

PATIENTS INFECTÉS PAR LE VIH ET SYNDROME LIPODYSTROPHIQUE

F. UURLINGS (1), M. MOUTSCHEN (1)

RÉSUMÉ : L'utilisation prolongée de certains médicaments antirétroviraux chez des patients infectés par le VIH peut entraîner l'apparition d'un syndrome de lipodystrophie. Ce syndrome est caractérisé par une modification de la répartition corporelle des graisses, parfois associée à des troubles métaboliques (dyslipidémie et insulino-résistance). Deux classes de molécules antirétrovirales sont impliquées dans la physiopathologie de ce syndrome, à savoir les inhibiteurs de la protéase du VIH (IP) et les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI). Les IP influencent plutôt la différenciation adipo-cytaire et la sécrétion des adipocytes. Ils sont plus souvent associés à l'adiposité viscérale, à l'insulino-résistance et à la dyslipidémie. Les INTI, par leur toxicité mitochondriale, sont plus souvent responsables de la perte du tissu adipeux périphérique. D'autres facteurs liés à l'hôte influencent la sévérité de ce syndrome. Différentes options thérapeutiques sont à considérer tant dans la prise en charge de patients souffrant de ce syndrome que dans celle de nouveaux patients à traiter.

MOTS-CLÉS : VIH - Lipodystrophie - Dyslipidémie

LIPODYSTROPHY SYNDROME IN HIV INFECTED PATIENTS

SUMMARY : Prolonged utilization of some antiretroviral drugs in patients infected by HIV can lead to the outbreak of a lipodystrophy syndrome. This syndrome is characterized by modification of fats corporal repartition, sometimes associated with metabolic disturbances (dyslipemia and insulin resistance). Two antiretroviral classes are implicated in the pathophysiology of this syndrome, namely protease inhibitors (PIs) and nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs). The PIs rather influence the differentiation of adipose tissue with its secretion. They are more often associated with visceral adiposity, insulin resistance and dyslipemia. The mitochondrial toxicity of the NRTIs is more frequently responsible for adipose tissue loss at the periphery. Other factors in relation to the patient influence the severity of this syndrome. Several therapeutic options are to be considered both when taking care of the patients suffering from this syndrome and when new patients are to be treated.

KEYWORDS : HIV - Lipodystrophy - Dyslipemia

INTRODUCTION

L'arrivée des inhibiteurs de protéases en 1996 a radicalement fait chuter le taux de mortalité lié au SIDA et a modifié le cours de son histoire naturelle. Dans les pays ayant un large accès aux traitements antirétroviraux, l'infection à VIH est désormais devenue une maladie chronique.

Au fil des années, des complications liées à la persistance du virus et à la toxicité des thérapies ont fait leur apparition dont celles caractérisées cliniquement par une redistribution du tissu graisseux et regroupées sous le terme de syndrome de lipodystrophie. Ces lipodystrophies se manifestent soit par une fonte adipeuse (lipoatrophie) située principalement au niveau des membres, des fesses et du visage (Figure 1), soit par une lipoaccumulation (lipohypertrophie) située essentiellement au niveau du tronc. Ces deux formes peuvent s'observer de manière isolée ou coexister. La prévalence des lipodystrophies est la même chez les hommes et chez les femmes; cependant le type peut varier en fonction du sexe. Chez la femme, l'augmentation du tour de la taille et du tour de la poitrine est plus souvent observée, tandis que chez l'homme, les signes de lipoatrophie sont les plus fréquents (1). On retrouve principalement ces lipodystrophies chez les sujets âgés, chez les patients présentant

un excès pondéral ainsi que chez les patients traités de longue date (2, 3).

Les lipodystrophies affectent \pm 60% des patients sous traitement antirétroviral (1, 4). Ces modifications corporelles, visibles et parfois stigmatisantes, entraînent, dans certains cas, des répercussions psychologiques et sociales susceptibles de nuire à l'observance thérapeutique, avec toutes les conséquences que cela induit (émergence de résistances, manque d'efficacité des thérapies ultérieures). Ces lipodystrophies



Figure 1 : Lipoatrophie faciale

(1) Centre de Référence SIDA, CHU Sart Tilman, Liège.

constituent donc un sujet de plus en plus pré-occupant pour les patients, mais aussi pour leur médecin.

PHYSIOPATHOLOGIE

GÉNÉRALITÉS

Les lipodystrophies des patients infectés par le VIH sous trithérapie font partie d'un groupe hétérogène de maladies appelé les syndromes de lipodystrophie. Dans ces syndromes, on observe une insuffisance du stockage de triglycérides dans les adipocytes, notamment au niveau sous-cutané. Il en résulte une accumulation des acides gras et de leurs dérivés tant au niveau musculaire qu'hépatique, phénomène qui peut être responsable d'une insulino-résistance. Chez les patients infectés par le VIH, des anomalies du métabolisme lipidique sont régulièrement associées à ces lipodystrophies. Elles consistent en une hypertriglycéridémie et /ou une hypercholestérolémie totale liée à une élévation du cholestérol LDL associée ou non à une diminution du cholestérol HDL.

Le tissu adipeux doit être considéré comme une glande endocrine. Il sécrète la quasi-totalité de la leptine ainsi que l'adiponectine et l'adipoQ10, hormones qui améliorent la sensibilité à l'insuline (5). Le tissu adipeux libère également des cytokines comme le TNF- α et l'IL6 qui, à l'inverse, diminuent la sensibilité à l'insuline (6). Selon les proportions relatives des différentes cytokines qu'il sécrète, le tissu adipeux contrôle ainsi la sensibilité de l'organisme à l'insuline.

Par différents mécanismes détaillés ci-dessous, deux classes de molécules antirétrovirales, les inhibiteurs de la protéase du VIH (IP) et les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), sont impliquées dans la physiopathologie du syndrome de lipodystrophie (Tableau I). Les études cliniques montrent que les IP sont plus souvent associés à l'adiposité viscérale, l'insulino-résistance et la dyslipidémie et les INTI à la perte du tissu adipeux périphérique. Les traitements associant les deux classes de médicaments augmentent l'incidence et la sévérité du syndrome. Au sein d'une classe thérapeutique, l'impact de chaque molécule peut être différent.

EFFETS DES INHIBITEURS DE PROTÉASE

Caron et al. ont montré, sur des lignées adipocytaires, que certains IP comme l'indinavir et le nelfinavir (mais pas l'amprénavir) inhibent l'ef-

TABLEAU I : NOMS GÉNÉRIQUES ET COMMERCIAUX DES MOLÉCULES APPARTENANT AUX DIFFÉRENTES CLASSES ANTIVIRALES

| |
|--|
| A) Inhibiteurs de la protéase du VIH (IP) |
| Lopinavir/ritonavir-LPV /r- Kaletra Fosamprenavir-FPV-Telzir Saquinavir-SQV-Invirase Nelfinavir mesylate-NFV-Viracept Tipranavir-TPV-Aptivus Atazanavir-ATV-Reyataz Indinavir-IDV-Crixivan Ritonavir-RTV-Norvir |
| B) Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) |
| Zidovudine-AZT-Rétrovir Lamivudine-3TC-Epivir Stavudine-D4T-Zerit Didanosine-DDI-Videx Lamivudine/Zidovudine-Combivir Abacavir-ABC-Ziagen Abacavir/Lamivudine/Zidovudine-Trizivir Abacavir/Lamivudine-Kivexa Emtricitabine-FTC-Emtriva |
| C) Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) |
| Nevirapine-NVP-Viramune Efavirenz-EFV-Stocrin |
| D) Inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse |
| Tenofovir disoproxil fumarate-TDF-Viread |
| E) Inhibiteurs de la fusion |
| Enfuvirtide-ENF-Fuzeon |

fet de l'insuline sur l'activation des MAP kinases et la voie Akt/PKB, qui interviennent dans la signalisation du récepteur de l'insuline (7). Il a également été démontré que certains IP agissent sur la différenciation de l'adipocyte et induisent la sécrétion de TNF α , d'IL6 et d'IL1 β impliquées dans l'insulino-résistance (8). Par ailleurs, les IP inhibent la sécrétion de l'adiponectine, modulateur positif de la sensibilité à l'insuline. Les mêmes auteurs ont montré que des IP comme l'indinavir, le nelfinavir et le saquinavir agissent probablement sur la différenciation adipocytaire en inhibant la maturation terminale du facteur de transcription SREBP-1 et en prévenant sa pénétration nucléaire (7, 9). Cette inhibition de la translocation nucléaire de SREBP-1 influencerait à son tour d'autres facteurs de transcription, comme PPAR γ et C/EBP α , et modifierait ainsi la différenciation adipocytaire. Cet effet des IP pourrait être lié à une inhibition de la maturation de la lamine A qui constitue la face interne de la membrane nucléaire (9). A ce sujet, il est intéressant de signaler que certaines maladies génétiques touchant les lamines se manifestent par un phénotype lipodystrophique (lipodystrophie partielle de Dunningan).

Des articles récents suggèrent toutefois que les IP peuvent modifier la différenciation adipocytaire sans altérer les lamines (Kudlow et al 2005) (10). Une inhibition du protéasome a été proposée. L'impact des IP sur la différenciation adipocytaire et la sécrétion des adipocytes est donc admis, mais les mécanismes en restent discutés. En plus des effets sur la différenciation adipocytaire, certains IP, comme l'indinavir, ont un effet inhibiteur sur le transporteur de glucose GLUT4, favorisant ainsi la résistance à l'insuline. L'anomalie de différenciation adipocytaire va aussi se traduire par une augmentation de la lipolyse avec libération excessive d'acides gras libres. Cela va conduire à une redistribution de la masse grasse avec accumulation de graisses au niveau de l'abdomen (ainsi qu'au niveau des glandes mammaires sous l'effet des oestrogènes). L'insulinorésistance qui s'ensuit pourra, chez les sujets prédisposés, entraîner un diabète de type 2.

EFFETS DES INTI

Les INTI sont fréquemment associés à la lipoatrophie périphérique en agissant, notamment, par leur toxicité mitochondriale. La toxicité des INTI réside dans le fait qu'après une phosphorylation intracellulaire, ils peuvent inhiber la DNA polymérase γ mitochondriale. Il en résulte une inhibition de la synthèse du DNA mitochondrial ou la survenue de mutations à ce niveau (10). Un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire va alors s'installer, entraînant une moindre production d'ATP, une augmentation de la production des radicaux libres ainsi qu'une augmentation des signaux d'apoptose cellulaire. Ce dernier phénomène est notamment présent au niveau adipocytaire, expliquant, en partie, la lipoatrophie. La toxicité des INTI pour les mitochondries entraîne aussi, à des niveaux variables, une élévation du taux de l'acide lactique, pouvant conduire à de la fatigabilité musculaire, des neuropathies et des myopathies. La hiérarchie des INTI dans la toxicité mitochondriale décroît suivant la séquence DDC>DDI>D4T>AZT>3TC>ABC=TDF (11). La différence entre les INTI dans leur aptitude à générer de la toxicité mitochondriale dépend de leurs possibilités d'intégration dans l'ADN mitochondrial, de leur pénétration dans la cellule ainsi que de la durée cumulée d'exposition et de la phosphorylation vers une forme active. Le nombre d'INTI auxquels a été exposée la mitochondrie influence également la toxicité. Il semble que le tissu adipeux périphérique soit moins riche en mitochondries que le tissu adi-

peux central, ce qui pourrait expliquer sa plus grande sensibilité aux INTI.

Les INTI entraînant une apoptose des adipocytes, de nouveaux adipocytes sont recrutés en remplacement. Cela explique un épuisement progressif du stock de précurseurs et la possibilité d'une lipoatrophie irréversible. Les IP induisant une dysfonction adipocytaire ne font qu'aggraver ce processus.

De plus, outre leur effet sur la toxicité mitochondriale, les INTI, comme le D4T et l'AZT, ont un impact sur la différenciation des adipocytes car ils diminuent l'expression de PPAR γ . Ils induisent ainsi une diminution de l'accumulation des lipides dans les adipocytes.

Ainsi, l'origine des changements morphologiques et métaboliques du syndrome lipodystrophique semble être multifactorielle. Il est possible que l'introduction des IP ait accéléré le processus déclenché par les INTI auxquels la majorité des patients avaient été préalablement exposés. Cependant, d'autres facteurs liés à l'hôte (l'infection à VIH elle-même, sa sévérité, son ancienneté, le tabagisme, la sédentarité, le régime alimentaire, le terrain génétique, l'âge et le sexe) doivent également être pris en considération car ils jouent souvent un rôle très important dans la prévalence et l'intensité des lipodystrophies.

PRISE EN CHARGE

Comme nous venons de le voir, plusieurs facteurs sont impliqués dans le syndrome des lipodystrophies des patients infectés par le VIH. C'est donc un ensemble d'options thérapeutiques qui est proposé. Différents niveaux d'interventions sont à distinguer comme les mesures hygiéno-diététiques, les traitements médicaux des troubles métaboliques, les adaptations du traitement antirétroviral et les interventions à visée esthétique.

RÈGLES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES

Les règles hygiéno-diététiques sont essentielles. L'effet favorable de l'exercice physique aérobie (marche, vélo, natation) a été prouvé dans les lipodystrophies liées au VIH. Il entraîne une amélioration de la sensibilité à l'insuline et du bilan lipidique ainsi qu'une redistribution des graisses corporelles avec diminution de la graisse périviscérale (12). Un régime équilibré et une lutte contre l'excès pondéral sont évidemment préconisés. Le régime vise à éviter les hypertriglycéridémies. La limitation de la consommation d'alcool et des sucres d'absorption rapide

ainsi que la maîtrise du poids sont au premier plan des recommandations. La consommation des graisses saturées favorisant la résistance à l'insuline doit également être limitée. L'arrêt du tabagisme est, bien évidemment, conseillé.

TRAITEMENTS DES TROUBLES MÉTABOLIQUES

L'utilisation de traitements hypolipémiants s'avère souvent nécessaire dans une optique de réduction du risque vasculaire bien confirmé par l'étude prospective DAD (Data Collection on Adverse event of anti-HIV Drugs) (13). Cette étude portant sur 23.437 patients a révélé un risque accru d'accidents cardio et/ou cérébrovasculaires par année d'exposition aux antirétroviraux. Des analyses complémentaires ont montré le rôle de facteurs associés comme le diabète, l'hypertension, l'hypertriglycéridémie et l'hypercholestérolémie dans l'apparition d'accidents cérébro et/ou cardio-vasculaires. En cas d'hypertriglycéridémie, l'usage d'un fibrate est recommandé alors qu'une statine sera préférée dans les cas d'une hypercholestérolémie ou d'une hyperlipidémie mixte. En raison du moindre risque d'interaction avec les antirétroviraux, la pravastatine et la rosuvastatine, non métabolisées par le système CYP 3A4, sont le plus souvent proposées.

La metformine, biguanide favorisant l'activité hypoglycémisante de l'insuline, a été utilisée chez des patients présentant une adiposité centrale. Un effet favorable a été observé sur l'insulinémie. On a également observé une perte de masse grasse. Celle-ci touchait malheureusement tant la graisse abdominale que périphérique ce qui est un problème pour des patients souvent lipoatrophiques à ce niveau. Par ailleurs, un risque majoré d'hyperlactatémie chez les patients traités par des INTI a été mis en évidence (14).

Les thiazolidinediones, nouveaux antidiabétiques oraux, sont des ligands agonistes de PPAR, qui induisent la différenciation adipocytaire et inhibent la lipolyse en améliorant la sensibilité à l'insuline. L'essai ANRS 113-LIPIOT a étudié l'effet de la pioglitazone sur la lipoatrophie parmi 130 patients randomisés dont 64 dans le bras prenant de la pioglitazone à raison de 30 mg/jour et 66 dans le bras placebo. Au terme des 48 semaines de l'étude, une augmentation significative de 12% de la masse grasseuse périphérique a été observée dans le bras pioglitazone en comparaison avec le bras placebo. On ne constatait toutefois cet effet favorable que chez les patients qui ne recevaient pas de D4T (stavudine) dont on a vu plus haut les effets marqués sur la lipodystrophie. En dehors d'une augmen-

tation du HDL, il n'y a pas eu de modification du bilan lipidique.

L'utilisation de l'hormone de croissance (rhGH) suscite également de l'intérêt. En effet, sa sécrétion est souvent réduite chez les patients infectés par le VIH qui présentent une lipoaccumulation abdominale marquée (15). Le TH9507 est un analogue du facteur de libération de l'hormone de croissance. Il contribue à stimuler sa production. La tolérance du TH9507, tant glucidique que lipidique, semble tout à fait satisfaisante. Une étude multicentrique de phase 3, à laquelle le CHU de Liège participe, évalue actuellement l'efficacité et la sécurité du TH9507 chez les patients infectés par le VIH présentant une accumulation excessive de graisse abdominale.

Le dysfonctionnement de la chaîne respiratoire lié à la toxicité mitochondriale des INTI a notamment comme conséquence l'inhibition de la déshydrogénase de dihydroorotate (DHODH), enzyme essentielle à la synthèse de l'uridine et de ses pyrimidines dérivées. La diminution des pyrimidines entraîne une inhibition du cycle cellulaire et favorise l'apoptose. De plus, la réduction des pyrimidines endogènes accentue la toxicité des INTI formant ainsi un véritable cercle vicieux. En fournissant à la cellule un supplément d'uridine, on contribue à rehausser le niveau des pyrimidines. L'administration de NucleomaxX, supplément diététique, permet d'augmenter le taux plasmatique d'uridine. Une étude randomisée menée par J. Sustinen (Helsinki-Finlande) sur 18 patients a observé l'effet de l'administration de 36 gr 3 fois par jour 10 jours par mois pendant 3 mois et a montré que son administration permet d'augmenter la quantité de la graisse sous-cutanée, sans augmentation de la graisse au niveau hépatique (16).

MODIFICATION DE LA THÉRAPIE ANTIRÉTROVIRALE

Au vu de l'implication particulière de quelques molécules dans le développement des lipodystrophies, certaines modifications thérapeutiques sont à considérer en priorité. Il peut s'agir de la substitution de molécules par des agents de la même classe thérapeutique, mais moins toxiques ou, dans certains cas, de l'éviction d'une classe thérapeutique (par exemple, arrêt des IP au profit des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse ou INNTI).

En cas de lipoatrophie, si le traitement antirétroviral comporte un dérivé thymidinique (AZT ou D4T) un changement pour un autre INTI moins toxique (abacavir, lamivudine, ténofovir) est conseillé. Si les seuls INTI reçus par le patient

sont non thymidiniques, on peut envisager un schéma thérapeutique sans nucléosidiques. Certaines stratégies, comme le remplacement de D4T (stavudine) ou d'AZT (zidovudine) pour d'autres molécules, ont montré leur intérêt. L'étude RAVE a été menée sur 105 patients présentant une lipoatrophie et dont le traitement antirétroviral comprenait soit de la zidovudine (AZT), soit de la stavudine (D4T). Tous les patients ont arrêté le dérivé thymidinique en le substituant pour l'abacavir (dans 50% des cas) ou pour le ténofovir chez les autres. Globalement, tous les patients ont montré un accroissement de la graisse sous-cutanée (confirmé par densitométrie) suite à cette substitution. On notait aussi une amélioration du bilan lipidique, plus marquée chez les patients sous ténofovir.

Au sein de la classe des IP, l'atazanavir et le saquinavir assurent un meilleur profil lipidique. L'étude récente BMS045, portant sur 96 semaines, a mis en évidence une efficacité similaire de deux IP, atazanavir et lopinavir, mais un meilleur profil lipidique pour l'atazanavir.

La substitution d'IP au profit d'INNTI a également été analysée, notamment dans l'étude menée par E. Negredo sur 77 patients, durant 12 mois, observant l'impact du remplacement d'un IP pour la névirapine (26 patients) ou pour l'efavirenz (25 patients) en comparaison avec le maintien de l'IP (26 patients). La suppression virale et la réponse immunitaire étaient similaires dans les 3 groupes. Le profil lipidique était meilleur pour le groupe névirapine. Aucun changement de la lipodystrophie n'a été observé pour les trois groupes.

Outre les modifications de traitement, l'arrêt thérapeutique a également été envisagé. L'étude SMART a regroupé 6.000 patients dans plusieurs pays. Ces patients étaient répartis en différents groupes pour randomisation, et, devaient suivre une thérapie continue ou l'interrompre, lorsque le taux de lymphocytes CD4 était supérieur 350/mm³ et, en tous les cas, à la recommencer s'il descendait en dessous de 250/mm³. L'étude a dû être arrêtée car les patients en interruption de traitement avaient un risque plus élevé de progresser vers le SIDA, mais aussi de développer une complication hépatique, rénale ou cardiaque. Les patients en interruption de traitement avaient un risque majoré de 50 % de développer un accident cardio-vasculaire (17).

Ainsi, diverses substitutions peuvent s'avérer intéressantes (18-20). Cependant, l'efficacité de l'association thérapeutique doit toujours rester la priorité et toute modification du traitement antirétroviral doit conduire à une réévaluation

de la charge virale. Pour rappel, les recommandations européennes suggèrent l'utilisation d'un IP ou un INNTI avec deux INTI.

INTERVENTIONS ESTHÉTIQUES

Lipohypertrophies

Si l'accumulation de graisse au niveau cervical, mammaire ou abdominal est importante et invalidante, le patient peut avoir recours à un remodelage par une technique de lipoaspiration qui ne concerne que le tissu adipeux sous-cutané. Il apparaît que le risque de récurrence est plus important chez les patients infectés par le VIH sous thérapie antirétrovirale que dans la population générale.

Lipoatrophies

L'autogreffe de tissu adipeux ou lipostructure par la technique de Coleman consiste à prélever de la graisse à un endroit où elle est en quantité normale ou excédentaire pour être réinjectée, après centrifugation, sous la peau dans les zones atrophiées. Cette méthode, applicable si la quantité de graisse à prélever est suffisante, nécessite une anesthésie générale. Une réintervention est parfois nécessaire car la résorption de cette graisse reste possible.

L'injection de produits de comblement dans les zones atrophiées est de plus en plus utilisée. Certains produits sont résorbables comme l'acide polylactique, l'acide hyaluronique et l'Eutrophill®. Malheureusement, leur résorption nécessite des injections à répétition pouvant représenter un désagrément pour le patient, tant au niveau de la douleur physique que du point de vue du coût. Parmi les produits considérés comme non résorbables, le Bio-Alcamid® est une endoprothèse injectable composée d'un polymère gélinifié (poly-alkyl-imide) pour 4 % et d'eau pour 96 %. Son avantage est d'être extractible si la correction est excessive. Son coût est également élevé (800 €10ml), mais les bénéfices du traitement sont durables.

CONCLUSION

Le syndrome de lipodystrophie entraîne, non seulement des modifications corporelles parfois difficilement vécues par le patient, mais aussi des complications métaboliques lipidiques et glucidiques pouvant être lourdes de conséquences. Différents facteurs interviennent dans la genèse de ce syndrome. Le rôle des traitements antirétroviraux ne peut être négligé à l'heure actuelle. Outre le suivi de la lymphocytose CD4, de la

charge virale, de l'évolution clinique du patient, les modifications de graisses corporelles ainsi que les complications métaboliques doivent être prises en considération. Les substitutions d'agents, voire de classes thérapeutiques, doivent parfois être envisagées. De même, lors de l'instauration d'une thérapie antirétrovirale, le choix de celle-ci doit porter, non seulement sur l'efficacité, mais aussi sur le profil de tolérance à long terme.

BIBLIOGRAPHIE

- Savès M, Raffi F, Capeau J, et al.— Factors related to the presence of fat redistribution in HIV-infected patients treated with protease inhibitors (Pi) –containing regimens, APROCO Cohort, 1999. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco : Fondation for Retrovirology and Human Health, 01-02/2000.
- Mercié P, Tchamgoué S, Dabis F, Pellegrin J.L.— Lipodystrophy in HIV -1-infected patients. *Lancet*, 1999, **354**, 867-868.
- Lichtenstein KA, Delaney KM, Armon C, et al.— Incidence of and risk factors for lipoatrophy (abnormal fat loss) in ambulatory HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndrom*, 2003, **32**, 48-56.
- Lichtenstein K, Ward D, Delaney K, et al.— Clinical factors related to the severity of fat redistribution in the HIV outpatient study (HOPS). 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco : Fondation for Retrovirology and Human Health, 01-02/2000.
- Yamauchi T, Kamon J, Minkoshi Y, et al.— Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med*, 2002, **8**, 1288-1295.
- Capeau J, Magré J, Vigouroux C, et al.— Diabète et syndromes lipodystroph génét et acquis. *Flammarion Méd Sc*, 2003, 101-102.
- Caron M, Auclair M, Vigouroux C, et al.— The HIV protease inhibitor indinavir impairs sterol regulatory element-binding protein-1 intranuclear localization, inhibits preadipocyte differentiation, and induces insulin resistance. *Diabetes*, 2001, **50**, 1378-1388.
- Lagothu C, Bastard JP, Auclair M, et al.— Antiretroviral drugs with adverse effects on adipocyte lipid metabolism and survival alter the expression and secretion of proinflammatory cytokines and adiponectin in vitro. *Antivir Ther*, 2004, **9**, 911-920.
- Caron M, Auclair M, Steringot H, et al.— Some HIV protease inhibitors alter lamin A/C maturation and stability, SREBP-1 nuclear localization and adipocyte differentiation. *AIDS*, 2003, **17**, 2437-2444.
- Kudlow BA, Jameson SA, Kennedy BK, et al.— HIV protease inhibitors block adipocyte differentiation independently of lamin A/C. *AIDS*, 2005, **19**, 1565-1573.
- Lewis W.— Mitochondrial dysfunction and nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy: experimental clarifications and persistent clinical questions. *Antiviral Research*, 2003, **58**, 189-197.
- Leclercq P.— Toxicité mitochondriale liée aux traitements antirétroviraux. *VIH édition*, 2004, 417-424.
- Roubenoff R, Schmitz H, Bairos L, et al.— Reduction of abdominal obesity in lipodystrophy associated with human immunodeficiency virus infection by means of diet and exercise : case report and proof of principle. *Clin Infect Dis*, 2002, **34**, 390-393.
- Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, et al.— Cardiovascular disease risk factors in HIV patients-association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS*, 2003, **17**, 1179-1193.
- Saint-Marc T, Touraine JL.— Effects of metformin on insulin resistance and central adiposity in patients receiving effective protease inhibitor therapy. *AIDS*, 1999, **13**, 1000-1002.
- Engelson ES, Glesby MJ.— Effect of recombinant human growth hormone in treatment of visceral fat accumulation in HIV. *J AIDS*, 2002, **30**, 379-391.
- Sutinen J, Walker U, Sevastianova K, et al.— Uridine supplementation increases subcutaneous fat in patients with HAART-associated lipodystrophy: a randomized, placebo-controlled trial. *Antiviral Therapy*, 2005, **10**, L7-Abstract 7
- Phillips A, Carr A, Neuhaus J, et al.— Interruption of ART and risk of cardiovascular disease: findings from SMART. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 25-28, 2007. Los Angeles. Abstract 41.
- Benn P, Sauret V, Cartledge J, et al.— Improvements in facial lipoatrophy at 48 weeks following substitution of a thymidine analogue with tenofovir or abacavir: a randomized, open-label study in people with lipoatrophy and virological suppression on Haart. *Antiviral Therapy*, 2005, **10**, L7-Abstract 8
- Murphy R, Zhang J, Hafner R, et al.— Switching to a thymidine analogue-sparing or a nucleoside-sparing regimen improves lipoatrophy : 24 weeks results of a prospective randomized clinical trial. ACTG 5110. Program and abstract of the 12th conference on Retroviruses and opportunistic Infections; February 22-25, 2005; Boston, Massachusetts. Abstract 45 LB.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr F. Uurlings, Centre de Référence SIDA, Polyclinique Brull, Quai G. Kurth 41, 4020 Liège, Belgique.
Email : fuurlings@chu.ulg.ac.be