

*Prévenir et traiter la lipodystrophie
au Québec en 2005*

**Mémoire présenté au Ministère de la Santé
et des Services sociaux du Québec**

**par le Comité LIPO-ACTION!
10 juin 2005**

Prévenir et traiter la lipodystrophie au Québec en 2005

Mémoire présenté au Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec

par le Comité LIPO-ACTION!

Table des matières

Lettre de présentation

Sommaire

- 1. Introduction : un bref historique du VIH et de la lipodystrophie au Québec**
- 2. Définition et description du syndrome de la lipodystrophie**
- 3. Requêtes des PVVIH du Québec concernant la lipodystrophie**
 - 3.1 Prévention et diagnostic
 - 3.2 Interventions réparatrices pour la lipoatrophie faciale
 - 3.3 Interventions réparatrices pour la lipoaccumulation « bosse de bison »
- 4. Sommaire de la recherche sur la prévention et la réparation des changements morphologiques de la lipoatrophie et de la lipoaccumulation**
 - 4.1 Étiologie des changements morphologiques de la lipodystrophie
 - 4.2 Lignes directrices internationales sur l'utilisation de certains traitements associés à la lipodystrophie
 - 4.3 Prévalence des changements morphologiques de la lipodystrophie chez les personnes sous traitement antirétroviral
 - 4.4 Impact de la lipoatrophie et de la lipoaccumulation sur la qualité de vie des personnes vivant avec le VIH sous traitement antirétroviral
 - 4.5 Approches pour traiter la lipoatrophie : arrêter, stabiliser, réparer
 - 4.6 Approches pour traiter la lipoaccumulation : tentatives pour l'arrêter et techniques de réparation
- 5. Le statu quo actuel : un risque d'escalade des coûts pour la santé**

6. Annexes

- 6.1 « *Lipodystrophy : the New Look of AIDS* » d'Yves Jalbert.
Étude commandée par le Comité des personnes atteintes du VIH du Québec en 2003, présentée à la 14^e Conférence annuelle canadienne sur la recherche contre le VIH et le sida (CAHR) à Vancouver en mai 2005 (Poster 406 P)
Abrégé publié : *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, vol. 16, Supplement A, 2005, page 89A
- 6.2 Extrait de
« *Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH, Rapport 2004, Recommandations du groupe d'experts sous la direction du Pr Jean-François Delfraissy, Ministère de la Santé et de la Protection sociale, République Française* »
- 6.3 Extrait de
« *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, April 7, 2005* »
Developed by a Panel on Clinical practices under the leadership of John G. Bartlett and H. Clifford Lane convened by the Department of Health and Human Services (DHHS), Republic of the United States of America, April 7, 2005
- 6.4 Extrait de
« *HIV Treatment Guidelines Update 2005* »
by The British HIV Association, United Kingdom (May 2005)
- 6.5 Définition des stades de la lipoatrophie faciale (1 à 4),
tirée de Burgess, CM et Quiroga, RM, « *Assessment of the safety and efficacy of poly-L-lactic acid for the treatment of HIV-associated facial lipoatrophy* », *Journal of the American Academy of Dermatology*, February 2005, part 1, vol. 52, no. 2
- 6.6 “*Face to face with lipoatrophy, an interview with David Nolan*”, by Nelson Vergel, *GMHC Treatment Issues*, Newsletter of Current Issues in HIV/AIDS, March / April 2005, vol. 18, no.3/4.

1, Introduction : un bref historique du VIH et de la lipodystrophie au Québec

La grande noirceur

Le VIH a fait son apparition au début des années 80 : une période de grand traumatisme, tant au plan humain que médical. À ce moment-là, personne ne savait ce qui se passait vraiment. Une nouvelle maladie venait d'apparaître, virulente et meurtrière. Le monde médical était ébranlé et impuissant face à ce fléau. Nul n'avait de réponse . . . les malades et leurs proches étaient désespérés.

La période de désolation

Après des années de dévastation et d'efforts soutenus de recherche, on a commencé à connaître un peu mieux le VIH, son mode de développement et de transmission. Or, la maladie progressait en apportant avec elle tout son lot de drames humains. Le VIH frappait durement et sans discrimination, une véritable hécatombe.

Un peu d'espoir

La recherche médicale a connu ses premiers résultats grâce aux efforts surhumains des chercheurs et à la participation volontaire de nombreux patients. Ainsi, on a enfin découvert l'AZT. Il a été administré aux patients mais le virus demeurait actif et les personnes continuaient de souffrir et de mourir . . .

Une première victoire

En 1996, la trithérapie a fait son entrée. Pour la première fois depuis l'apparition de l'infection au VIH, les patients atteints pouvaient enfin être traités convenablement et avec un succès indéniable. En effet, les traitements sauvaient des vies et le nombre de décès a chuté de 80 %. Un pas historique avait été franchi dans le combat contre le VIH et on a crié victoire !

Le désenchantement

De façon inattendue, certains patients sous traitement antirétroviral ont commencé à se métamorphoser. À la fin des années 90, sont apparus les gros ventres que l'on a surnommés les « Crix bellies » (en référence aux effets du Crixivan, principal responsable de cette augmentation ventrale.) Quelques années plus tard, nous avons constaté un nouveau stigma pour les personnes vivant avec le VIH : la lipodystrophie. En effet, un nombre croissant de personnes séropositives sous traitement antirétroviral se sont retrouvées avec un corps déformé : jambes amaigries, veines apparentes, fesses inexistantes et « bosse de bison ». Leur visage était devenu gravement émacié. Plusieurs d'entre nous ne se reconnaissaient plus. C'est ce « nouveau visage du sida » qui nous a d'abord préoccupés puis accablés

car il entraîne la stigmatisation et la discrimination. Avec le temps, nous sommes devenus peu à peu des « mutants », affichant le VIH sur notre visage.

Une prise de conscience difficile

Le réseau de la santé et les organismes communautaires ont pris du temps à réagir à ce nouveau phénomène. Il est clair que le syndrome de lipodystrophie est complexe et que le sujet était délicat à aborder. Les médecins craignaient l'abandon des traitements, alors que le silence devenait trop lourd à supporter pour les patients. Nous voulions vraiment savoir ce qui se passait. Ce qui pouvait sembler anecdotique devenait un phénomène généralisé qui frappait un nombre toujours plus grand de femmes, d'hommes et d'enfants séropositifs.

La réponse des patients séropositifs : briser le silence

Le Comité LIPO-ACTION! a été fondé le 16 octobre 2003 à Montréal, suite à la convocation publique d'une réunion du milieu communautaire afin de trouver des solutions à l'impact dévastateur de la lipodystrophie chez les personnes séropositives sous traitement anti-VIH. Il regroupe des patients atteints du syndrome de la lipodystrophie, leurs amis, leurs conjoints – tout un monde affecté par cette détresse.

Un appui formel des personnes vivant avec le VIH du Québec

Fin novembre 2004, le premier Forum des personnes vivant avec le VIH du Québec a endossé l'ensemble des actions et des revendications de LIPO-ACTION! pour présenter ce plaidoyer. Depuis lors, des efforts immenses ont été faits pour que le système de santé et les cliniciens s'intéressent davantage à cette condition en vue d'obtenir un suivi et des soins appropriés.

Demande du Ministre de la Santé pour une étude approfondie et rationnelle

Au lendemain de la Journée mondiale du sida, le 2 décembre 2004, le Ministre de la Santé, M. Philippe Couillard, a déclaré à l'Assemblée nationale que cette question devrait être « analysée de façon très approfondie » et « rationnelle » avant que puisse être considéré le remboursement des traitements réparateurs rendus nécessaires à cause de l'impact de la lipodystrophie qui frappe les personnes vivant avec le VIH sous traitement antirétroviral. (Source : *Le Journal de Montréal*, 2 décembre 2004 p.33, *La Presse*, 2 décembre 2004 p.A-17.)

Le Comité LIPO-ACTION! a donc décidé de présenter une étude approfondie sur le sujet de la lipodystrophie qui répondrait aux critères de rationalité de la recherche scientifique et de l'équité en matière de réparation des séquelles des traitements anti-VIH et de la maladie.

Un espoir de solidarité sociale pour la prévention et la réparation de la lipodystrophie

Nous gardons espoir de retrouver notre dignité humaine. Aujourd'hui, en 2005, nous en sommes encore là : atteints dans notre intégrité physique, meurtris par la vie, certains sont ostracisés. Or, nous sommes confiants que le gouvernement du Québec reconnaîtra l'urgence de pallier à l'impact désastreux de la lipodystrophie pour les patients séropositifs. Afin de faciliter la prise en charge adéquate des personnes affectées, et considérant la reconnaissance de la contribution des personnes séropositives à la vie active de notre société, nous réclamons des mesures concrètes de prévention et de traitement pour la lipodystrophie. C'est pourquoi nous vous présentons maintenant notre demande au nom des personnes vivant avec le VIH du Québec.

Les membres du sous-comité de rédaction du mémoire
« Prévenir et traiter la lipodystrophie au Québec en 2005 »
Comité LIPO-ACTION !

Claire Desjardins
Suzanne Desbiens
Michael Hendricks
Marc Leclerc
Dominic Lévesque
Laurette Lévy
Martin Mailloux
José Sousa

2. Définition et description du syndrome de la lipodystrophie

Pour les fins de la présente demande, nous aborderons spécifiquement les questions relatives aux changements morphologiques associés à la lipodystrophie (la lipoaccumulation, la lipoatrophie et le syndrome mixte). Il faut dire que souvent la définition de la lipodystrophie peut inclure « des complications métaboliques » (diabète, cholestérol, etc.) mais nous ne traiterons que des aspects les plus stigmatisants pour les patients; les changements physiques caractéristiques qui permettent d'identifier facilement un porteur du VIH par simple observation et qui a un effet dévastateur sur la vie de cette personne.

2.1 Le syndrome de lipodystrophie

La lipodystrophie est un syndrome complexe affectant les personnes vivant avec le VIH sous traitement antirétroviral. C'est une condition ayant de graves conséquences pour la santé, l'intégrité physique et la qualité de vie. Il se caractérise par différents troubles métaboliques et par des déformations corporelles visibles et mesurables.

« La lipodystrophie regroupe plusieurs manifestations qui se caractérisent par une distribution corporelle anormale de la masse grasseuse. 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). »

« Le Syndrome de la lipodystrophie : guide pour les professionnels de la santé », ministère de la Santé et Services sociaux, Gouvernement du Québec, écrit par le Comité consultatif sur la prise en charge clinique des personnes vivant avec le VIH, sous la direction du Dr Jean-Guy Baril, 2005.

2.2 Les symptômes visibles et mesurables de la lipodystrophie

La lipoatrophie (perte de graisses)

- au niveau du visage : ce qui donne l'aspect d'avoir (beaucoup) maigri ou d'avoir les joues et les tempes (très) creuses ;
- sur les jambes et les bras : ce qui rend les veines (beaucoup) plus visibles ;
- sur les fesses : ce qui peut rendre inconfortable la position assise (et causé de la douleur)

La lipoaccumulation (dépôt de graisses)

- dans le ventre (gras viscéral et non sous-cutané) et les seins chez les hommes et les femmes : l'effet principal de l'accumulation des graisses dans le ventre est une augmentation du tour de taille, ce qui peut altérer l'apparence physique (causer de l'inconfort et changer dramatiquement la posture du corps) Dans les cas graves, les organes internes peuvent également se compresser, ce qui rend difficiles les fonctions normales comme respirer et manger ;
- au niveau du cou : la « bosse de bison » est le terme utilisé pour désigner l'accumulation de graisses dans le dos, entre les épaules. (...) Dans certains cas, du gras peut aussi s'accumuler sous le menton (dans les cas graves. Cela peut rendre difficiles les fonctions normales comme respirer et manger) ;
- sous la peau : de petites bosses de graisse, appelées lipomes, sont parfois constatées. En général, ces bosses ne donnent pas de symptômes. (Lorsqu'apparentes, elles son disgracieuses.) Elles peuvent à l'occasion être douloureuses.

Le syndrome mixte (perte et accumulation de graisses)

- Certaines personnes peuvent présenter à la fois une perte et une accumulation de graisses à différents endroits du corps.

« *La lipodystrophie : informations pour les personnes vivant avec le VIH* », Santé et Services sociaux, Québec, écrit par le Comité consultatif sur la prise en charge clinique des personnes vivant avec le VIH, sous la rédaction de Dr Jean-Guy Baril, 2004.

3. Requêtes des PVVIH du Québec concernant la lipodystrophie

Au Québec, depuis 1996, les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) ont expérimenté l'efficacité des traitements antirétroviraux (ARV) pour combattre le VIH. Cela a permis en outre de prolonger considérablement l'espérance de vie et d'améliorer la condition de santé des PVVIH. Certes, la nécessité des traitements ARV ne fait plus aucun doute. Par contre, ces quelques années de traitement ont tout de même laissé des traces stigmatisantes sur nombre de PVVIH qui ont dû apprendre à leurs dépens que les effets indésirables peuvent avoir un impact dévastateur avec le temps. En effet, les conséquences inattendues de la lipodystrophie constituent maintenant une grande source de détresse pour les PVVIH et spécialement pour celles qui ont subi des dommages physiques, moraux ou sociaux. Par le passé, peu d'études ont traité de ces questions, mais dernièrement, plusieurs recherches ont validé cette triste réalité. Dans la section 4.4 de ce document, nous discutons justement de celles-ci et notamment d'une étude québécoise effectuée en 2004 et qui témoigne de la réalité vécue par les femmes et les hommes séropositifs du Québec affectés par la lipodystrophie. Les résultats de cette étude fournissent les éléments nécessaires pour comprendre les graves conséquences de ce syndrome en plus de démontrer la pertinence de nos requêtes pour fournir des solutions concrètes et efficaces à cette condition préoccupante.

Suivant la volonté exprimée à l'Assemblée nationale par M. Philippe Couillard, Ministre de la Santé, à l'occasion de la Journée mondiale du sida de 2004, nous désirons maintenant présenter au Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec « *une analyse approfondie et rationnelle* » concernant la prévention et le traitement de la lipodystrophie au Québec. Après un recensement de la littérature scientifique publiée dernièrement et les rapports des conférences internationales de 2004 et 2005, LIPO-ACTION! a formulé la présente demande au nom des PVVIH du Québec.

Suite au premier Forum des PVVIH du Québec en novembre 2004, aux consultations régulières auprès des organismes communautaires, le Comité LIPO-ACTION!, en collaboration avec de nombreuses personnes vivant avec le VIH de partout au Québec, a pu identifier trois besoins essentiels et urgents concernant les changements morphologiques reliés aux traitements antirétroviraux et au VIH. Nos trois requêtes sont les suivantes:

1. La mise en place d'un programme systématique de prévention et de diagnostic de la lipoatrophie et de la lipoaccumulation ;

2. L'accès aux interventions réparatrices pour certaines manifestations morphologiques de la lipoaccumulation (en particulier, la « bosse de bison ») associées aux traitements antirétroviraux ;
3. L'accès aux interventions réparatrices pour la lipoatrophie faciale associée aux traitements antirétroviraux.

3.1 Mise en place d'un programme systématique de prévention et de diagnostic de la lipoatrophie et de la lipoaccumulation

3.1.1 Prévention

Voici un extrait du programme d'éducation continue du Clinical Care Options HIV, "*Metabolic Complications and Lipodystrophy, coverage of the 12th Conference on Retroviruses (CROI)*", publié le 1er avril 2005 dans lequel trois sommités de la pratique clinique du VIH, traitent de la prévention de la lipoatrophie, suite aux études présentées à CROI cette année :

Dr William G. Powderley, MD, Professor of Medicine and Therapeutics, University College Dublin, Ireland:

"All in all, the piece of data that will have the greatest impact on my clinical practice is the finding that fat loss continues to progress if you remain on a thymidine analogue. I think all patients should be made aware of that fact. Even if we cannot achieve obvious measurable changes immediately, we may be able to prevent further fat loss, and switching (treatment) is the only effective medical intervention we have at present."

"Sufficient data have now been reported to support that primary prevention of lipoatrophy is possible by avoidance of thymidine analogue NRTIs."

Dr Peter Reiss, Associate Professor of Medicine, Deputy Director, National AIDS Therapy Evaluation Center, University of Amsterdam:

"Primarily, what all of these studies are telling us is that we now have regimes that may prevent lipoatrophy, and overall, I think that prevention is clearly better than cure."

Dr Donald Kotler, MD, Professor of Medicine, Columbia College of Physicians and Surgeons, New York:

"We should not only be considering the cardiovascular risk involved with fat changes but also our patients' concerns regarding their physical appearance."

"There are basically three approaches to managing lipoatrophy: avoid, switch or treat. I think we would all agree that avoidance is best, switching is second best, and treatment (ex: using insulin-sensitizing agents) is still a murky issue."

Dans les sections 4.2 4.5 et 4.6, nous présentons les résultats de la recherche sur les moyens connus à ce jour pour prévenir la lipoatrophie et la lipoaccumulation. Pour la lipoatrophie, si l'étiologie du syndrome n'est pas encore reconnue, la cause associée est connue. Le moyen le plus simple et direct d'éviter ce problème chez la majorité des patients est de changer d'antirétroviraux lors de l'apparition du syndrome (de changer les analogues de thymidine, comme le d4t ou l'AZT, pour d'autres nucléosides ou un nucléotide). Pour la lipoaccumulation, ni l'étiologie ni la cause associée n'est encore aussi bien déterminée. Par conséquent, une approche plutôt individuelle, cas par cas, est requise.

Les membres du Comité LIPO-ACTION! demandent au Ministère de mettre en place un programme d'éducation pour les cliniciens qui traitent le VIH afin qu'ils n'agissent plus comme nous l'avons expérimenté par le passé ; et de fournir de l'information pertinente sur les changements morphologiques causés par la lipodystrophie aux PVVIH afin d'agir pour prévenir le syndrome avant qu'il ne devienne hors de contrôle et avant que les patients ne se retrouvent avec des conditions très sévères.

3.1.2 Diagnostic

Ces dernières années, de nombreuses personnes vivant avec des déformations corporelles sévères reliées à la lipodystrophie ont rapporté que leurs médecins-cliniciens ont refusé de prendre au sérieux leurs conditions stigmatisantes, parfois handicapantes et douloureuses physiquement et moralement. Face à nos visages défigurés et creusés affichant le VIH, nos membres squelettiques et nos bosses de bison à la Quasimodo, nos médecins nous ont dit qu'il n'y avait aucun moyen de diagnostiquer ces changements morphologiques. On nous a dit que les seules techniques pour évaluer la perte ou l'augmentation de gras qui sont les marqueurs de la lipodystrophie corporelle sont utilisées seulement dans un contexte de recherche. Pourtant, ces techniques sont disponibles chez n'importe quel diététiste et dans la plupart des hôpitaux du Québec.

En conséquence, nous demandons que les standards de soins cliniques pour toutes les PVVIH du Québec incluent l'accès aux moyens de diagnostiquer la lipodystrophie en évaluant les changements corporels causés par la lipoatrophie et la lipoaccumulation :

- Les mesures anthropométriques comme les mesures des plis cutanés, l'analyse de la bioimpédance électronique, etc. ;
- Les moyens radiologiques comme le scan DEXA (dual-energy X-ray absorptiometry), l'échographie, la tomodensitométrie, et la résonance magnétique.

3.2 L'accès aux interventions réparatrices pour la lipoatrophie faciale causée par les traitements antirétroviraux.

Pour les PVVIH affectées par la lipoatrophie, nous demandons :

- a. L'inclusion des techniques réparatrices pour la lipoatrophie dans la nomenclature générale des actes professionnels permettant la prise en charge par le Régime d'assurance-maladie du Québec, assorti d'un remboursement pour un tel acte, afin que tous les patients qui en ont besoin y aient accès ;
- b. L'inclusion de deux produits de remplissage injectables : le Sculptra (New-Fill) et le Bio-Alcamid sur la liste des médicaments/produits couverts par la RAMQ, dès qu'ils seront homologués au Canada ;
- c. L'émission de directives concernant des standards de soins pour le VIH qui incluent des indications pour la surveillance du développement de la lipoatrophie et qui informent les médecins-cliniciens de la provenance de cette condition afin d'envisager un changement de médication en vue d'en freiner la progression. Par exemple, le retrait des analogues de la thymidine du régime thérapeutique et leur remplacement par un ARV moins toxique (changer le d4T ou l'AZT pour l'ABC ou le TDF) quand c'est possible ;
- d. Le transfert du TDF (Viréad, tenofovir) de la liste de médicaments d'exception à la liste régulière de médicaments antirétroviraux, afin d'assurer le choix d'un régime antirétroviral préventif de la lipoatrophie faciale. Cela représentant un net avantage thérapeutique pour le patient.

3.3 Accès aux interventions réparatrices pour certaines manifestations morphologiques de la lipoaccumulation (et en particulier la « bosse de bison ») causée par les traitements antirétroviraux

Pour les PVVIH affectées par la lipoaccumulation, nous demandons :

- a. L'inclusion des techniques réparatrices pour la « bosse de bison » dans la nomenclature générale des actes professionnels permettant la prise en charge par le Régime d'assurance-maladie du Québec, assorti d'un remboursement pour un tel acte pour que tous les patients qui en ont besoin puissent vraiment y avoir accès ;
- b. L'émission de directives concernant des standards de soins pour le VIH qui incluent des indications pour la surveillance du développement de la lipoaccumulation et l'usage des pistes de solutions connues. Par exemple : en présence de lipoaccumulation centrale (dépôt de gras dans la cavité abdominale) chez une personne suivant un régime incluant l'indinavir (Crixivan), changer l'inhibiteur de la protéase pour un autre médicament moins toxique ;
- c. Le soutien financier de l'état québécois pour encourager un accès élargi à la recherche de pointe sur le peptide TH9057 de Theratechnologies, une compagnie montréalaise, et son utilisation lors d'essais cliniques, accessibles au plus grand nombre possible de patients atteints, désireux d'y participer.

4. Sommaire de la recherche sur la prévention et la réparation des changements morphologiques de la lipoatrophie et de la lipoaccumulation

4.1 Étiologie des changements morphologiques de la lipodystrophie

Le syndrome de la lipodystrophie occasionne des anomalies dans la répartition des graisses. Ce syndrome recoupe deux phénomènes principaux : la lipoatrophie (perte de gras sous-cutané affectant le visage, les membres, les fesses) et la lipoaccumulation (dépôt de gras au ventre, au dos, au cou, aux seins et la formation de lipomes). Avec le temps, il occasionne des changements morphologiques visibles et mesurables constituant une menace à l'intégrité physique, la santé et la qualité de vie des personnes affectées.

Il est maintenant admis que ces anomalies corporelles sont étroitement associés à la prise des traitements antirétroviraux (ARV). Dans certaines études, plus de 50 % des patients sous traitement ARV sont affectés par la lipodystrophie, soit par un gain, soit par une perte de gras ou les deux (syndrome mixte). On retrouve fréquemment ces deux phénomènes chez un même individu mais ils sont modulés par des antirétroviraux différents. La condition de lipodystrophie est particulièrement aggravée pour les patients plus âgés et ceux qui sont sous traitement ARV depuis plus longtemps. Le virus du VIH, l'hérédité et les facteurs environnementaux jouent également un rôle dans l'apparition du syndrome. Le terme généralement utilisé pour ces phénomènes est la « lipodystrophie », mais les causes sont encore mal comprises et apparemment différentes pour chacun d'entre eux.

Pendant que le débat continue parmi les chercheurs sur les causes de ces deux conditions, il émerge un fort consensus parmi les patients et certains cliniciens à propos de la lipodystrophie. Nous constatons un nombre croissant de personnes séropositives qui en sont affectées et dont les conditions de plus en plus sévères occasionnent de graves conséquences pour la santé, l'intégrité physique et la qualité de vie. Pour les médecins-cliniciens, bien que les traitements ARV aient réussi à contrôler l'infection du VIH, la survenue de la lipodystrophie chez le patient est frustrante et menaçante car elle peut notamment entraîner un échec thérapeutique. En effet, plusieurs patients en détresse ont pris le risque d'arrêter leurs traitements ARV suite à l'apparition des premiers signes du syndrome. Pour les patients affectés par la lipodystrophie, cela constitue une grande source d'inquiétude, de désespoir et de dépression.

Depuis 2000, plusieurs études scientifiques ont été publiées au sujet des approches pour prévenir les deux formes de lipodystrophie. Dans une des premières études publiée dans le *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, on présente la pathogénie de la lipodystrophie. Cette recherche avait déjà trouvé une association significative entre la lipoaccumulation et l'utilisation des inhibiteurs de protéase et entre la lipoatrophie et l'utilisation des analogues de la thymidine comme l'AZT et le d4t.

Voir : Bogner *et al*, "*Stavudine Versus Zidovudine and the Development of Lipodystrophy*", *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 27, no.3, juillet 2001.

La recherche scientifique sur les associations entre les traitements ARV et les deux formes de lipodystrophie avance à grands pas. Mais jusqu'à maintenant, elle n'explique pas encore les mécanismes qui peuvent causer la lipodystrophie chez certains patients et non chez d'autres. Par contre, la manière de prévenir la lipoatrophie est devenue plus évidente.

Dernièrement, les membres du Comité Lipo-ACTION! ont lu avec grand intérêt une entrevue avec le Dr David Nolan, clinicien et chercheur de réputation mondiale, qui a fait le point à propos des différentes pathologies des tissus adipeux associées aux traitements antirétroviraux et à la toxicité mitochondriale.

“One is the potential impact of nucleoside thymidine analog like d4t (Zerit, Stavudine) and AZT (Zidovudine) on subcutaneous (under the skin) fat wasting. Studies in which patients were switched from these drugs to abacavir (Ziagen) or tenofovir (Viread) have produced encouraging results in reversing lipoatrophy, even if at a slow rate.”

Voir: Vergel, N. "*Face to face with lipoatrophy, an interview with David Nolan*", *GMHC Treatment Issues*, Newsletter of Current Issues in HIV/AIDS, March / April 2005, vol. 18, no.3/4.

(Voir ce texte en Annexe 6.6)

Les congrès internationaux sur le traitement du VIH et les revues scientifiques spécialisées présentent un grand nombre d'études sur le changement de régime thérapeutique (« switch studies ») comme approche pour prévenir ou stabiliser la lipoatrophie causée par les analogues de la thymidine. Pour en citer quelques unes :

Brève chronologie des recherches scientifiques sur les changements de régime thérapeutique

2002

Carr, A, Workman C, Smith DE, "Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with HIV lipodystrophy: a randomized trial (the **MITOX** study)", Journal of the American Medical Association, 2002; 288: 207-215

2003

John, M, McKinnon, EJ, James, IR *et al*, "Randomized, controlled, 48-week study of switching stavudine and/or protease inhibitors to combivir/abacavir to prevent or reverse lipodystrophy in HIV-infected patients", Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome, 2003 May 1;33 (1).

2004

McComsey, GA, Ward, DJ, Hesselthaler, SM *et al*, "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, 2004 Jan 15;38(2).

Shlay, JC, Visnegarwal F, Bartsch G, *et al*, "Body composition and metabolic changes in antiretroviral-naïve patients randomized to didanosine and stavudine (ddI + d4t) vs abacavir and lamivudine (ABC + 3TC)", Programme et abstracts de XV Conférence internationale sur le sida, July, 2004, abs. ThOrB1360

2005

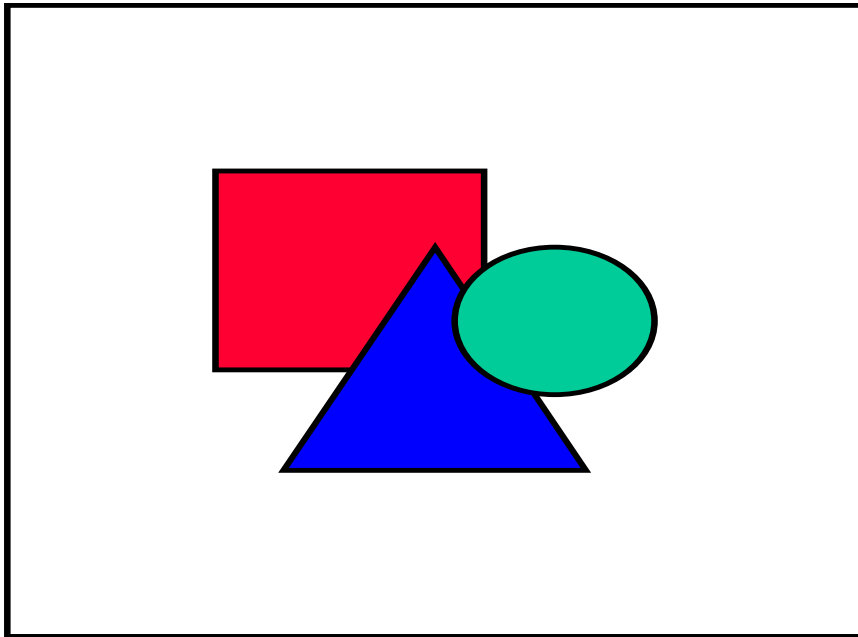
McComsey, GA, Paulsen, D, Loneran, J, *et al*, "Improvements in lipodystrophy, mitochondrial DNA levels and fat apoptosis after replacing stavudine with abacavir or zidovudine", AIDS, vol. 19(1), 3 janvier 2005.

Moyle, G, Sabin, C, Cartledge, J *et al*, "A 48-week, randomized, open-label comparative study of tenofovir DF vs abacavir as substitutes for a thymidine analog in persons with lipodystrophy and sustained virological suppression on HAART", Programme et abstracts de la 12^e Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes (CROI), 22-25 février 2005, Abstract 44LB.

"Switching to a thymidine analogue-sparing or a nucleoside-sparing regimen improves lipodystrophy: 24-week results of a prospective, randomized clinical trial: AFCTG A5110", Programme et abstracts de la 12^e Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes (CROI), 22-25 février 2005, Abstract 45.

"Switch to protease inhibitor-containing/nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing regimen increases appendicular fat and serum lipid levels without affecting glucose metabolism or bone mineral density: the results of a prospective randomized trial, ACTG 5125S". Programme et résumés de la 12^e Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes (CROI), 22-25 février 2005, Abstract 40.

Parmi ces études, aucune n'a établi hors de tout doute l'utilité de changer un inhibiteur de la protéase pour un autre afin de freiner la lipoaccumulation. Mais, en clinique, on avait observé le gain de gras viscéral avec l'utilisation de Crixivan (indinavir). Par contre, le changement d'un analogue de thymidine (d4t) pour un autre inhibiteur nucléosidique ou nucléotidique (comme abacavir ou tenofovir) semble associé à un modeste regain de gras périphérique. Plus important est l'abandon de l'utilisation du d4t qui arrête la progression du syndrome de la lipodystrophie. Voici un graphique tiré du suivi de l'étude **MITOX** où l'on a changé le d4t ou l'AZT pour l'abacavir :



Martin, A *et al* (for the Mitochondrial Toxicity (MITOX) Study Group), "*Reversibility of lipoatrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir, the MITOX Extension Study*", *AIDS*, 18(7): 1029-1036, April 30, 2004.

4.2 Lignes directrices internationales sur l'utilisation de certains traitements associés à la lipodystrophie

Suite aux présentations scientifiques sur la lipodystrophie et les recommandations sur les changements de thérapie antirétrovirale pour renverser la progression du syndrome ou le prévenir, la France, les États-Unis et le Royaume-Uni ont révisé leurs lignes directrices en matière de traitements.

En France:

"Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH: recommandations du groupe d'experts" (direction: Professeur J-F Delfraissy), Rapport (juin) 2004.

Chapitre 9: Complications des traitements antirétroviraux, Anomalies de répartition des graisses, Prise en charge des patients, Lipo-atrophie, page 134:

"Lipo-atrophie. Elle est plus volontiers associée aux inhibiteurs nucléosidiques (dérivés de la thymidine) et en particulier à la d4t. Seule la substitution de la d4t par l'abacavir a permis d'observer, dans une étude comparative (étude MITOX), une amélioration significative des lipodystrophies périphériques évaluées par DEXA, mais sans bénéfice réel perçu par les patients après deux ans de suivi. Une autre étude comparant le ténofovir à la d4t, associé à 3TC et éfavirenz chez des patients naïfs a montré une fréquence inférieure de survenue d'une lipodystrophie évaluée cliniquement (1 p. 100 versus 12 pp. 100 à 48 semaines), et un gain significatif de masse adipeuse évaluée par DEXA au niveau des membres dans le bras ténofovir (+3 kg versus + 0,5).

De la même manière, la comparaison de la FTC à la d4t a montré une augmentation significative du poids, du BMI ainsi qu'une stabilité du rapport taille sur hanche dans le bras FTC alors qu'il était augmenté significativement dans le bras d4t.

Ces données justifient de tenter de substituer la d4t au profit de l'abacavir et peut-être du ténofovir ou de la FTC en cas de lipo-atrophie, si l'efficacité virologique ne s'en trouve pas compromise."

(voir Annexe 6.2)

Aux États-Unis

"Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-infected Adults and Adolescents" (by a Panel on Clinical Practices under the leadership of John G. Bartlett and H. Clifford Lane), April 7, 2005 :

Table 16c. Adverse Effects Compromising Quality of Life and/or With Potential Impact on Medication Adherence

Adverse effects: Fat maldistribution

Causative ARVs: PIs, d4t

Onset: gradual - months after initiation of therapy

Symptomes:

- Lipoatrophy - peripheral fat loss manifested as facial thinning, thinning of extremities and buttocks (d4t)
- Increase in abdominal girth, breast size, and dosocervical fat pad (buffalo hump)

Estimated

frequency: High - exact frequency uncertain; increase with duration on offending agents

Management:

- Switching to other agents may slow or halt progression, however may not reverse effects
- Injectable poly-L-lactic acid for treatment of facial lipoatrophy

(voir Annexe 6.3)

Au Royaume-Uni

La section 12 des nouvelles lignes directrices du Royaume-Uni, *HIV Treatment Guidelines Update 2005* (mai 2005) contient des informations pertinentes sur la lipodystrophie :

« Lipodystrophy (12.1)

Lipodystrophyn (LPD) has a two-fold clinical significance. There are the stigmata of body shape changes, which may not cause physical morbidity, but can be psychologically and socially debilitating. This may lead patients to delay initiation of therapy, to stop therapy, or may promote poor adherence. Also, there are the metabolic changes, which do not usually affect the patient in the short-term, but add to the long-term risk of morbidity and mortality.

Aetiology (12.1.1)

Understanding the aetiology of LPD is important but remains speculative. Evidence from cross sectional surveys point to an interaction between HIV disease and/or immune recovery and antiretroviral medication, with PIs and nucleoside analogues being implicated. Evidence to date suggests these hypothesis to be, at best, incomplete. . . . The highest cumulative prevalence of morphologic

abnormalities in these studies appear to be in persons receiving both PIs and nucleoside analogues together, relative to dual or triple nucleoside or nucleoside plus non-nucleoside regimes. As D4T appears to have the highest relative risk of lipoatrophy, particularly in combination with DDI, its use should generally be restricted to individuals not suitable for alternative agents such as ABC, DDI and ZDV. The co-administration of D4T and DDI should be especially avoided. Although AZT compares favourably with D4T in terms of the extent of fat atrophy, nonetheless it is also closely associated with lipoatrophy. Hence, until the situation becomes clearer, the increased likelihood of lipoatrophy mitigates against the choice of AZT as initial therapy (either alone or in Combivir). Furthermore, for those already on AZT, consideration should be given to the issue of lipoatrophy, and whether a switch might be indicated. Clearly for many patients the current efficacy and tolerability of their AZT containing combination will weigh towards its continued use. There will be patients, however, for whom the possibility of lipoatrophy causes sufficient anxiety such that they will elect to switch after the issues are discussed with them. »

« Management of Lipodystrophy (12.1.3)

A structured approach needs to be adopted by those looking after patients with HIV . . . It is important that all patients are made aware of the potential manifestations of lipodystrophy, especially in terms of body shape changes. »

« Individuals switching therapy must consider that they may risk their long-term HIV management in exchange for an uncertain outcome with regard to their lipodystrophy. Specifically benefits in terms of clinically evident lipoatrophy have not been consistently observed in trials and, anecdotally, do not appear evident with even prolonged (greater than 6 months) treatment interruption. The majority of switch studies that have reported data have focused on switching away from PIs. As mentioned, whilst metabolic benefits are achieved by switching away from PIs to NNRTIs or ABC in many patients, morphological benefits are more limited or absent. Switching away from D4T and possibly ZDV to ABC, tenofovir or a PI NNRTI regimen is associated with some gain in fat detectable by DEXA scanning over 24-48 weeks. It is not known if this recovery of fat is complete and durable. Improvements in metabolic parameters with this switch are not impressive. »

« Switching away from PI-based regimens may be most beneficial with regards to metabolic parameters but is not effective at managing peripheral lipoatrophy. Switching away from thymidine analogues, especially d4T but probably also AZT, to ABC or tenofovir appears the only successful approach in this regard. »

(Voir Annexe 6.4)

4.3 Prévalence des changements morphologiques de la lipodystrophie chez les personnes sous traitement antirétroviral

N.B.: Il faut rappeler qu'il y a toujours des PVVIH sous traitement antirétroviral qui ne semblent pas éprouver les symptômes de la lipoatrophie ou de la lipoaccumulation. Les études d'Andrew Carr en Australie indiquent, au moins pour la lipoatrophie, qu'il y a possiblement un facteur génétique mis en cause dans l'étiologie.

Étant donné l'absence de consensus parmi les chercheurs pour définir exactement les deux formes de lipodystrophie entraînant des changements morphologiques, il demeure difficile d'estimer avec précision le nombre de patients traités aux antirétroviraux ayant développé la lipoatrophie ou la lipoaccumulation ou les deux. Dans l'étude de Bogner et al citée précédemment, on parle d'une prévalence de lipodystrophie de 48.7 %, avec 33.9 % montrant des signes de lipoatrophie et 28.7 % des signes de lipoaccumulation (donc 13.9 % ayant un syndrome "mixte"). Dans les publications spécialisées, le chiffre de 50 % est souvent mentionné comme représentatif de la population concernée. Chez les femmes, les symptômes observables de la lipoaccumulation et du syndrome mixte semblent plus prédominants que chez les hommes. Chez les hommes, la prévalence de la lipoatrophie est plus élevée.

Une rare étude sur les enfants séropositifs démontre une prévalence de la lipodystrophie de 26 % (124 sur 477). Parmi le groupe affecté par la lipodystrophie, la proportion pour chaque manifestation du syndrome était très ressemblant à la prévalence chez les adultes : 37 % (n = 46) se présentait avec une combinaison de lipoaccumulation et de lipoatrophie (le syndrome "mixte"), 29 % (n = 36) avec la lipoatrophie et 34 % (n = 42) avec la lipoaccumulation.

European Paediatric Lipodystrophy Group, 'Antiretroviral therapy, fat redistribution and hyperlipidaemia in HIV-infected children in Europe', AIDS 18: 1443-1451, 2004

Les recommandations du groupe d'experts français en décrivent la prévalence :

"... les principales études transversales révèlent une prévalence variant de 30 à 62 p. 100 pour la présence d'au moins une manifestation de lipodystrophie, de 22 à 38 p. 100 pour la prévalence d'au moins un signe de lipo-atrophie et de 18 à 45 p. 100 pour la prévalence de l'hypertrophie tronculaire. Cette dernière serait plus importante chez les femmes." (Annexe 6.2, page 132)

Au sujet de la prévalence, les lignes directrices britanniques soulignent que :
"The estimated prevalence of HIV-associated LPD depends both on the extent of investigation & examination, and also the patient population concerned, particularly in relation to age and antiretroviral use. This is reflected by reported prevalences between 11 and 83% in cross-sectional studies."

(Voir section 12.1 dans l'Annexe 6.4)

À la lumière de ces sources et pour les fins de ce mémoire, nous proposons donc une estimation de la prévalence de la lipodystrophie de 50 % pour la population séropositive sous traitement antirétroviral au Québec (donc approximativement 3 500 personnes affectées). Mais il faut noter que la prévalence de la lipoatrophie discrète ou de la lipoaccumulation seule représente plutôt entre 20 % et 40 % pour chaque condition. Évidemment, certaines personnes présentent des manifestations des deux conditions (le syndrome mixte).

4.4 Impact de la lipoatrophie et de la lipoaccumulation sur la qualité de vie des personnes vivant avec le VIH sous traitement antirétroviral

Depuis que le taux de mortalité de l'infection au VIH a chuté de 80 % suite à l'introduction des traitements antirétroviraux, l'infection au VIH est maintenant considérée comme « une maladie chronique ». Mais pour les personnes séropositives sous traitement et pour celles qui travaillent auprès de celles-ci, la question de la qualité de vie devient maintenant un enjeu majeur à considérer dans la décision d'initier une thérapie antirétrovirale et de maintenir l'adhésion au traitement. Mais, encore trop peu de recherches ont été faites pour mesurer la qualité de vie des PVVIH sous traitement. Dans une étude espagnole publiée dans le journal *Clinical Infectious Diseases* en avril 2004, les auteurs écrivent :

"Few instruments specifically measure QoL (quality of life) in HIV-1 infected patients, and none are specific for lipodystrophy (LD) in such patients. HAART can produce side effects that may impair QoL and threaten compliance; in spite of this, less than 3% of drug trial publications incorporate measurement of QoL as an outcome variable. Instruments that assess body image should be developed to measure QoL in HIV-1 infected patients, and more attention should be paid to specific dimensions of QoL in the management of HIV-infected patients."

Jordi, Blanch *et al*, "Factors Associated with Severe Impact of Lipodystrophy on the Quality of Life of Patients Infected with HIV-1", *Clinical Infectious Diseases*, April 2004; 38:1469-1475.

Cette incapacité à identifier clairement les besoins des PVVIH sous traitement et à décrire l'impact des différentes formes de lipodystrophie est toujours présente aujourd'hui. Une grande partie du problème réside dans l'absence d'une définition claire de la lipodystrophie et des moyens de décrire objectivement son impact physique, même si les changements corporels sont observables et mesurables. Par ailleurs, il est toujours possible d'évaluer le niveau de détresse humaine vécue par les PVVIH affectées par la lipodystrophie. Certaines recherches récentes ont traité de cette question.

Dans l'édition du 1er avril 2005 du *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, les auteurs d'une étude française sur l'utilisation de New-Fill écrivent :

"Issues such as self-esteem, sexuality, daily performance, and social life might be interesting to address in future studies. . . . There is a critical need for an accurate definition and assessment of lipoatrophy, using validated objective tools. Until then, the patient self-perception of lipoatrophy may represent one of the most appropriate criteria."

Lafaurie, Matthiu. *et al*, "Treatment of Facial Lipoatrophy With Intradermal Injections of Polylactic Acid in HIV-Infected Patients", JAIDS, 1 April 2005.

Durant l'été 2003, le secteur Info-Traitements du CPA VIH (Comité des personnes atteintes du VIH du Québec) a été inondé de demandes d'aide provenant de PVVIH affectées par la lipodystrophie associée à la prise d'antirétroviraux. L'ampleur de la détresse de ces personnes était telle, que le secteur Info-Traitements a commandé une étude pour mieux connaître l'impact psychosocial de cette condition. Précisons qu'aucune étude n'était disponible à cette époque pour mesurer l'impact de lipodystrophie.

Yves Jalbert, le chercheur choisi par le secteur Info-Traitements, a conçu un sondage de 75 questions basées sur les préoccupations majeures identifiées par les PVVIH lors des pré-entrevues. Par la suite, 186 PVVIH affectées par la lipodystrophie associée aux ARV ont répondu. Cette étude a été présentée à la 14^e Conférence annuelle canadienne sur la recherche contre le VIH et le sida (CAHR) à Vancouver, en mai 2005.

(Poster) Jalbert, Y., "Lipodystrophy : The New Look of AIDS ?", CAHR, May 2005, Poster 406 P

(Abstract) Jalbert, Y., "Lipodystrophy : The New Look of AIDS ?", *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, vol. 16, Supplement A, 2005, page 89A.

(Voir Annexe 6.1 pour le contenu de cette recherche)

L'étude espagnole (Jordi, Blanch *et al*, *Clinical Infectious Diseases*, April 2004; 38:1469-1475) publiée après le début de l'étude québécoise, nous donne certaines indications intéressantes. Mais, l'étude québécoise (Jalbert, 2005) fournit un portrait global beaucoup plus pertinent. Les deux recherches présentent tout de même des résultats similaires pour une cohorte comparable :

Étude :	espagnole (Jordi <i>et al</i>, 2004)	québécoise (Jalbert, 2005)
Participants :	84	186
La cause de la lipodystrophie selon le patient :		
ARV seule	46 %	31,2 %
ARV + autres facteurs		
chez l'hôte (nutrition, angoisse, âge) :	23 %	44,1 %
ARV + l'infection au VIH :	18 %	20,4 %
VIH seul	6 %	n/a
Facteurs chez l'hôte :	7 %	n/a

Zones corporelles des changements morphologiques :

Étude : espagnole (Jordi *et al*, 2004) québécoise (Jalbert, 2005)

Visage :	58 %	83 %
Seins :	20 %	32 %
Bras :	50 %	60 %
Jambes :	79 %	80 %
Fesses :	73 %	82 %
Abdomen :	60 %	68 %
Présence d'une bosse de bison :	6 %	24 %

N.B. : Tous les participants dans les deux études ont rapporté des changements morphologiques suite aux traitements ARV. Nous ne savons pas la durée des traitements aux ARV dans l'étude espagnole, mais les renseignements démographiques nous révèlent que les participants étaient sous traitement depuis plus d'un an. Dans l'étude québécoise (Jalbert, 2005), 70,4 % ont pris des ARV depuis plus de 7 ans et 47,3 % ont commencé leur traitement avant 1996.

Impact de la lipodystrophie sur la qualité de vie

Afin d'évaluer l'impact de la lipodystrophie, les chercheurs de l'étude espagnole (Jordi *et al*, 2004) ont adapté un questionnaire existant pour mesurer l'impact des problèmes dermatologiques sur la qualité de vie (Dermatology Life Quality Index). Par contre, le questionnaire de l'étude québécoise (Jalbert, 2005) a été élaboré d'après les questions initiées par les PVVIH. En général, les résultats des deux études sont comparables :

L'étude espagnole (Jordi *et al*, 2004) nous dit que les changements corporels :

- ont eu un effet sur les habitudes vestimentaires de 65 % de participants (les femmes plus que les hommes) ;
- ont provoqué un sentiment de honte pour 49 % des participants.

Cette recherche rapporte que les participants avaient des problèmes au travail, dans les activités quotidiennes, les activités sportives et sociales. Les personnes souffrant de lipoatrophie faciale ont cherché plus que les autres à résoudre ce problème ce qui laisse croire que cette condition revêt une importance prépondérante pour les personnes qui en sont affectées.

L'étude québécoise (Jalbert, 2005) comportant un plus grand échantillon de répondants et un questionnaire conçu spécifiquement pour cerner le problème de l'impact de la lipodystrophie, donne des résultats plus précis. Mais dans l'étude espagnole (Jordi *et al*, 2004), il y a des thèmes qui sont comparables :

65 % des participants avaient rapporté un impact important sur les habitudes vestimentaires dans l'étude espagnole (Jordi *et al*, 2004) pendant que, dans l'étude québécoise (Jalbert, 2005) :

- 57,6 % ont eu plus de difficulté de s'habiller "normalement" (les femmes plus que les hommes)

49 % des participants avaient exprimé un sentiment de honte dans l'étude espagnole (Jordi *et al*, 2004) pendant que, dans l'étude québécoise (Jalbert, 2005) :

- 84,9 % disent que la lipodystrophie affecte leur estime de soi
- 75,3 % disent que leur statut de séropositif est plus apparent
- 70,4 % étaient mal à l'aise de se déshabiller devant une autre personne
- 67,7 % sentaient que les autres les regardent différemment
- 55,9 % ne voulaient pas être photographiées
- 37,1 % évitent de se regarder dans le miroir
- 33,9 % disent que les gens les évitent

N.B.: La question de la honte n'était pas visée directement par l'étude québécoise (Jalbert, 2005), mais un répondant a écrit sur son questionnaire : "*Personnellement, en répondant à vos questions, j'ai réalisé comment les gens peuvent souffrir et s'isoler par peur que les autres pensent ou connaissent leur diagnostic. Encore en 2004, nous avançons dans la honte et la peur du rejet, c'est incroyable !*"

Concernant les problèmes reliés à l'emploi, l'étude québécoise (Jalbert, 2005) rapportait que :

- 22,6 % disent que la lipodystrophie a affecté leurs relations avec leurs collègues de travail ou leurs clients
- 11,8 % ont quitté leur emploi
- 5,9 % disent qu'ils ont perdu leur emploi
- 3,8 % disent qu'ils ont laissé l'école
- 80,1 % des répondants sont âgés de 36 à 55 ans, (âge de la vie active : période normale de contribution à la vie sociale et économique dans notre société), mais seulement : 30,6 % font partie de la force de travail et 37,6 % ont un revenu annuel de 10 000\$ ou moins.

Concernant les problèmes reliés aux activités sportives, l'étude québécoise (Jalbert, 2005) a rapporté que :

- 42,5 % disent qu'ils ne font plus d'activités physiques
- 22,6 % évitent d'aller au gymnase
- 21,5 % disent qu'ils ont arrêté toutes les activités physiques

Concernant les problèmes reliés aux activités sociales, l'étude québécoise (Jalbert, 2005) a rapporté que :

- 52,2 % étaient inconfortables en public
- 31,7 % ont dit qu'ils sortaient de chez eux moins souvent
- 30,1 % disent que la lipodystrophie a affecté les relations avec leurs amis (12,4 % ont arrêté de voir leurs amis)
- 21,5 % disent que leur condition a affecté les relations familiales (9,7 % ont arrêté de voir leur famille)
- 17,7 % ont dit que leur condition a affecté leur relation avec leur conjoint (5,9 % disent que leur conjoint est parti, 7,0 % avait rompu leur relation avec leur conjoint)

Concernant le besoin de chirurgie réparatrice, l'étude québécoise (Jalbert, 2005) a rapporté que :

- 40,1 % disent qu'ils ont besoin d'une chirurgie réparatrice
- 17,5 % ont eu une chirurgie réparatrice

Pour les effets cliniques, l'étude québécoise (Jalbert, 2005) a rapporté que :

- 43,3 % disent qu'ils ont eu besoin de changer leur médication (28,0 % ont demandé au médecin de changer leurs médicaments ; 18,3 % ont obtenu l'accord de leur médecin pour changer la médication)
- 15 % ont arrêté leur médication (11,8 % avec les conseils du médecin et 3,2 % sans les conseils du médecin)
- 12,9 % disent que la lipodystrophie a affecté leur relation avec leur médecin traitant (5,4 % ont changé de médecin)

Pour les effets psychologiques, l'étude québécoise (Jalbert, 2005) a rapporté que :

- 66,7 % disent qu'ils sont déprimés
- 28,5 % disent qu'ils ont des idées suicidaires
- 20,4 % sont suivies par un psychologue

L'étude québécoise (Jalbert, 2005) n'est pas seulement une recherche quantitative. Elle a aussi permis de recueillir des commentaires éloquentes et révélateurs auprès des participants sur des questions délicates reliées à la qualité de vie :

La réalité de l'impact des changements morphologiques :

"délaissé les lentilles de contact, visage déformé, impossible à embellir dans le fond, désintérêt pour l'apparence vestimentaire subséquent à la destruction faciale"

L'impact psychologique de la lipodystrophie:

"mon médecin a doublé la dose d'antidépresseurs et je suis encore déprimé"

L'impact de cette condition sur les relations humaines :

"j'ai changé de cercle d'amis"

L'effet bénéfique des techniques de chirurgie réparatrice :

"j'ai reçu des injections de New-Fill et l'impact n'est pas juste plastique et physique, mais avant tout psychologique"

L'étude québécoise sur l'impact de lipodystrophie au Québec (Jalbert, 2005) termine avec les conclusions suivantes :

"The results of this study suggest that HIV+ people with ARV-related lipodystrophy suffer greatly psychologically, economically, sexually and socially. In addition, the more a person is advanced in his/her number of years of ARV treatment for HIV, the more he/she experiences the negative impacts of lipodystrophy. Lipodystrophy, and especially facial lipoatrophy, seems to increase stigmatization for HIV+ people and they respond by being more isolated and depressed. Many HIV+ respondents who mentioned receiving New-Fill or plastic surgery said that not only their physical appearance improved but also their self-esteem and psychological well-being. Some HIV+ respondents on ARV reported on their questionnaire that facial or plastic surgery to correct lipodystrophy was not a possibility because they did not have the financial resources. That type of surgery is not covered by the Quebec medical insurance plan. Another problem experienced by some HIV+ respondents was pain caused by lipodystrophy and that problem must be explored further in a future study.

4.5 Approches pour traiter la lipoatrophie : arrêter, stabiliser, réparer

4.5.1 Introduction

Suite à la 12^e Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes (CROI), qui s'est tenu du 22 au 25 février 2005, les patients séropositifs sous traitements antirétroviraux ont maintenant deux pistes de solution pour pallier les pertes structurelles anatomiques engendrées par la lipoatrophie :

1. changer la thérapie qui a mené aux anomalies morphologiques ;
2. trouver une intervention réparatrice appropriée pour sa condition.

Deux études significatives présentées à CROI confirment les recherches effectuées sur les changements de régime thérapeutique (« switch »). Elles peuvent servir de guide aux PVVIH pour prendre une décision éclairée avec leur médecin. Les deux études démontrent qu'un changement d'un analogue de la thymidine pour une autre molécule comme le ténofovir ou l'abacavir arrête la progression de la lipoatrophie et qu'une certaine quantité de gras sous-cutané revient progressivement sans pour autant être apparent au niveau de la figure.

4.5.2 Approche pour stabiliser de la lipoatrophie

L'étude "RAVE" présente les résultats d'un changement de d4t ou d'AZT pour le TDF (tenofovir) ou l'ABC (abacavir) après 48 semaines. Dans les deux cas, il y a eu un arrêt de la progression de l'atrophie et un certain retour du gras sous-cutané après 48 semaines. En général, le TDF était mieux toléré que l'ABC.)

Moyle, G, *et al*, "A 48-week, Randomized, Open-label Comparative Study of Tenofovir DF vs Abacavir as Substitutes for a Thymidine Analog in Persons with Lipoatrophy and Sustained Virological Suppression on HAART", Program and abstracts of the 12th CROI, Abstract 44LB

Une autre étude a comparé la réduction du dosage quotidien du d4t de 40mg bid à 30mg bid avec des patients qui ont changé le d4t pour le TDF. Après six mois, le gras périphérique a augmenté légèrement pour ceux qui prenaient le TDF (plus que pour ceux qui utilisaient le dosage réduit du d4t).

Milinkovic, A, *et al*, "A randomized open study comparing the impact of reducing stavudine dose versus switching to tenofovir on mitochondrial function, metabolic parameters, and subcutaneous fat in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy containing stavudine", Program and abstracts of the 12th CROI, Abstract 857.

Ces deux études démontrent que le changement de d4t (stavudine) pour TDF (tenofovir) améliore la condition mais que les résultats ne sont pas aussi clairs pour

le changement d'AZT pour le TDF (bien que certaines recherches démontrent des résultats similaires).

Considérant les avantages pour son patient, le médecin-clinicien devrait reconnaître que même si le changement de thérapie n'augmente pas considérablement le gras périphérique, la perte de graisse s'arrêtera chez les patients qui souffrent de la lipoatrophie causée spécifiquement par les analogues de la thymidine.

Deux ans après l'étude originale MITOX, les patients qui ont changé l'AZT ou le d4t pour l'ABC ont regagné approximativement 1/3 du gras périphérique qu'ils avaient perdu pendant les années de traitement avec un analogue de la thymidine. (Dans cette étude, les PVVIH ont été en moyenne 6 ans sur une thérapie comportant de l'AZT ou du d4t. On estime qu'ils ont perdu 50 % du gras dans les jambes et les bras.)

Les résultats de l'étude MITOX présentés en 2003 démontrent que le regain de tissus adipeux était apparent pour le médecin et le patient. Par contre, il y a un plateau qui est atteint après un an d'amélioration des tissus adipeux suite au changement de thérapie, laissant ainsi les patients avec les séquelles de la lipoatrophie.

Smith,D, Martin, A, Carr, A, "*Continued recovery of subcutaneous fat wasting after switch from thymidine analogues to abacavir*", Program and abstracts of the 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, July 13-16, 2003, Paris, France, Abstract LB18.

Les résultats de MITOX, dits à « long terme » (2 ans), ont été publiés dans la revue *AIDS* en avril 2004 et ils confirment la persistance des séquelles. Les auteurs constatent que : "*In patients with moderate-to-severe lipodystrophy, significant improvements in subcutaneous fat continued over 104 weeks after switching from a thymidine analogue to ABC. **Nevertheless, the lipodystrophy syndrome was still evident, indicating additional strategies need evaluating.***"

Martin, A *et al* (for the Mitochondrial Toxicity (MITOX) Study Group), "*Reversibility of lipoatrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir, the MITOX Extension Study*", *AIDS*, 18(7): 1029-1036, April 30, 2004.

4.5.3 L'échec de l'utilisation d'agents pharmacologiques pour inverser le processus de perte de gras

Alors que certains chercheurs valident la provenance de la perte de gras associée à certains traitements ARV, plusieurs études ont été entreprises pour identifier un agent pharmacologique qui pourrait stimuler la régénération du gras sous-cutané, soit en continuant le même traitement avec un analogue de la thymidine ou lors d'un changement de régime thérapeutique. À cette fin, le rosiglitazone a été retenu, mais les résultats de ces études ont été décevants.

Enfin, même si les patients avaient changé de régime, le retour du gras sous-cutané n'est pas survenu, laissant les PVVIH avec les mêmes problèmes reliés à la perte de leur intégrité physique, à une dégradation de leur qualité de vie et une aggravation de leur état de santé.

Mallon, P, Carr, A, *et al*, "The Effect of Rosiglitazone on PPAR γ Expression in Human Adipose Tissue Is Limited by Continued Exposure to Thymidine NRTT", Program and abstracts of the 12th CROI.

4.5.4 Les interventions réparatrices : les agents de remplissage

Une fois que la progression de la perte du gras sous-cutané (lipoatrophie) est freinée par un changement pertinent de thérapie, le patient devrait pouvoir demander à un médecin de procéder à la réparation des dommages corporels stigmatisants qui subsistent.

Les différentes approches utilisées pour la reconstruction faciale

Il y a plusieurs approches possibles pour la reconstruction chirurgicale avec les produits de comblement pour la lipoatrophie faciale. La recherche clinique a déjà commencé avec au moins 4 produits ou approches. Chacun d'eux peut produire des résultats satisfaisants pour le patient et pour les chercheurs.

Pour nommer des produits qui sont souvent mentionnés, il y a l'acide poly-L-lactique (PLA, Sculptra ou New-Fill) qui est le produit le plus étudié mais il y a aussi le polyalkylimide (Bio-Alcamid) et le polyméthylméthacrylate (PMMA, Artecoll). De plus, quelques études ont été publiées sur l'auto-greffe de graisse (micro-lipoinjection). Toutes ces approches ont produit des améliorations significatives pour la plupart des patients.

Après une analyse des recherches et une longue réflexion, nous proposons deux produits pour le traitement de la lipoatrophie faciale au Québec : le New-Fill et le Bio-Alcamid. Ce choix est motivé par les arguments suivants :

1. Les deux compagnies pharmaceutiques distributrices exclusives du New-Fill (Dermik Laboratories) et du Bio-Alcamid (Pur Medical Corporation), poursuivent activement leurs démarches pour l'homologation de leurs produits auprès de Santé Canada. On prévoit donc que ces deux produits seront homologués dès l'automne 2005 et qu'ils seront bientôt disponibles au pays ;
2. Ces deux produits de remplissage injectables ont des qualités différentes :
 - New-Fill (Sculptra) est biodégradable et, même s'il n'est pas « permanent », il est très utile dans la réparation de la lipoatrophie faciale de stade 1 à 3. De plus, le résultat d'un traitement avec le New-Fill est progressif et donc le changement est plus discret pour les patients qui seraient obligés de conserver la confidentialité pour des raisons de travail, par exemple. Par contre, il n'est pas très approprié pour remplir de grands creux, comme au stade 4 de la lipoatrophie faciale ;
 - Bio-Alcamid, non-biodégradable, dit « permanent », convient très bien pour remplir de grands creux comme aux stades 3 et 4.

N.B. : Voir Annexe 6.5 pour une définition des stades 1 à 4 de la lipoatrophie faciale.

Dans les sections suivantes, nous présentons les renseignements disponibles sur ces deux produits.

New-Fill (PLA, Sculptra)

Concernant les produits de comblement, les lignes directrices françaises (Delfraissy) mentionnent que:

« De nombreux produits de comblement bioégradables ou non existent. Le principe est d'obtenir l'épaississement progressif du derme par injections intradermiques du produit qui provoquent une néocollagénose. Il est nécessaire, avec les produits biodégradables, de réaliser des injections itératives, à intervalles réguliers et variables de trois mois à un an ou plus en fonction des produits utilisés... Ces produits obéissent à la réglementation sur les dispositifs médicaux relevant d'un marquage CE (certification européenne, soit un équivalent d'AMM)...

Cette technique de comblement a l'avantage de la simplicité, autorisant la réalisation du geste au cabinet d'un praticien expérimenté. Les injections peuvent être faites sans anesthésie ou avec une anesthésie locale. En revanche, les produits n'ont pas d'indication réglementaire. Il nécessitent des injections itératives pour les produits résorbables et la tolérance à long terme est incertaine pour les produits non résorbables.

Seul le New-Fill des laboratoires Dermik a obtenu récemment une extension de marquage CE dans le traitement des lipodystrophies faciales dues aux traitements antirétroviraux. Le nombre limité de médecins pratiquant cette technique explique en partie les délais trop longs des rendez-vous. » (voir Annexe 6.2, Prise en charge thérapeutiques de personnes infectées par le VIH, août 2004, page 136).

N.B.: En France, depuis février 2005, la Sécurité sociale rembourse les frais du New-Fill ainsi que les frais de clinique associés à son utilisation.

Concernant les produits de comblement, les lignes directrices du Royaume-Uni (mises à jour en mai 2005, voir Annexe 6.4), disent que:

“In the UK, most experience has been gained with polylactic acid (Sculptra, New-Fill) which is offered by several larger HIV centres. PLA is immunologically inert causing only limited inflammatory response. It stimulates dermal fibroblasts to produce collagen leading to thicker skin, which persists despite resorption of PLA. Sunken facial areas are built up with multiple small-volume injections spaced fortnightly. There is an immediate mechanical improvement relating to volume of injection but this disappears and is followed by more durable tissue replacement. Following a course of 3-4 injections, the majority of patients have a satisfactory result with thickening of the buccal and temporal tissues, which may continue for several months following the final injection. The number of treatments required to obtain a successful correction is largely related to the severity of fat loss. Patients with severe wasting can require 6 or more rounds of injections to achieve reasonable results. There are few data on the long-term use of New-Fill or specifically on its use in women or dark-skinned men. However after 18-24 months, approximately half of the patients need a further injection. Side effects include mild to moderate pain, post-inflammatory nodules, and occasional bruising. Massage of the injected tissues in the first few days is vital to prevent palpable tissue nodules. Other biodegradable products such as hyaluronic acid and collagen produce similar effects but are less durable and repeated injections

are often needed aft 3-6 months. The low relative cost of this procedure, the recognition that is a reparative procedure to reverse treatment related toxicity and the high impact on quality of life has led to PA being provide by some health trusts. However, availability and funding for polylactic acid remain major issues for many other patients and physicians."

(Voir la section 12.1.5 de ces lignes directrices)

Le seul produit présentement homologué en Europe et aux États-Unis pour le remplissage de la perte de gras au visage associée avec les ARV (lipoatrophie) est le PLA (Sculptra ou New-Fill). Les études avec le New-Fill ont commencé à la fin des années 90 et la première publication est parue en 2000.

Voir : Amard, P. *et al*, "The effects of poly-L-lactic acid as therapy for lipoatrophy of the face", *Antiviral Therapy*, 2000;5 (Suppl):79.

Ensuite, l'étude française VEGA a été publiée dans AIDS en 2003.

Voir : Valantin, M.A. *et al*, "Polylactic acid implants (New-Fill) to correct facial lipoatrophy in HIV-infected patients: results of an open-label study (VEGA)", *AIDS*. 2003; 17(17):2471-2477.

L'étude VEGA conclue :

"In the absence of an aetiological treatment (i.e., treating the underlying cause) and since other treatment approaches, such as modification of the patient's antirétroviral regimen or use of insulin-sensitizing agents or growth hormone have failed to show clinically significant changes in facial lipoatrophy, the use of biodegradable materials to improve physical appearance represents significant progress in therapeutic management of HIV-related lipoatrophy. Furthermore this data provided a basis for health insurances to consider the reimbursement of such therapy in patients with severe lipoatrophy."

In summary, this study demonstrated the benefits of PLA injections to correct facial lipoatrophy in HIV-infected patients -- an important finding due to the absence of any currently available strategy to manage this complication. The efficacy, safety profile, and the simplicity of the injection schedule associated with the use of PLA make this filling material a potentially attractive treatment that may help alleviate the psychological and social consequences of facial lipoathrophy in affectd HIV-infected patients."

Ces études ont été suivies en 2004 par une recherche britannique qui s'est prononcée positivement sur l'impact de l'intervention (Moyle, G *et al*, "A randomized open-label study of immediate versus delayed polylactic acid injections

for the cosmetic management of facial lipoatrophy in persons with HIV infection", HIV Medicine, 2004;5:82-87).

En mars 2004, la FDA (Food and Drug Administration) des États-Unis a considéré une demande d'homologation du New-Fill pour la réparation des séquelles de la lipoatrophie faciale résultant de la perte de gras associée aux traitements ARV. L'homologation provisoire était émise le 3 août 2004, à condition que le manufacturier complète une étude post-mise en marché (Phase IV) de deux à cinq ans avec des recherches sur les différences appréhendées dans les résultats obtenus lorsque le produit est administré à des patients provenant de minorités : femmes, noirs, etc.

L'arrivée du New-Fill (maintenant vendu aux États-Unis sous le nom de "Sculptra") comme le produit de remplissage généralement accepté a été annoncée avec la publication d'une étude dans le *Journal of the American Academy of Dermatology*. Voir: Burgess, C. M. et Quiroga, R. M., "Assessment of the safety and efficacy of poly-L-lactic acid for the treatment of HIV-associated facial lipoatrophy", *Journal of the American Academy of Dermatology*; Vol. 52, no. 2, February 2005.

Dans cette étude, 61 patients, des hommes ayant différents degrés de lipoatrophie associée aux ARV, ont été traités avec le Sculptra (New-Fill) sur une période de 5 mois. Les traitements ont été généralement bien tolérés avec une moyenne de 3 séances de traitement par patient. L'étude est unique, car elle fournit un schéma de classification (visuel et subjectif) pour l'évaluation des séquelles de la lipoatrophie de stade 1 à stade 4. (Voir Annexe 6.5 pour la définition des différents stades) Ce schéma permet d'évaluer la quantité de produit nécessaire et, éventuellement, de comparer les résultats. Dans les résultats de l'étude, les auteurs constatent que :

"At the 6-month follow-up evaluation, 100% of patients and both physicians agreed to "Excellent" responses, and a complete achievement of healthy appearance. Seventy-nine percent of patients achieved this result in less than 4 sessions and 21% of patients requested 4 or more additional treatment sessions.

Following 3 treatment sessions, significant improvement and dermal thickening were retained in 37 patients for a duration of 6 months; in 10 patients for a duration of 1 year; in 9 patients for a duration of 18 months; in 5 patients for a duration of 2 years or more. Thirteen patients requested touch up sessions at an average of 1 year; however, on evaluation of the physicians, there was no change from the 90% to 100% dermal enhancement improvement grade."

Une autre étude française semblable a été publiée dans le *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* le 1^{er} avril 2005 :

94 patients (tous des hommes) ont reçu le traitement avec le New-Fill suivi d'une auto-évaluation selon le VAS (« visual analogue scale »).

NB: L'échelle d'évaluation : les patients répondaient à une question sur leur satisfaction concernant l'aspect de leur visage suite aux traitements. L'échelle est de 0 = insatisfaction totale à 10 = satisfaction totale.

Selon les chercheurs :

"PLA offers advantages over the other facial implants as it is hypoallergenic, biodegradable, and bioresorbable and cannot therefore trigger inflammatory reactions."

"The main efficacy endpoint of our study was the patient self-perception of his facial lipoatrophy as assessed by a VAS score using a scale specifically designed for our study. Using this subjective criterion, 82% of the patients perceived an improvement of their facial lipoatrophy at the end of treatment as compared to baseline, and this proportion was sustained to up to 76% at the last assessment visit during follow-up (up to 12 months). According to our psychologist, this benefit was associated with increased self-confidence in most patients, who were able to resume normal social life. The severity of the lipoatrophy as judged at baseline by the physician was not associated with a worse outcome. Only a low baseline patient VAS score was associated with a better outcome . . . in the success of the procedure." "Self-assessed patients median VAS score for facial lipoatrophy significantly increased from 3,4/10 at baseline to 6,8/10 at the end of the treatment procedure."

Voir : Lafaurie, M, Dolivo, M, *et al*, "Treatment of Facial Lipoatrophy With Intradermal Injections of Poly lactic Acid in HIV-Infected Patients", *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, April 2005.

Bio-Alcamid

Le Bio-Alcamid (polyalkylimide) est un implant en gel injectable qui devient, une fois en place, une endoprothèse souple. Suite aux résultats obtenus par de nombreux patients qui l'ont utilisé, il s'avère un excellent correcteur de lipoatrophie faciale sans effets secondaires significatifs. C'est un gel polymère (biopolymère) synthétique composé de 97 % d'eau apyrétogène (qui ne donne pas de fièvre) et de 3 % de substances polyalkylimides. Comparé au PLA (Sculptra, New-Fill) qui nécessite généralement de 3 à 6 injections, le Bio-Alcamid requiert généralement une seule injection et une retouche ou deux par la suite en cas de besoin. Donc, beaucoup moins d'injections sont requises et une grande quantité de produit peut être implanté en une seule fois. Contrairement au New-Fill, il n'est pas

réabsorbé par le corps. Il est reconnu comme un produit dit « permanent » mais il est possible de le retirer au besoin.

Suite à l'introduction du New-Fill comme technique réparatrice pour le visage, plusieurs patients affectés par une lipoatrophie faciale de stade 4 (parfois 3) ont cherché une solution plus appropriée à leur condition. Bio-Alcamid s'est avéré un meilleur choix dans ce cas et à des frais similaires. Dans une étude publiée en 2000 dans le *Italian Journal of Anatomy and Embriology*, le Bio-Alcamid a été utilisé sur 2 000 patients affichant des conditions variées. Seulement 12 patients ont vécu des complications post-chirurgicales (l'infection aux staphylocoques) et seulement 3 cas étaient dus à l'implant. Suite à cette étude, l'utilisation des antibiotiques a été instituée et cela a permis de réduire le taux d'infection à presque zéro. L'étude a également démontré que le Bio-Alcamid peut facilement être retiré. Les chercheurs constatent que "*Bio-Alcamid can be defined as a sort of endoprosthesis, perfectly suitable for soft tissue augmentation and for the correction of different tissue deficiencies, with a long-term safety and efficacy*".

Formigli, L Zecchi, S *et al*, "*Bio-Alcamid: A novelty for reconstructive and cosmetic surgery*", *Italian Journal of Anatomy and Embriology*, vol. 107, no. 3, 209-14, July-September 2002.

Dans l'étude la plus récente sur la lipoatrophie faciale et le Bio-Alcamid, 73 patients (40 femmes et 33 hommes entre 16 et 48 ans), 90 % d'entre eux ont eu besoin d'un deuxième traitement pour compléter la réparation. L'évaluation des résultats comprenait les paramètres suivants : le degré de satisfaction chez le patient (modeste, juste, moyen, bon, excellent), le degré de satisfaction chez le clinicien, les possibilités de complications à court ou à long terme, le besoin possible d'enlever l'implant. Les résultats de la réparation ont été évalués comme excellents par les patients et les cliniciens. Aucun effet secondaire nuisible n'a été identifié (comme par exemple : la migration de l'implant, la formation de granulomes, des réactions allergiques, ou d'intolérance).

Protopapa, C, Sito, G *et al*, "*Bio-Alcamid in drug induced lipodystrophy*", *Journal of Cosmetic Laser Therapy*, 2003, vol. 5, no. 3-4, pages 226-30.

Dans une autre étude sur la lipoatrophie faciale portant sur 53 PVVIH, les résultats cliniques ont été considérés comme permanents et hautement satisfaisants par les patients et les chercheurs. Les investigateurs ont trouvé qu'une correction totale était obtenue après 2 ou 3 traitements et était bien tolérée par tous les patients. Fait inattendu, les chercheurs ont enregistré une augmentation de CD4 de 63 et une réduction de la charge virale, en moyenne, de 29 200 à 12 730. Cette amélioration

surprenante a été attribuée à une réduction de l'angoisse (« stress ») et une augmentation de la qualité de vie chez les patients.

Casavantes, LC, Izabal, JM, "Stability, Tolerance and Safety of Bio-Alcamid (Polyalkylimide) Gel, an injectible endroprosthesis for the correction of major soft tissue deficits", Dermatologia, Cosmetica, Medica y Quirurgica, 2004, vol. 2, no. 2.

Étude canadienne

En mai 2005, une étude pilote canadienne a été présentée à Vancouver pendant la conférence CAHR (la 14^e Conférence annuelle canadienne sur la recherche contre le VIH et le sida). Cette première étape de la recherche portait sur 5 personnes atteintes du VIH souffrant de la lipoatropie faciale de stade 2 à 4. Le sommaire du docteur Loufty a montré que l'utilisation du Bio-Alcamid a entraîné une amélioration notable du point de vue des trois médecins et des patients. On a noté aussi une amélioration de la qualité de vie à l'aide de 3 questionnaires. À cette étape de la recherche, elle a trouvé que l'injection de Bio-Alcamid était sécuritaire avec un profil minimum d'effets secondaires. Ces patients seront suivis encore pendant deux ans et 30 personnes séropositives seront ajoutés à cette étude.

Loufty, MR *et al*, "Pilot study of the safety, clinical efficacy and impact on quality of life of using Bio-Alcamid for reconstructive treatment of antiretroviral-induced facial lipoatrophy in HIV-positive individuals", CAHR, May 2005, Poster

Les dernières recommandations provenant des lignes directrices britanniques (mai 2005)

Sur la question des implants pour corriger les dommages de la lipoatrophie faciale causés par les ARV, dans la section 12,1,5 des « HIV Treatment Guidelines Update 2005 », the British HIV Association mentionne que :

“Corrective procedures for HAART-associated lipoatrophy

Despite switching away from thymidine drugs when possible, restoration of fat in patients with HAART-associated lipoatrophy (LA) is likely to be incomplete and, if severe, often clinically undetectable. There is currently no treatment to reverse fat loss or to generate new fat cells to grow after significant loss caused by HIV treatment. Rates of new onset lipoatrophy are now lower because physicians proactively choose newer drugs that are less likely to cause fat loss and follow guidelines that urge avoidance rather than treatment. Nevertheless this leaves a significant minority of patients with a significantly reduced quality of life, often leading to complicated social problems and withdrawal. Consequently, a range of bio-absorbable and permanent injectable skin fillers and fat/dermal transplants that are used to correct lost tissue mass have been assessed. Bioabsorbable

products include hyaluronic acid, collagen and polyactic acid (New-Fill), with polymethylacrylate, silicon and polyalkylamide (Bio-Alcamid) being examples of permanent fillers. Bioabsorbable products have only been evaluated in facial LA. Each filler/implant has its limitations and very limited scientific data exists to support their use. **However, polyactic acid has been approved in most industrialised nations in recognition of the importance of this complication and the striking benefits of treatment.** This is despite the absence of large comparative trials with long-term follow-up. Whichever technique is used, the training of operators is crucial to safety and success. For permanent fillers and implants, the procedure should only be performed by an accredited plastic surgeon or dermatologist."

Après une discussion sur les bénéfices et les limites de l'utilisation du PLA (New-Fill) et les autres produits connus comme « bio absorbables », les lignes directrices présentent des arguments pour l'utilisation d'un implant pour pallier aux effets de la lipoatrophie faciale et un guide pour choisir entre le New-Fill ou le Bio-Alcamid, en tenant compte de la condition et des besoins du patient :

"Polyalkylamide (Bio-Alcamid) is a permanent filler which has been demonstrated to correct HAART-associated LA without significant side-effects. Its major advantages are that fewer injections are required, higher volumes can be used, non-facial lipoatrophy can be potentially corrected, and it may be able to be removed in the case of over-filling. Insufficient scientific information exists on Bio-Alcamid to base any guidance on. However, as first occurred with PLA, many patients are accessing private clinics for treatment and patient satisfaction is high. Costs to achieve successful results in severe cases are comparable to or less than using PLA. As severe lipoatrophy is likely to be life-long, a permanent solution for these patients would provide long-term cost and quality of life advantages."

"There is general concern with permanent fillers that if lipoatrophy continues to worsen the edges of the filler may become visible and if fat mass increases (after switching nucleosides) the permanent filler may over-correct the original defect and become obvious. Non-surgical removal may also not be straightforward. These concerns are greatest for those with mild to moderate fat loss. In the majority of cases of mild facial LA associated with a thymidine-containing combination, a switch to a non-thymidine HAART should be tried before recourse to using any facial filler. Where moderate facial LA exists or in milder disease when ZDV or D4T cannot be switched, PLA is recommended as the facial filler of choice. For patients with severe LA, it is unlikely that PLA will correct the defect durably or completely and Bio-Alcamid may be preferable. Long-term safety data

are important, but this should not be used as an obstacle to treatment for patients requiring treatment now. *A comparative study between these two agents is needed."*

Voir Annexe 6.4

Conclusion

Les interventions réparatrices pour la reconstruction chirurgicale des séquelles de la lipoatrophie dues aux traitements antirétroviraux sont connues et utilisées régulièrement. En France, le système de santé publique a reconnu l'importance pour la santé des PVVIH de cette intervention et le traitement est maintenant remboursé. Aux États-Unis, le New-Fill est déjà disponible pour traiter la lipoatrophie faciale. En Grande-Bretagne, les traitements réparateurs sont offerts et les lignes directrices de 2005 offrent un guide pour aider à faire le choix le plus approprié et pour établir un contexte décisionnel pour leur utilisation.

Au Québec, notre système de santé ne saurait tarder à reconnaître l'importance de restaurer l'intégrité physique des patients pour assurer le maintien de la santé globale et la qualité de vie des personnes vivant avec le VIH sous traitement ARV. Pour les PVVIH affectées par la lipoatrophie, nous demandons :

- a. L'inclusion des techniques réparatrices pour la lipoatrophie dans la nomenclature générale des actes professionnels permettant la prise en charge par le Régime d'assurance-maladie du Québec, assorti d'un remboursement pour un tel acte afin que tous les patients qui en ont besoin puissent y avoir accès ;
- b. L'inclusion de deux produits de remplissage injectables : le Sculptra (New-Fill) et le Bio-Alcamid sur la liste des médicaments/produits couverts par la RAMQ dès qu'ils seront homologués ;
- c. L'émission de directives concernant des standards de soins pour le VIH qui incluent des indications pour la surveillance du développement de la lipoatrophie et qui informent les médecins-cliniciens de la provenance de cette condition afin d'envisager un changement de médication en vue d'en freiner la progression. Par exemple, de retirer les analogues de la thymidine du régime thérapeutique et les remplacer avec un ARV moins toxique (changer le d4T ou l'AZT pour l'ABC ou le TDF) quand c'est possible ;

- d. Le transfert du TDF (Viréad, tenofovir) de la liste de médicaments d'exception à la liste régulière de médicaments antirétroviraux pour assurer le choix d'un régime antirétroviral préventif de la lipoatrophie faciale. Cela représentant un net avantage thérapeutique pour le patient.

4.6 Approches pour traiter la lipoaccumulation : tentatives pour l'arrêter et techniques de réparation

La prévalence des changements morphologiques parmi les PVVIH sous traitement ARV varie selon l'étude, la cohorte et l'expérience de traitement du patient. Les estimations varient entre 11 % et 83 %. Cependant, le taux de lipoaccumulation est moindre que celui de la lipoatrophie. De plus, la lipoaccumulation est plus commune chez les femmes que chez les hommes et donc un plus petit nombre de personnes en sont affectées.

L'accumulation du gras se présente avec ou sans la présence de la perte de gras (lipoatrophie) et elle se retrouve surtout dans l'abdomen (autour de viscères), les seins, sur l'épine dorsale (la « bosse de bison »), à la gorge (« goitre ») ou sous forme de lipomes répartis un peu partout sur le corps. Toutes les études sur l'accumulation de gras remarquent que ce syndrome est plus commun chez les femmes que les hommes.

Une étude récente propose une définition clinique pour la « bosse de bison » comme étant : « la présence de l'accumulation de la graisse soit diffusée ou localisée sur l'épine dorsocervicale ». Dans leur étude, les chercheurs ont trouvé une prévalence de la « bosse de bison » de 2 % à 13 %.

Mallon, P.W. *et al*, "Buffalo Hump Seen in HIV-Associated Lipodystrophy is Associated with Hyperinsulinemia But Not Dyslipidemia", *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*: vol. 38(2), 1 February 2005.

Dans une lettre de recherche publiée dans *AIDS*, les auteurs proposent une prévalence de 2,3 % pour les patients naïfs après une médiane de 86 semaines de traitement et 3 % sur l'ensemble des patients.

Gervasoni, C *et al*, "Long-term efficacy of the surgical treatment of buffalo hump in patients continuing antiretroviral therapy", *AIDS*, vol. 18(3), pp. 574-576, February 20, 2004

L'étiologie de la lipoaccumulation n'est pas encore définie, mais il existe un consensus depuis les dernières années à l'effet que ce syndrome est associé à l'utilisation des inhibiteurs de protéase en combinaison avec les analogues nucléosidiques.

Actuellement, les interventions réparatrices thérapeutiques pour la « bosse de bison » sont limitées à des changements de régime thérapeutique (« switch »), à la modification de la diète, à l'exercice et à la réparation chirurgicale.

Les changements de régime thérapeutique (« switch ») :

Selon les lignes directrices françaises, « *cette hypertrophie ainsi que l'adipomastie étant plutôt attribuée aux IP, il est possible de les substituer en particulier par la névirapine ou l'abacavir lorsque cela est possible.* » (Delfraissy et al, Annexe 6.2, page 134). Le problème avec l'approche « préventive » est qu'aucune recherche n'a encore réussi à identifier quels IP sont en cause pour la lipoaccumulation (sauf pour l'indinavir, Crixivan). Donc, pour le médecin-clinicien, cela demeure un casse-tête et pour le patient, il s'agit d'une condition désastreuse qui continuera de progresser.

N.B.: Une lettre de recherche publiée dans *AIDS* (2004, 18, 949-957) a porté sur la régression de la « bosse de bison » chez deux patients commençant la thérapie avec l'atazanavir mais ce phénomène anecdotique s'avère encore unique dans la littérature à ce jour.

Pour les autres alternatives reliées au changement du mode de vie (nutrition, exercice), les résultats concrets sont difficiles à évaluer car le plus souvent, l'accumulation de gras existant ne disparaît pas. Donc, le patient a beau se nourrir sainement et faire de l'exercice, il continue d'être affligé d'une bosse de bison à la Quasimodo.

L'autre alternative est la réparation chirurgicale. Peu d'études sont publiées et l'information disponible est plutôt anecdotique. Généralement, la lipo-aspiration ou l'excision d'une « bosse de bison » est recommandée quand un patient se plaint de douleur ou de complications respiratoires. Selon les lignes directrices françaises :

« *L'accumulation graisseuse peut faire l'objet d'un remodelage par une technique de lipo-aspiration. Lorsque l'accumulation graisseuse est importante, le traitement est identique à celui de la chirurgie plastique classique de l'obésité (plastie mammaire de réduction, plastie abdominale, lipo-aspiration, dermolipectomie). Il est indispensable d'avertir le patient que le risque de récurrence est a priori plus important que dans la population générale* » (Delfraissy et al, Annexe 6.2, page 134).

Il existe une étude italienne qui compare deux approches chirurgicales. 18 patients qui présentaient une « bosse de bison » causant des restrictions de mouvement, une posture anormale, des maux de dos et de la détresse psychologique ont bénéficié des interventions. 15 patients ont eu une lipectomie avec lipo-aspiration et 3 ont eu une dermolipectomie chirurgicale. Avec un suivi de 19 mois, un seul patient a vu sa bosse récidiver (suite à la lipo-aspiration).

Gervasoni, C *et al*, "Long-term efficacy of the surgical treatment of buffalo hump in patients continuing antiretroviral therapy", *AIDS*, vol. 18(3), pp. 574-576, February 20, 2004

NB : d'autres recherches citent un taux de récurrence entre 5 % et 50 % ; il y aurait plus de récurrence avec la liposuction.

La recherche pharmaceutique sur la lipoaccumulation

Dans un projet de recherche sur un peptide qui stimule la production de l'hormone de croissance corporelle, une compagnie pharmaceutique montréalaise, Theratechnologies, a produit une molécule qui s'avère efficace, le TH9057. Dans un essai clinique de dosage de ce peptide auprès de 61 PVVIH affectées par la lipoaccumulation abdominale, une forme d'accumulation qui n'est traitable que par l'excision ou par la liposuction, les résultats s'avèrent très prometteurs. Traités pour 4 mois avec TH9057, les participants ont perdu au moins un kilo de gras en général et le volume du gras abdominal a diminué de 16 %. Un essai sur une plus grande cohorte est prévu prochainement.

Grinspoon, S *et al*, "Effects of a growth hormone releasing factor (GRF) analogue in HIV patients with abdominal fat accumulation: a randomized placebo-controlled trial", Program and Abstracts of the 6th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV, October, 2004, Abstract 2.

Réduction de la « bosse de bison » par la lipodissolution par ultrasons

Des chercheurs de la ville d'Albany, New York, ont vérifié la sécurité et l'efficacité de la lipodissolution par ultrasons comme moyen de réduire la « bosse de bison » associée aux traitements ARV. Cette nouvelle technique est considérée plus efficace et sécuritaire que la liposuction traditionnelle car on peut la pratiquer sur les tissus fibreux typiques de la « bosse de bison » et d'autres parties du corps que la procédure traditionnelle ne peut traiter. Cette technique peut donc s'avérer utile également pour l'ablation du « goitre », amas de gras sous le menton. Par contre, le taux de récurrence de la graisse chez les patients étudiés étaient d'approximativement 50 %.

Piliero, P.J. *et al*, "Use of Ultrasonography-Assisted Liposuction for the Treatment of HIV-Associated Enlargement of the Dorsocervical Fat Pad", *Clinical Infectious Diseases*, 2003; 37,1374-1377.

La situation au Québec en 2005

Peu après l'introduction de l'inhibiteur de la protéase Crixivan (indinavir) dans la pratique de la médecine antiretrovirale au Québec, on a commencé à remarquer un changement corporel important chez les patients séropositifs qui prenaient cette

molécule : l'apparition de la « bédaine Crix » ou « Crix belly » était en fait la première apparition de l'accumulation de graisses viscérales au niveau de l'abdomen. Les « bosses de bison », les « goitres », et les lipomes répartis un peu partout sur le corps sont apparus par la suite.

À Montréal, rares sont les chirurgiens acceptant d'effectuer des interventions pour retirer les « bosses de bison ». Nous avons constaté que la rétribution des chirurgiens pour ces actes médicaux est vraiment minime compte tenu du travail que cela représente. Donc ces chirurgiens se voient dans l'obligation d'offrir leurs services comme un acte de charité. Ce qui peut, à notre avis, en dissuader plusieurs.

« J'ai appris que la RAMQ rembourse au chirurgien un montant de 180\$ pour l'acte de liposuction. Un remboursement de 180\$ pour une intervention (bosse de bison) représentant pour le chirurgien esthétique un travail d'un montant de 1800\$: quel médecin va travailler pour 1800\$ en n'étant remboursé que 180\$? Cet écart donc entre les coûts réels de l'intervention (bosse de bison) et le montant remboursé par la RAMQ fait en sorte que la RAMQ a l'air de couvrir quelque chose qui ne se fera jamais, et qu'aucun médecin du réseau ne veut pratiquer l'intervention bénévolement. Encore faut-il s'estimer heureux d'en dénicher un qui veuille travailler avec un(e) patient(e) séropositif(ve) ! »

Voir : Desbiens, S. « *M-T, militante de l'ombre* », article paru dans la publication du CRISS *De Tête et de Cœur*, numéro spécial sur la lipodystrophie et la santé des femmes, hiver 2005, Vol. 10, no.1, p.11.

Il y a tout de même des chirurgiens qui seraient prêts à prélever la « bosse de bison » par excision. Mais telle quelle, cette opération n'est pas incluse dans le compendium des actes médicaux du Québec. De plus, différentes formes d'opération pour les lipomes douloureux sont incluses et le remboursement est possible, mais à un prix dérisoire pour le chirurgien. Donc, voilà pourquoi nous avons énormément de difficulté à trouver des chirurgiens disposés à faire ces interventions. Selon nos informations, il n'y en aurait qu'un seul à Montréal. C'est absolument insuffisant.

Selon nos sources, l'utilisation de la liposuction par ultrasons, en dépit du fait qu'elle soit citée dans la littérature comme une intervention chirurgicale efficace, demeure encore inconnue au Québec. Il y a des patients qui ont eu accès à la liposuction traditionnelle en cabinet privé et ils en ont payé le prix, 2 000\$ et même plus, car la liposuction, considérée comme une intervention de chirurgie esthétique, n'est pas remboursable par la RAMQ.

En effet, une patiente témoigne de la situation actuelle :

« ..en mars 2004, lasse d'endurer ces amas de gras handicapants, et tout en poursuivant les démarches auprès des chirurgiens du réseau public et des bureaucrates de la RAMQ, j'ai décidé, une fois de plus, d'assumer seule la totalité des frais de réparation. Cette fois, je débourse 3 200\$ pour faire aspirer la bosse de bison et pour la diminution du gras troncal. 7 200\$ plus tard : j'ai combattu à mes frais et pratiquement seule, les effets secondaires de mes traitements. Je remercie les médecins qui ont accepté de m'aider et qui continuent à aider d'autres personnes atteintes. À la douleur physique des interventions médicales, s'ajoute la douleur morale de réaliser que l'accès aux techniques réparatrices des effets de la lipodystrophie (conséquences en grande partie de nos traitements ARV) n'existe pas au Québec. Tout cela me laisse un grand sentiment de tristesse »

Voir : Desbiens, S. « *M-T, militante de l'ombre* » article paru dans la publication du CRISS *De Tête et de Cœur*, numéro spécial sur la lipodystrophie et la santé des femmes, hiver 2005, Vol. 10, no.1, p.15.

Conclusion

À l'heure actuelle, certains résultats encourageants ont été obtenus et il est possible d'effectuer les interventions réparatrices et thérapeutiques pour la reconstruction chirurgicale des accumulations de graisses. La recherche se poursuit aux États-Unis, en Europe et même au Québec. Mais, il semble que notre système de santé public ne reconnaisse pas encore l'importance de ces interventions pour la santé physique et mentale des patients séropositifs affectés par la lipoaccumulation.

Pour nous, ce syndrome préoccupant constitue une atteinte grave à l'intégrité physique de la personne et une déformation structurelle anatomique disgracieuse et handicapante. Pour le système de santé, il apparaît que cette situation est sous-estimée car la demande d'accès aux interventions réparatrices est perçue à tort comme une demande de chirurgie esthétique. En fait, pour nous les patients, c'est une question essentielle de santé physique et mentale.

Pour les PVVIH affectés par la lipoaccumulation, nous demandons :

- a. L'inclusion des techniques réparatrices pour la « bosse de bison » dans la nomenclature générale des actes professionnels permettant la prise en charge par le Régime d'assurance-maladie du Québec, assorti d'un

remboursement pour un tel acte afin que tous les patients qui en ont besoin puissent vraiment y avoir accès ;

- b. L'émission de directives concernant des standards de soins pour le VIH qui incluent des indications pour la surveillance du développement de la lipoaccumulation et l'usage des pistes de solutions connues. Par exemple, en présence de lipoaccumulation centrale (dépôt de gras dans la cavité abdominale) chez une personne traitée avec l'indinavir (Crixivan), un changement de l'inhibiteur de la protéase pour un autre médicament moins toxique ;
- c. Le soutien financier de l'état québécois afin d'encourager un accès élargi à la recherche de pointe sur le peptide TH9057 de la compagnie montréalaise Theratechnologies et son utilisation lors d'essais cliniques accessibles au plus grand nombre possible de patients atteints, désireux d'y participer.

5. Le statu quo actuel : un risque d'escalade des coûts pour la santé

Au Québec, on estime qu'il y a environ 3500 personnes séropositives qui sont affectées par la lipodystrophie. Nous croyons qu'il serait avantageux de fournir des solutions concrètes pour pallier à cette condition préoccupante pour les patients, leurs proches et les soignants. Les personnes affligées par cet handicap ont besoin de soins appropriés accessibles.

Au début de l'apparition du syndrome de lipodystrophie, le réseau de la santé et des services sociaux a mis du temps à le reconnaître comme tel. Pourtant, une cohorte grandissante de personnes vivant avec le VIH sous traitement antirétroviral étaient affectées de changements morphologiques perceptibles. Jusqu'à maintenant, peu de mesures concrètes ont été mises en place pour prévenir efficacement la survenue de la lipodystrophie et pour en retarder la progression. De plus, dans notre régime de santé public, aucune technique réparatrice n'est encore accessible aux PVVIH pour réparer adéquatement les dommages causés par la lipoatrophie, et les techniques réparatrices pour la lipoaccumulation (bosse de bison, lipomes) demeurent encore difficiles d'accès. Nous évaluons qu'il y a un risque élevé d'escalade des coûts pour le réseau de la santé et des services sociaux si rien n'est fait en cette matière. Nous croyons qu'il est grand temps d'agir.

Ne rien faire pour combattre la lipodystrophie au Québec représente des coûts humains et financiers énormes. Plusieurs PVVIH sous traitement antirétroviral ont déjà perdu leur emploi en raison de la détérioration marquée de leur apparence physique... d'autres n'arrivent plus à composer avec le fait que leur séropositivité est désormais affichée sur leur visage. Que faire quand le corps continue à se déformer inlassablement. Plus les symptômes de la lipodystrophie se manifestent, plus la qualité de vie des PVVIH est menacée. La stigmatisation et la discrimination coûtent cher au québécois.

L'étude québécoise sur la qualité de vie (Jalbert 2005, voir l'annexe 6.1) a révélé que parmi les 186 PVVIH répondantes qui étaient affectées par la lipodystrophie, 80,1 % de celles-ci avaient entre 36 et 55 ans, soit l'âge normal de la vie active dans notre société, mais seulement 30,6 % faisaient encore partie de la force de travail et 37,6 % avaient un revenu annuel de \$10 000 ou moins. Certaines personnes n'avaient plus de vie sociale, 20,4 % des répondantes étaient suivies par un psychologue, 52,2 % se disaient inconfortables en public, 21,5 % ont arrêté toutes les activités physiques, 28,5 % ont dit avoir des idées suicidaires. Étant donné leur condition, plusieurs PVVIH lipodystrophiées doivent prendre des

antidépresseurs. Il est évident que les coûts sociaux de la lipodystrophie sont considérables.

En fait, nous héritons déjà d'une situation qui est fort préoccupante. En effet, un nombre croissant de PVVIH sous traitement antirétroviral se retrouvent aujourd'hui dans des conditions sévères de lipodystrophie sans avoir accès à des techniques qui sont pourtant disponibles ailleurs dans les pays occidentaux. D'après l'étude ci-dessus mentionnée, quand les déformations corporelles caractéristiques deviennent apparentes, 15 % des PVVIH lipodystrophiées québécoises abandonnent leur traitement, avec ou sans l'avis d'un médecin. Ces faits témoignent d'une grande détresse des patients séropositifs concernant l'impact dévastateur de ce syndrome. Cela constitue également un grand risque pour la santé des PVVIH. En effet, un arrêt de traitement improvisé peut entraîner un enchaînement d'événements potentiellement dangereux pour le patient et dispendieux pour le système de santé comme par exemple, des hospitalisations.

Nous pensons qu'il serait avantageux de ne pas laisser la situation se détériorer davantage. À cause des séquelles apparentes de la lipodystrophie, peut-on continuer de se priver collectivement de la contribution de nombreuses personnes séropositives compétentes qui sont encore capables de travailler ou d'avoir un rôle actif dans notre société? Ne pourrions-nous pas choisir d'agir le plus tôt possible, en examinant les différentes options disponibles et en analysant les bénéfices tangibles d'une accessibilité universelle aux traitements réparateurs compte tenu des besoins identifiés par le professionnel soignant et le patient.

Enfin, nous considérons que par des mesures de prévention et en couvrant la réparation des dommages de la lipodystrophie, le gouvernement du Québec pourrait permettre à de nombreuses personnes séropositives de conserver leur emploi et à d'autres, de retourner sur le marché du travail ou à une vie plus active. De plus, les patients auraient moins à craindre d'initier un régime thérapeutique ou de maintenir leur adhésion au traitement. Somme toute, cela représenterait certainement une économie substantielle. Mais pour nous, les patients, il n'y a pas de prix pour retrouver notre dignité humaine et le droit de faire partie intégrante de la société québécoise.

Annexe 6.1**« *Lipodystrophy : the New Look of AIDS* » d'Yves Jalbert, Ph.D.**

Étude commandée par le Comité des personnes atteintes du VIH du Québec en 2003, présentée à la 14^e Conférence annuelle canadienne sur la recherche contre le VIH et le sida (CAHR) à Vancouver en mai 2005 (Poster 406 P)

Abrégé publié : *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, vol. 16, Supplement A, 2005, page 89A

ANNEXES**Annexe 6.2****Extrait de**

« Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH, Rapport 2004, Recommandations du groupe d'experts sous la direction du Pr Jean-François Delfraissy, Ministère de la Santé et de la Protection sociale, République Française »

Annexe 6.3**Extrait de**

« Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, April 7, 2005 »

Developed by a Panel on Clinical practices under the leadership of John G. Bartlett and H. Clifford Lane convened by the Department of Health and Human Services (DHHS), Republic of the United States of America, April 7, 2005

ANNEXES

Annexe 6.4

Extrait de

« *HIV Treatment Guidelines Update 2005* »

by The British HIV Association, United Kingdom (May 2005)

ANNEXES**Annexe 6.5****Définition des stades de la lipoatrophie faciale (1 à 4),**

tirée de Burgess, CM et Quiroga, RM, « *Assessment of the safety and efficacy of poly-L-lactic acid for the treatment of HIV-associated facial lipoatrophy* », *Journal of the American Academy of Dermatology*, February 2005, part 1, vol. 52, no. 2

ANNEXES**Annexe 6.6**

“Face to face with lipoatrophy, an interview with David Nolan”, by Nelson Vergel, *GMHC Treatment Issues: Newsletter of Current Issues in HIV/AIDS*,
March / April 2005, vol. 18, no.3/4.