n° 4, 1<sup>er</sup> août 2002, p. 379-391.
116. TORRES, R. *Long-term follow-up of patients with HARS receiving rh-Gh: Another dilemma of early versus delayed intervention?*, XIII<sup>e</sup> International AIDS Conference, 9-14 juillet 2000, Durban, abrégé WePeB4234.
117. LO, J. C. et autres. « The effect of recombinant human growth hormone on body composition and glucose metabolism in HIV-infected patients with fat accumulation », *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 86, n° 8, août 2001, p. 3480-3487.
118. KOTLER, D. et autres. *Growth hormone significantly reduces visceral adipose tissue (VAT) accumulation and non-HDL cholesterol*, XIV<sup>e</sup> International AIDS Conference, 7-12 juillet 2002, Barcelone, abrégé LbOr18.
119. DIETERICH, D. et autres. *Incidence of body habitus changes in a cohort of 725 HIV-infected patients*, 6<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 31 janvier-4 février 1999, Chicago, abrégé 674.
120. HADIGAN, C. et autres. « Fasting hyperinsulinemia in HIV-infected men: Relationship to body composition, gonadal function and protease inhibitor use », *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 85, n° 1, 2000, p. 35-41.
121. VISNEGARWALA, F. et M.R. MALDONADO. « Use of PPAR-c modulator rosiglitazone in normoglycemic patients with HIV lipodystrophy syndrome », *Antiviral Therapy*, vol. 6, n° 4, 2001, p. 82.
122. HADIGAN, C. et autres. *A randomised double-blind placebo-controlled study of rosiglitazone for patients with lipodystrophy*, 2<sup>nd</sup> International AIDS Conference, 14 juillet 2003, Paris, abrégé 50.
123. CALMY, A. et autres. « Glitazones in lipodystrophy syndrome induced by HAART », *AIDS*, vol. 17, n° 5, 28 mars 2003, p. 770-772.
124. SUTINEN, J. et autres. « Rosiglitazone in the treatment of HAART-associated lipodystrophy: A randomized, double-blind, placebo-controlled study », *Antiviral Therapy*, vol. 8, n° 3, juin 2003, p. 199-207.
125. CARR, A. et autres. « No effect of rosiglitazone for treatment of HIV-1 lipodystrophy: Randomised, double-blind, placebo-controlled trial », *Lancet*, vol. 363, n° 9407, 7 février 2004, p. 429-438.
126. SAINT-MARC, T. *Effects of metformin on insulin resistance and central adiposity in patients receiving effective protease inhibitor therapy*, 6<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 31 janvier-4 février 1999, Chicago, abrégé 672.
127. MARTINEZ, E. et autres. « Effects of metformin or gemfibrozil on the lipodystrophy of HIV-infected patients receiving protease inhibitors », *Antiviral Therapy*, vol. 8, n° 5, octobre 2003, p. 403-410.
128. HADIGAN, C. et autres. « Sustained benefits of metformin therapy in HIV lipodystrophy », *Antiviral Therapy*, vol. 6, n° 4, 2001, p. 48.
129. MAUSS, S. et G. SCHMUTZ. *Lack of effect of L-Carnitine on HIV-associated Lipodystrophy*, 40<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 17-20 septembre 2000, Toronto, abrégé 1291.
130. WOLFORT, F.G. et autres. « Suction-assisted lipectomy for lipodystrophy syndromes attributed to HIV-protease inhibitor use », *Plastic and Reconstructive Surgery*, vol. 104, n° 6, novembre 1999, p. 1814-1820.
131. CHASTAIN, M.A. et autres. « HIV lipodystrophy: Review of the syndrome and report of a case treated with liposuction », *Dermatol Surg*, vol. 27, n° 5, mai 2001, p. 497-500.
132. PILIERO, P.J. et autres. « Use of ultrasonography-assisted liposuction for the treatment of HIV-associated enlargement of the dorsocervical fat pad », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 37, n° 15, novembre 2003, p. 1374-1377.
133. PONCE-DE LEON, S. et autres. « Liposuction for protease inhibitor associated lipodystrophy », *Lancet*, vol. 353, 1999, p. 1244.
134. LAFAURIE, M. et autres. *Treatment of HIV-associated lipodystrophy of the face with intradermal injections of poly lactic acid*, 9<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 24-28 février 2002, Seattle, abrégé 704-T.
135. VALANTIN, M.A. et autres. *Poly lactic acid implants in the correction of facial lipodystrophy in HIV-infected patients*, 10<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 10-14 février 2003, Boston, abrégé 719.
136. LEVAN, P. et autres. « Correction of facial lipodystrophy in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy by injection of autologous fatty tissue », *AIDS*, vol. 16, n° 14, 2002, p. 1985-1870.
137. GUARALDI, G. et autres. *Autologous fat transfer for treating facial wasting in HIV fat redistribution syndrome*, 10<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 10-14 février 2003, Boston, abrégé 722.
138. STRAUCH, B. et autres. « Treatment of HIV-associated lipodystrophy with dermal fat graft transfer to the malar area », *Plastic and Reconstructive Surgery*, vol. 113, n° 1, janvier 2004, p. 363-370.



139. MARTINEZ, E. et autres. « Impact of switching from human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitors to efavirenz in successfully treated adults with lipodystrophy », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 31, 2000, p. 1266-1273.
140. BONNET, E.P.P. et autres. *Switching from protease inhibitors to efavirenz does not improve clinical lipodystrophy and hyperlipidaemia in hiv-infected patients*, 40<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 17-20 septembre 2000, Toronto, abrégé 1538.
141. VICIANA, P. et autres. *Partial improvement of lipodystrophy after switching from HIV-1 protease inhibitors (PI) to favirenz (EFV)*, 7<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 30 janvier-2 février 2000, San Francisco, abrégé 48.
142. ESTRADA, V. et autres. « Long-term metabolic consequences of switching from protease inhibitors to efavirenz in therapy for HIV-infected patients with lipodystrophy », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 35, 7 juin 2002, p. 69-76.
143. MOYLE, G.J. et autres. *Management of protease inhibitor (PI)-associated lipodystrophy by substitution with efavirenz (EFV) in virologically controlled HIV-infected persons*, 6<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 31 janvier-4 février 1999, Chicago, abrégé 669.
144. LAFON, E. et autres. *LIPSTOP study: Evolution of clinical lipodystrophy (LD), blood lipids, visceral (VAT) and subcutaneous (SAT) adipose tissue after switching from protease inhibitor (PI) to efavirenz (EFV) in HIV-1 infected patients*, 40<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 17-20 septembre 2000, Toronto, abrégé 1535.
145. GHARAKHANIAN, S. et autres. *Identification of fat redistribution/metabolic anomalies in a cohort treated by 2 NRTIs + 1 PI, and absence of significant modification following PI substitution*, 7<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 30 janvier-2 février 2000, San Francisco, abrégé 46.
146. KNECHTEN, H. et autres. « Switch to efavirenz in a protease inhibitor-containing regimen », *HIV Clinical Trials*, vol. 2, n° 3, mai-juin 2001, p. 200-204.
147. BARREIRO, P. et autres. « Risks and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in HIV-infected subjects under long-term successful triple combination therapy », *JAIDS*, vol. 14, n° 7, 5 mai 2000, p. 807-812.
148. MARTINEZ, E. et autres. « Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 protease inhibitors to nevirapine », *AIDS*, vol. 13, n° 7, 7 mai 1999, p. 805-810.
149. TEBAS, P. et autres. *Evolution of multiple metabolic parameters after the switch of protease inhibitors to nevirapine*, XIII<sup>e</sup> International AIDS Conference, 9-14 juillet 2000, Durban, abrégé ThPpB1485.
150. RUIZ, L. et autres. « Antiretroviral treatment simplification with nevirapine in protease inhibitor-experienced patients with HIV-associated lipodystrophy », *JAIDS*, vol. 27, n° 3, juillet 2001, p. 229-36.
151. NEGREDO, E. et autres. « Virological, immunological, and clinical impact of switching from protease inhibitors to nevirapine or to efavirenz in patients with human immunodeficiency virus infection and long-lasting viral suppression », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 34, 2 janvier 2002, p. 504-510.
152. FISAC, C. et autres. *Metabolic and body composition changes in patients switching from a protease inhibitor-containing regimen to abacavir (ABC), efavirenz (EFV) or nevirapine (NVP). Twelve-month results of a randomized study (LIPNEFA)*, XIV<sup>e</sup> International AIDS Conference, 7-12 juillet 2002, Barcelone, abrégé ThPeB 7354.
153. CASADO, J.L. et autres. *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, 4-8 février 2001, Chicago, abrégé 673.
154. HERNANDEZ, J. et autres. « Baseline lactate levels and CT SCAN values predict the regression of lipodystrophy in CT SCAN 48 weeks after a switch from stavudine to abacavir or zidovudine », 2<sup>nd</sup> IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, 12-16 juillet 2003, Paris, abrégé 51.
155. GACIA-BENAYAS, T. et autres. « Replacing stavudine by abacavir reduces lactate levels and may improve lipodystrophy », *AIDS*, vol. 17, n° 6, 2003, p. 921-924.
156. BICKEL, M. et autres. *The Protra study: To evaluate the safety and efficacy of abacavir and efavirenz when substituted for a PI in HIV-1 infected subjects treated with 2 NRTIs and a PI with plasma HIV-RNA levels below the limit of assay quantification*, XIII<sup>e</sup> International AIDS Conference, 9-14 juillet 2000, Durban, abrégé B3210.
157. MOYLE, G.J. et autres. « A 48 week, randomized open-label comparison of three abacavir-based substitution approaches in the management of dyslipidemia and peripheral lipodystrophy », *JAIDS*, vol. 33, n° 1, 1<sup>er</sup> mai 2003, p. 22-28.
158. BIRKUS, G. et autres. « Assessment of mitochondrial toxicity in human cells treated with tenofovir: Comparison with other nucleoside reverse transcriptase inhibitors », *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 46, n° 3, 2002, p. 716-723.
159. CHERRINGTON, J.M. et autres. « Kinetic interaction of the diphosphonates of 9-(2-phosphorylmethoxyethyl) adenine and other anti-HIV active purine congeners with HIV reverse transcriptase and human DNA polymerase  $\alpha$ ,  $\beta$  and  $\gamma$  », *Antivir Chem Chemother*, vol. 6, 1995, p. 217-221.
160. CIHLAR, T. et M.S. CHEN. « Incorporation of selected nucleoside phosphonates and anti-human immunodeficiency virus nucleotide analogues into DNA by human DNA polymerase  $\alpha$ ,  $\beta$  and  $\gamma$  », *Antivir Chem Chemother*, vol. 8, 1997, p. 187-95.
161. GALLANT, J. et autres. *Favorable lipid and mitochondrial (mt) DNA profile for tenofovir disoproxil fumarate (TDF) compared to stavudine (d4T) in combination with lamivudine (3TC) and efavirenz (EFV) in antiretroviral therapy (ART) naive patients: A 48 week interim analysis*, 42<sup>nd</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 27-30 septembre 2002, San Diego, abrégé LB-2.
162. SANNE, I. et autres. « Results of a phase 2 clinical trial at 48 weeks: A dose-ranging, safety and efficacy comparative trial of atazanavir at three doses in combinaison with didanosine and stavudine in antiretroviral naive subject », *JAIDS*, vol. 32, n° 1, 2003, p. 18-29.
163. JEMSEK, J.G. et autres. *Atazanavir and efavirenz have similar effects on body fat distribution in antiretroviral-naive patients when combined with fixed-dose zidovudine and lamivudine: 48-week results from the metabolic subst*, 2<sup>nd</sup> IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, 12-16 juillet 2003, Paris, abrégé LB13.
164. JOHNSON, J.A. et autres. « Elevated in vitro tumor necrosis factor  $\alpha$  release from abdominal subcutaneous adipose tissue in HIV-infected subjects with lipodystrophy », *Antiviral Therapy*, vol. 6, n° 4, 2001, p. 16-17.
165. ORAL, E.A. et autres. « Leptin-replacement therapy for lipodystrophy », *N eng J Med*, vol. 346, n° 8, 2002, p. 570-578.

Compte tenu de l'évolution rapide des connaissances sur le VIH et surtout de la complexité, de la toxicité et des effets secondaires de la médication, les choix des régimes thérapeutiques peuvent être faits de concert avec un clinicien expérimenté dans le suivi des personnes infectées par le VIH. A cet effet, on peut faire appel au réseau des unités hospitalières de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS) des centres hospitaliers universitaires québécois en téléphonant au Service spécialisé de consultation téléphonique sur le VIH-sida à l'intention des professionnels de la santé au Québec : 1 800 363-4814.

Cette ligne spécialisée donne également accès au Programme national du Mentorat sur le VIH-sida, qui offre dans les différentes régions toute une gamme d'outils de formation : parrainage avec un médecin, stages cliniques, ateliers de perfectionnement et conférences.