

Prise en charge du syndrome Lipodystrophique au cours de l'infection VIH

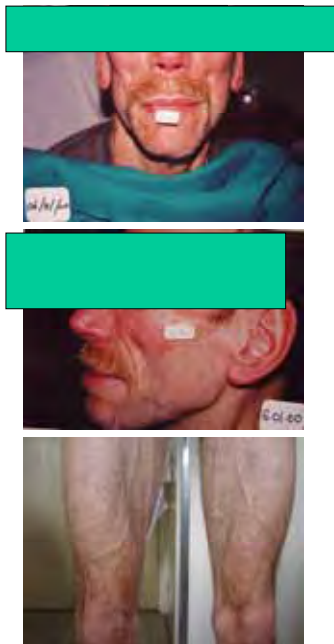
Pr Christine Katlama



Hopital Pitié – Salpêtrière
Paris

JNI Nice juin 2005

Lipoatrophie



Lipohypertrophie



Lipodystrophie : conséquences

- Impact négatif : physique, psychologique, qualité de vie
- Stigmatisation sociale : aspect de « malade du VIH »
- Diminution des activités sociales, sexuelles, perte de confiance en soi
 - Risque accru de syndrome dépressif
- Non adhérence au traitement antirétroviral : **risque accru**
- Majoration du coût de la prise en charge
- Conséquences métaboliques
 - Perturbations métaboliques fréquemment associées
 - Perte densité osseuse fréquemment associée

Lipodystrophie : Comprendre

Les mécanismes

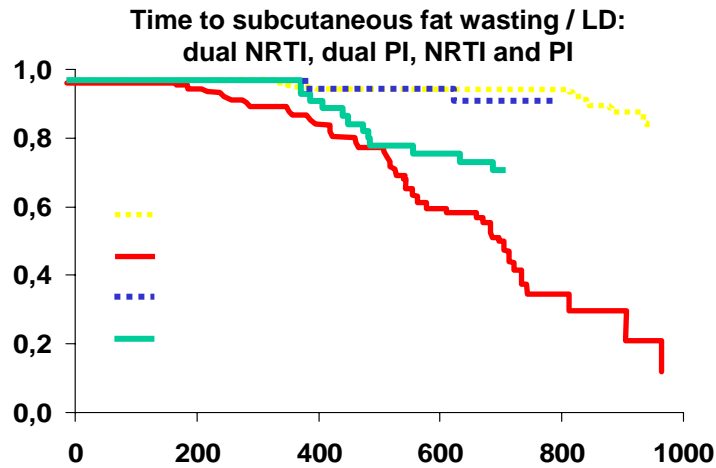
- Modifications adipocytes
- Insulino résistance
- Hyperlipidémie
- Toxicité mitochondriale

Les « coupables »

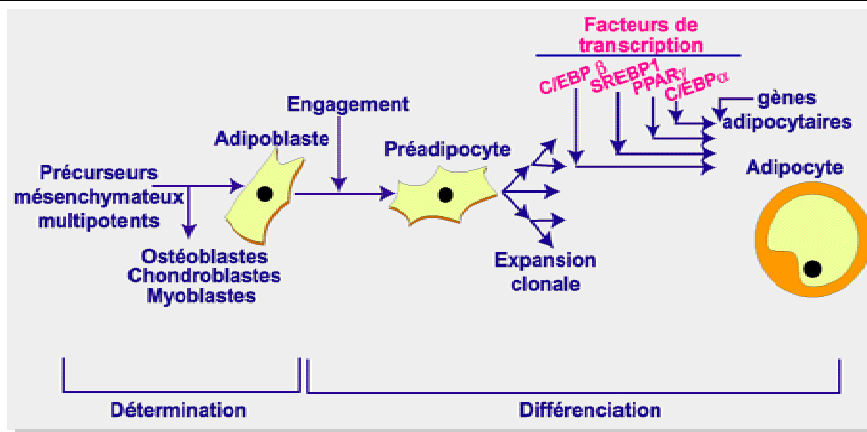
- Les ARV
 - IP
 - NRTI
- Le VIH ?

Evolutivité de la lipodystrophie ?
Traitement ?
Prévention?

L'exposition concomittante aux NRTIs et AUX IP augmente le risque de lipodystrophie



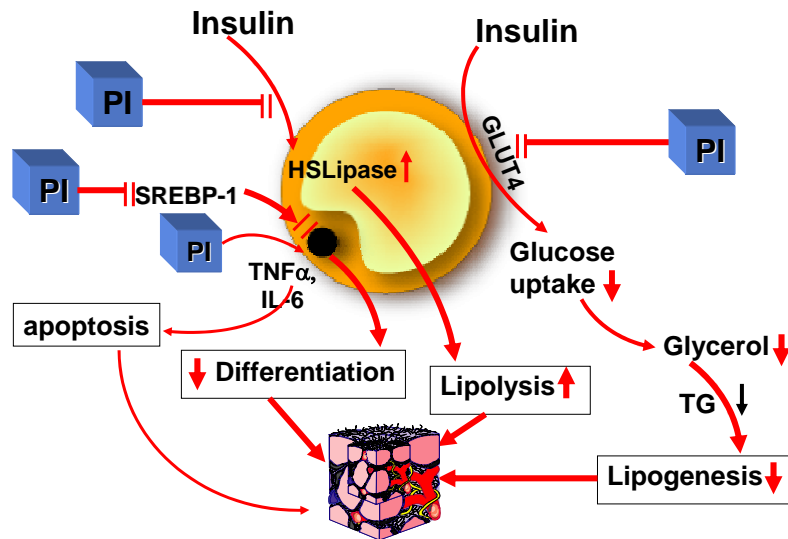
Adipogénèse et facteurs de différenciation des adipocytes



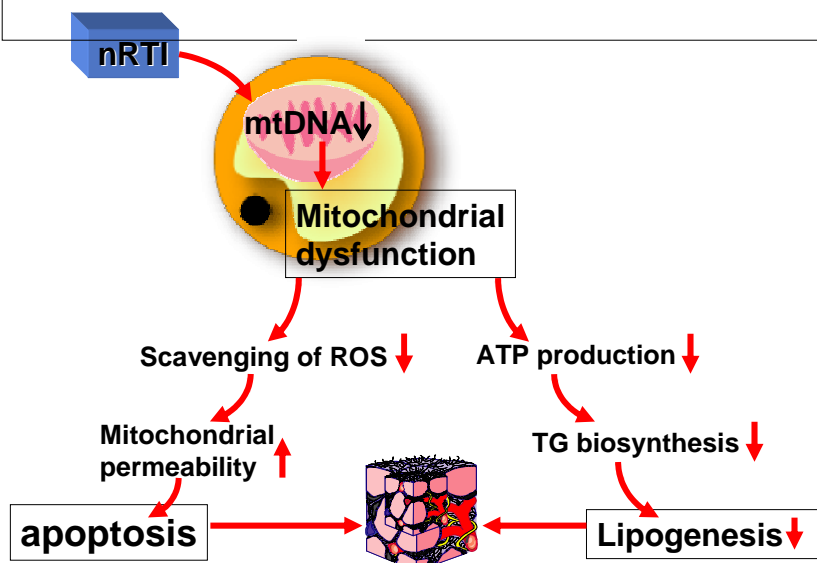
Les inhibiteurs de protéase diminuent l'expression des facteurs de transcription SERBP-1, PPAR γ et C/EBP α qui sont impliqués dans la différenciation adipocytaire.

Le D4t et l'AZT induisent une réduction de l'expression de PPAR γ et de C/EBP α et une diminution de l'accumulation lipidique dans les cellules adipeuses.

Multiples mécanismes par lesquels les IPs sont délétères pour l'adipocyte



Multiples mécanismes par lesquels les NRTIs sont délétères pour l'adipocyte

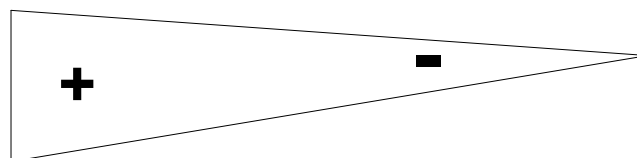


Affirmer le diagnostic de lipodystrophie

- Diagnostic clinique ++:
 - écouter le patient ;examiner
- Quantifier : essentiellement pour les essais cliniques
 - dexa scan
 - scanner : coupe en L4 et coupe à mi cuisse ou appréciation du volume

Certains NRTIs ont un profil métabolique plus favorable et des conséquences sur le tissu adipeux moins défavorables

Echelle de toxicité

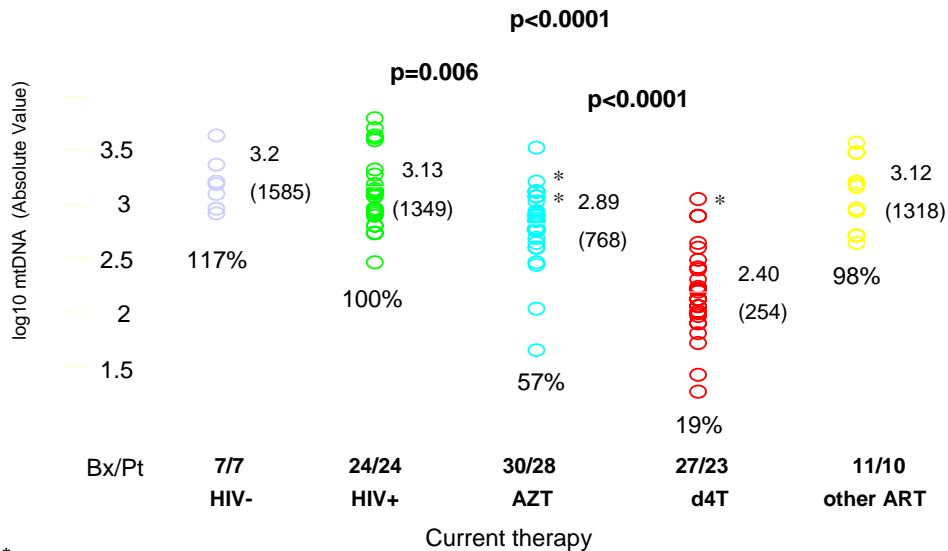


D4T AZT
DDC DDI

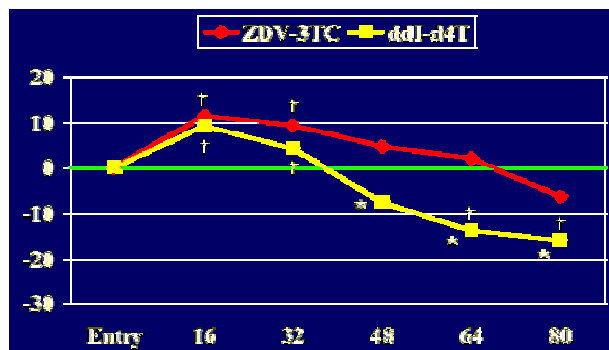
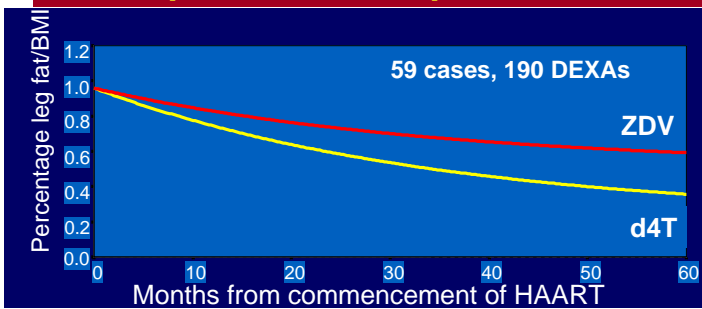
ABACAVIR
3TC

TENOFOVIR

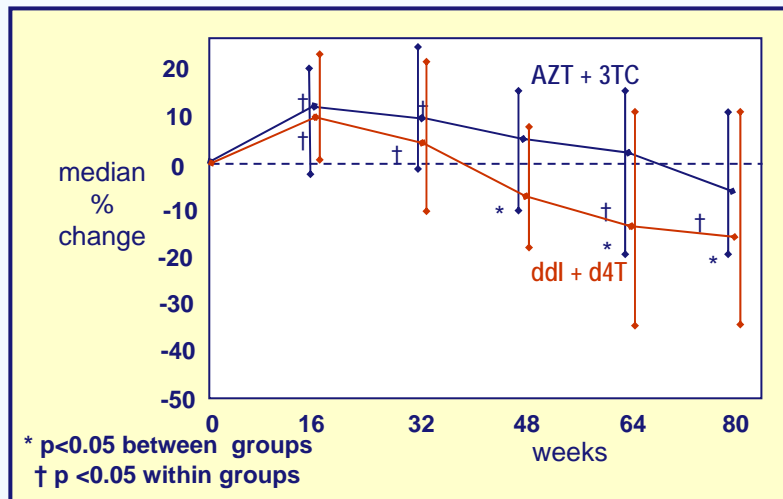
Comparisons of Adipocyte mtDNA (cps/cell) According to Current NRTI Treatment
 n=77 patients, 92 samples.



La perte du TA depend du choix du NRTI



ACTG 384: median % change in limb fat



Dube et al, IWADRLH 2002

ACTG 384 : modification de la répartition des graisses

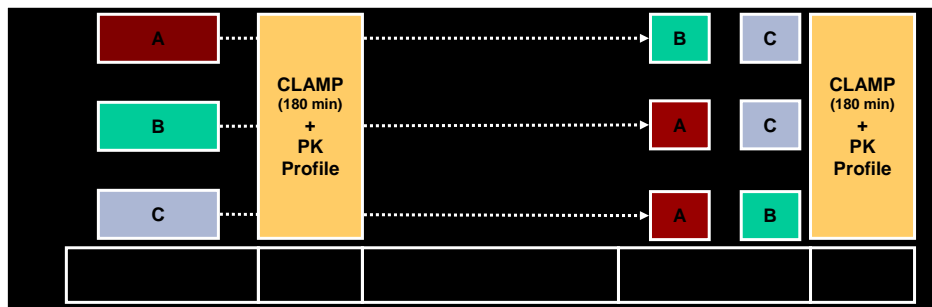
- 128 patients évalués par DEXA scan à J0 et S48
- Tous les patients ont une augmentation du TA central et périph. jusqu'à S16 puis diminution.
- Volume Tissu adipeux MI revient à valeur initiale:
 - ddl + d4T 32 semaines
 - AZT + 3TC 80 semaines
 - Nelfinavir diminue plus vite que efavirenz

**Tous les inhibiteurs de protéases
n'induisent pas
les mêmes conséquences
métaboliques**

Atazanavir :study design

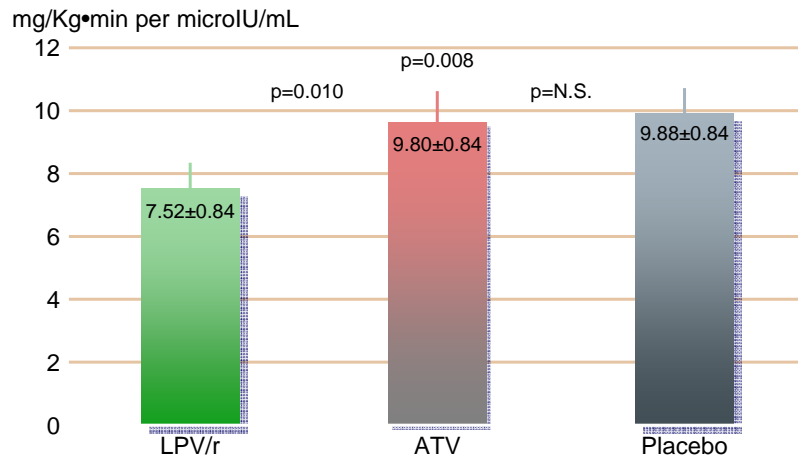
Randomized, double-blind, 3-treatment, 2-period crossover study,
healthy HIV-negative subjects (N=30)

Treatment A: **ATV 400 mg QD** + LPV/r BID Placebo (n=10)
 Treatment B: **LPV/r 400/100 mg BID** + ATV QD Placebo (n=10)
 Treatment C: **ATV QD Placebo** + LPV/r BID Placebo (n=10)



Noor M et al. 11th CROI, San Francisco, CA ; February 2004; Poster: 702

Lopinavir induit une insulino-résistance comparé à l'atazanavir chez le sujet non VIH



Plus l'IRes est grande, moins grande est la quantité de glucose à fournir

All statistical comparisons by ANOVA

Noor M et al. 11th CROI, San Francisco, CA February 2004; Poster: 702

Lipoatrophie : options thérapeutiques

Stratégies ayant prouvé leur efficacité :

- Switch des INTIs
 - d4T pour ABC ou ZDV ¹
 - d4T ou ZDV pour ABC ^{2,3}
 - d4T ou ZDV pour TDF ^{3,4,5}
- Acide Poly-L-Lactique (Newfill®) ⁶

Stratégies inefficaces :

- Switch d'IP ⁷
- Rosiglitazone avec maintien des NRTI ⁸

Ce qui est en évaluation

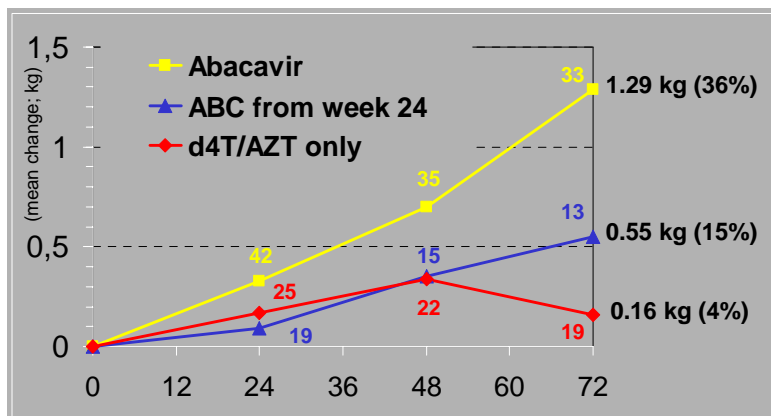
- Épargne d'INTIs

Hypothèse 1 : les NRTIs jouent un rôle essentiel dans la lipoatrophie

- Changer d' analogues nucléosidiques
- Se passer des NRTIsa

Etude MITOX *A. Martin et col. AIDS 2004*

- Evaluation de l'impact de l'arrêt des analogues de la thymidine (AZT/D4T) sur le tissu adipeux périphérique.
- Etude randomisée, ouverte sur 24 semaines.
- N=111 patients lipoatrophiques (D4T/AZT n=57pts, abacavir n=54 pts)
- Evaluation du tissu adipeux sur Dexa scan
- **A S 104, Augmentation significative de la masse grasse périphérique dans le groupe Abacavir comparé au groupe D4T/AZT (1,26 vs 0,49 kg) (p = 0,008)**



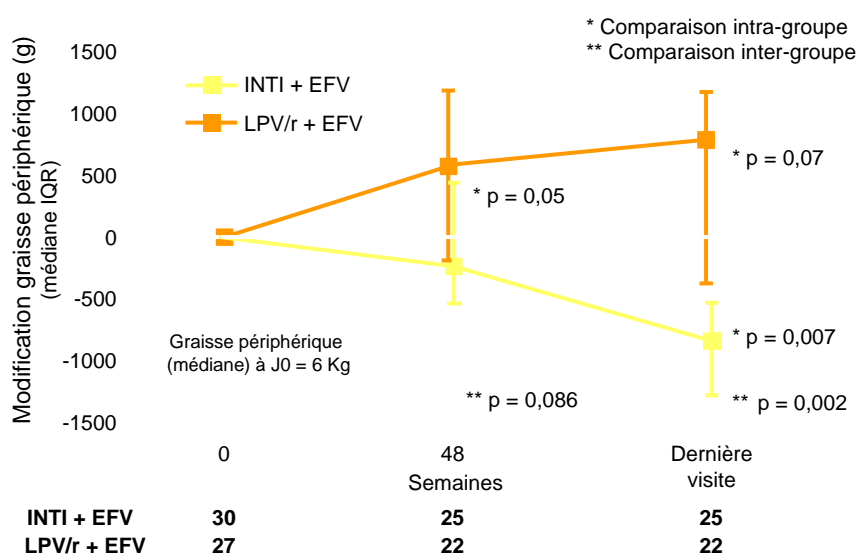
Réversion de la lipoatrophie sous traitement ARV sans INTI ? ACTG 5116(1)

- Patients avec CV < 200 c/mL sous 2 INTI + IDV (\pm EFV ou NFV) et sous HAART depuis > 18 mois
- Randomisation (n = 236) : 2 INTI + EFV 600 mg QD (n = 118) vs LPV/r 533/133 mg BID + EFV 600 mg QD (n = 118)
- Suivi médian : 110 semaines
 - Plus d'échecs virologiques ou d'arrêts pour intolérance avec LPV/r + EFV

	LPV/r + EFV	2 INTI + EFV
Echec virologique (n = 21 ; 9 %)	14 (12 %)	7 (6 %)
Arrêt pour toxicité (n = 26 ; 11 %)	20 (17 %)	6 (5 %)

- Sous-étude métabolique chez 62 patients (ACTG 5125s) : réalisation d'un DEXA à J0, S48 puis toutes les 16 semaines jusqu'à la fin du suivi (médiane : 104 semaines) : évaluation graisse périphérique (membres supérieurs et inférieurs)
- Objectifs secondaires : lipides, glucose, insuline, densité minérale osseuse

Réversion de la lipoatrophie sous traitement ARV sans INTI ? ACTG 5116(2)



Réversion de la lipoatrophie sous traitement ARV sans INTI ? : ACTG A5110 (1)

132

Lipoatrophie clinique	n=37	A1 : Epargne analogues de la thymidine : Switch d4T ou ZDV pour ABC		
> 24 semaines sous ZDV ou d4T ARN VIH < 500 c/mL	n=40	A2 : Epargne des INTI Switch pour LPV/r + NVP		
Scanner de cuisse "interprétable"	n=11	B1 : Différé	Switch d4T ou ZDV pour ABC	
	n=13	B2 : Différé	Switch pour LPV/r + NVP	
n = 101 15 centres	0	24s	48s	72s

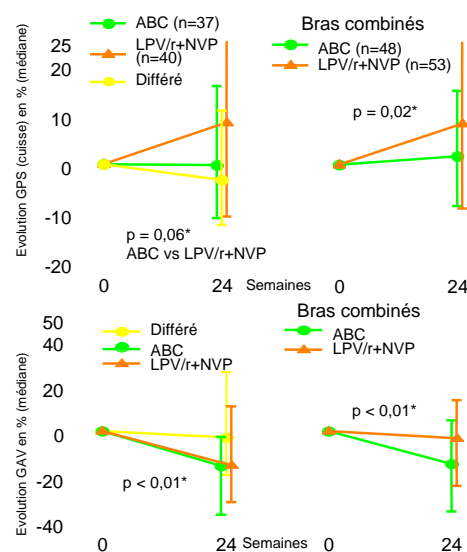
- Randomisation 2:2:1:1
- Stratification sur la prise, à l'inclusion, de d4T ou de ZDV
- Critère de jugement principal : A1 vs A2 à S24
- Critères secondaires : bras combinés [A1 (J0-S24) + B1 (S24-S48)] vs [A2 (J0-J24) + B2 (S24-S48)]

Murphy R., CROI 2005, Abs. 45

Réversion de la lipoatrophie sous traitement ARV sans INTI ? : ACTG A5110 (2) : Résultats

133

- Switch de d4T ou de ZDV pour LPV/r + NVP : **amélioration significative de la graisse périphérique sous cutanée (GPS) à S24**
- Switch de d4T ou de ZDV pour un schéma avec ABC ou avec LPV/r + NVP : **amélioration significative de la graisse abdominale sous cutanée (GAS) et viscérale (GAV) et du rapport GAV : GAS**
- Evolution virologique favorable, avec augmentation significative des CD4 sous LPV/r + NVP (+ 8 % vs -5 % sous schéma avec ABC ; p=0,03)

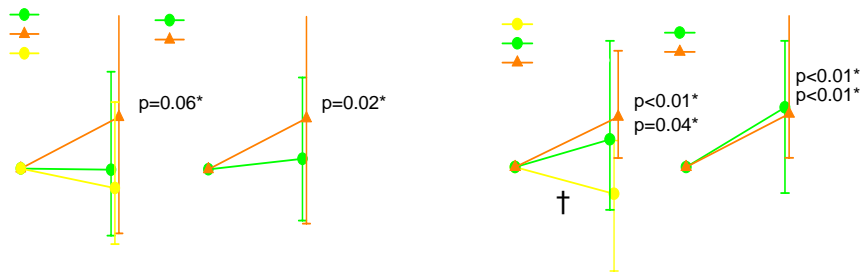


Murphy R., CROI 2005, Abs. 45

Evolution du tissu adipeux sous cutané

Cuisse

Abdomen

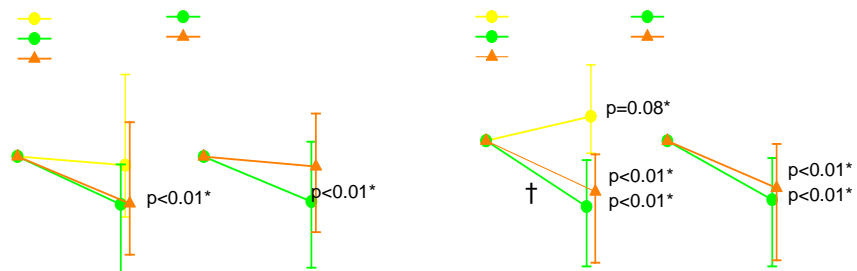


*comparaison intra-groupe
† Comparaison inter-groupe $p<0.01$

Evolution du tissu adipeux abdominal

VAT

VAT/TAT



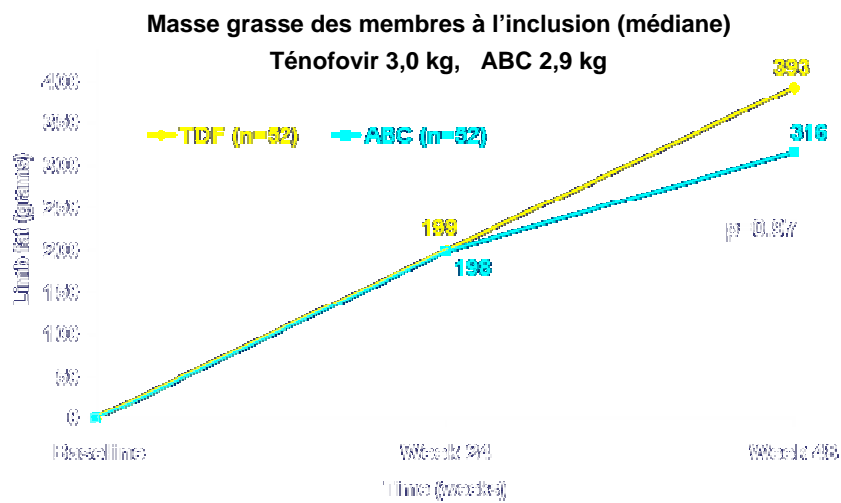
*comparaison intra-groupe
† Comparaison inter-groupe $p<0.01$

Étude RAVE: Ténofovir versus abacavir en switch d'AZT ou de d4T

Patients prétraités par analogue de la thymidine (n = 105) randomisé 1:1	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="background-color: yellow; padding: 5px;">Ténofovir QD</td> <td style="padding: 5px;">48 semaines</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">+ INTI (non thymidiniques)</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">+ IP, IP/r ou INNTI</td> <td></td> </tr> </table> <p style="text-align: center;"><u>Critère d'inclusion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lipoatrophie modérée-sévère • Taux d'ARN VIH <50 copies/mL • Traitement stable par ARV depuis >24 semaines <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="background-color: cyan; padding: 5px;">ABC BID</td> <td style="padding: 5px;">48 semaines</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">+ INTI (non thymidiniques)</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">+ IP, IP/r ou INNTI</td> <td></td> </tr> </table>	Ténofovir QD	48 semaines	+ INTI (non thymidiniques)		+ IP, IP/r ou INNTI		ABC BID	48 semaines	+ INTI (non thymidiniques)		+ IP, IP/r ou INNTI	
Ténofovir QD	48 semaines												
+ INTI (non thymidiniques)													
+ IP, IP/r ou INNTI													
ABC BID	48 semaines												
+ INTI (non thymidiniques)													
+ IP, IP/r ou INNTI													

Moyle G *et al.*. 12th CROI 2005, Boston, oral 44LB.

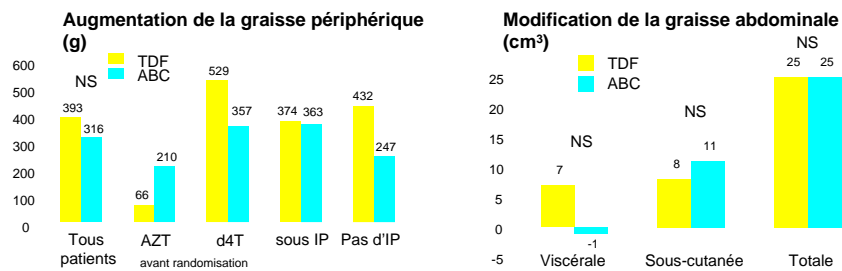
Étude RAVE : Variation médiane de la masse grasse des membres identique dans les 2 bras (DEXA, analysée en ITT, M=F)



Moyle G *et al.*. 12th CROI 2005, Boston, oral 44LB.

Etude RAVE (1) Le switch TDF ou ABC améliore la lipoatrophie chez les patients lipoatrophiques s sous analogue de la thymidine :

- Etude randomisée :
 - 105 patients avec lipoatrophie modérée à sévère sous HAART comportant AZT ou d4T, avec CV < 50 c/mL
 - Switch pour Ténofovir ou Abacavir, évaluation à S48
 - Critère principal : masse grasseuse des membres par DEXA

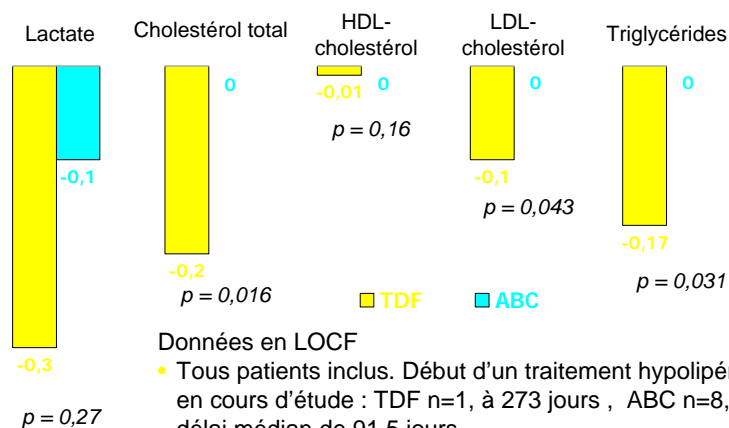


- Restauration similaire de la graisse des membres (+ 10 % environ) ou sous-cutanée abdominale avec TDF ou ABC
- Amélioration dyslipidémie dans bras TDF

Moyle G., CROI 2005, Abs. 44LB

135

Etude RAVE : Le switch avec TDF est supérieur à ABC pour les troubles lipidiques



- Tous patients inclus. Début d'un traitement hypolipémiant en cours d'étude : TDF n=1, à 273 jours, ABC n=8, après délai médian de 91,5 jours
- Prélèvements pratiqués à jeun ou non. Résultats similaires lorsque seuls les prélèvements réalisés à jeun sont inclus

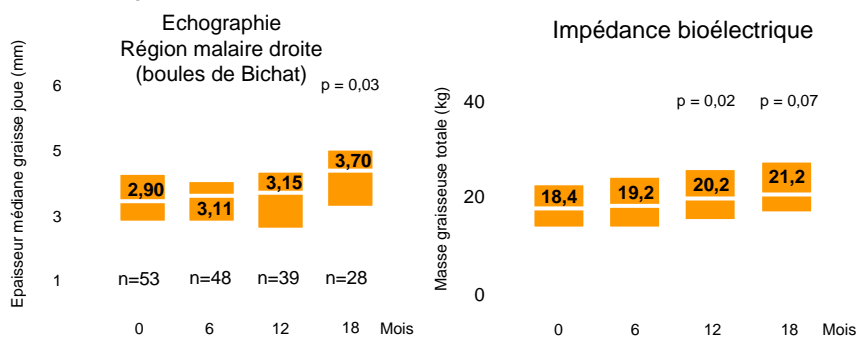
* Valeur du p du test en U de Mann-Whitney

Moyle G., CROI 2005, Abs. 44LB

Etude LIPOTEST

Amélioration de la lipoatrophie par le switch de stavudine pour ténofovir :

- Etude ouverte prospective : switch d4T pour TDF
- Inclusion si lipoatrophie face (diagnostic clinique), CV < 50 c/ml, traitement ARV inchangé, avec d4T > 6 mois



- Suivi 18 mois : diminution rapide du cholestérol total, du LDL cholestérol, des triglycérides, du lactate (si hyperlactatémie à J0) ; augmentation modérée de l'ADN mitochondrial des PBMC. Augmentation modeste, à M18, de l'épaisseur de graisse des boules de Bichat

Ribera E., CROI 2005, Abs. 860

Etudes randomisées d'épargne d'INTI ou d'analogues de la thymidine (AT)

Résultats sur la lipoatrophie - Synthèse

137

Etude	Profil des patients	ARVs en cours	Switch : randomisation	Effet sur graisse SC
RAVE (1) n=105	Lipoatrophie ARN < 50 c/mL	Avec AT	AT pour : - TDF - ABC	↑↑ ↑↑
AACTG 5125S (2) n=62	18 mois HAART ARN < 200 c/ml	2 INTI + IDV ± (EFV ou NFV)	2 INTI + EFV vs LPV/r + EFV	↓ ↑↑
AACTG 5110 (3) n=101	Lipoatrophie ARN < 500 c/ml	Avec AT	AT pour : - ABC - INTI pour LPV/r + NVP	= ↑↑(tendance)
Etude Barcelone (4) n=56	ARN < 200 c/ml ≥ 6 mois Cliniquement stable	Avec d4T 40 mg x 2/j	d4T 40 mg pour : - poursuite d4T 40 mg - d4T 30 mg - TDF	↓ ↑ ↑↑

1. Moyle G. CROI 2005, Abs. 44LB; 2. Tebas P. Abs. 40;
3. Murphy R; Abs. 45LB; 4. Milinkovic A, Abs. 857

Reiss P., CROI 2005, Abs. 65

- Utilisation des agonistes de la différenciation adipocytaires (thiazolidinediones)
- Utilisation de la metformine

Interventions potentielles sur les troubles de la répartition des graisses

- **Hormone de croissance rHGH:** - diminution de la graisse viscérale modeste ms aussi du TA périphérique....
 - aggravation de l'insulinorésistance
- **Metformine:** - ↓graisse viscerale mais aussi de la periphérique!!
 - améliore l'insulinorésistance.

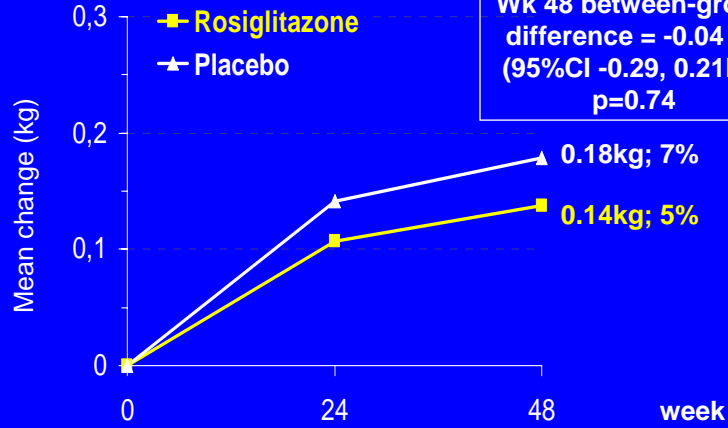
Au total décevant !
- **"Glitazones":** - Amélioration de l'insulinorésistance.
 - Resultats variables sur TA.
 - Patients potentiellement bénéficiaires

encore à définir

Plus prometteur en combo avec un HAART peu toxique ?

Rosiglitazone et lipoatrophie

Limb fat - DEXA

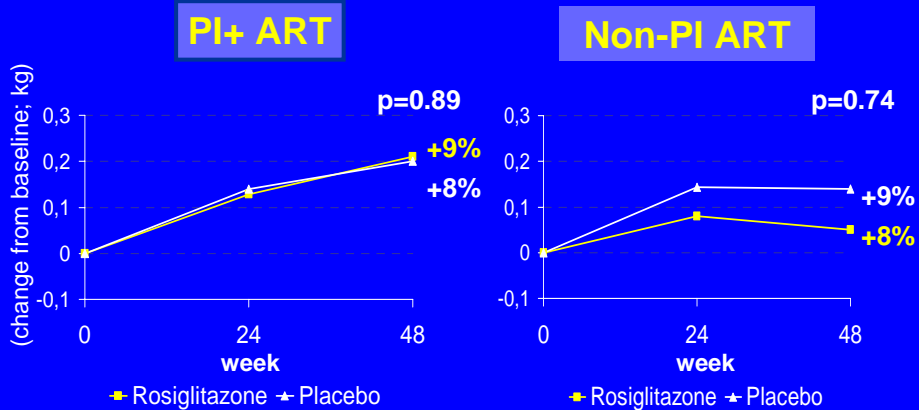


n	Rosiglitazone	Placebo
0	53	55
24	53	54
48	52	53

Carr A et al. Lancet 2004; 363: 429-38

Rosiglitazone et lipoatrophie

Limb fat - DEXA

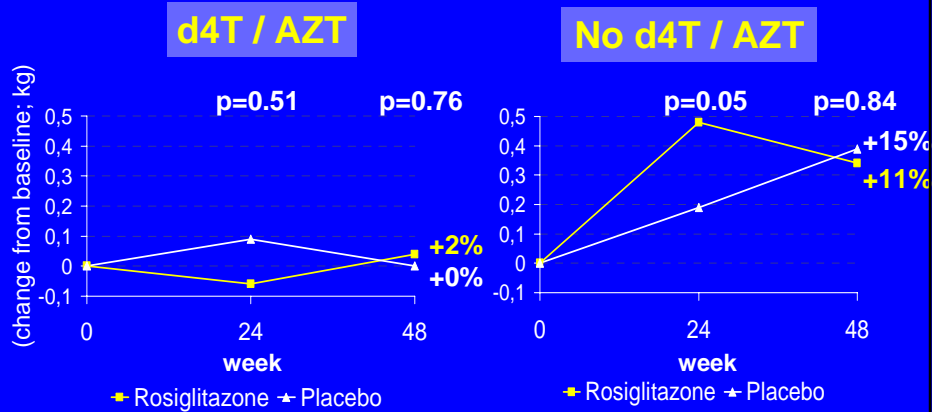


P values for interaction: week 24 = 0.80; week 48 = 0.70

Carr A et al. Lancet 2004; 363: 429-38

Rosiglitazone et lipoatrophie

Limb fat - DEXA



P values for interaction: week 24 = 0.047; week 48 = 0.72

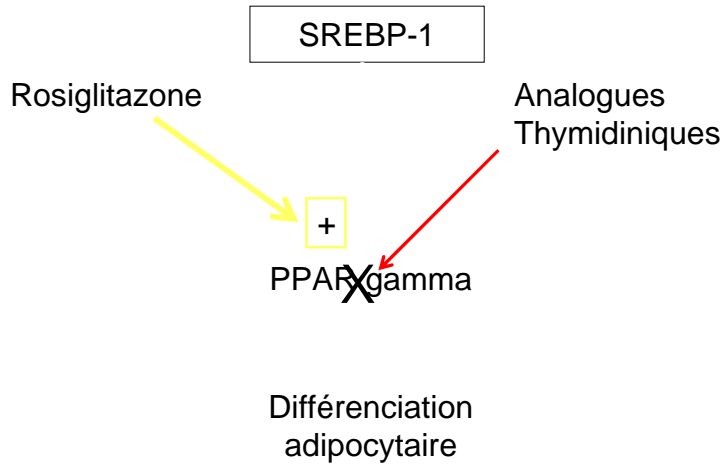
Carr A et al. Lancet 2004; 363: 429-38

Complications métaboliques et HAART Lipodystrophie

Rosiglitazone

Study	Sutinen	Gelato	Carr	Hadigan
Design	RCT	Open-label	RCT	RCT
n (Rosi/Pbo)	15/15	8	53/55	16/12
Population	LD	LD/IR	LD	LD/IR
Dose (mg/day)	8	8	8	4
Duration (wks)	24	12	48	12
Insulin	↓	-	RCT	↓
Glucose uptake	-	↑	-	↑
Adiponectin	-	-	↑	↑
SAT	no Δ	↑	no Δ	↑
VAT	no Δ	↓	no Δ	no Δ
Trigs / Chol	↑↑	↑?/-	↑↑	=/↑

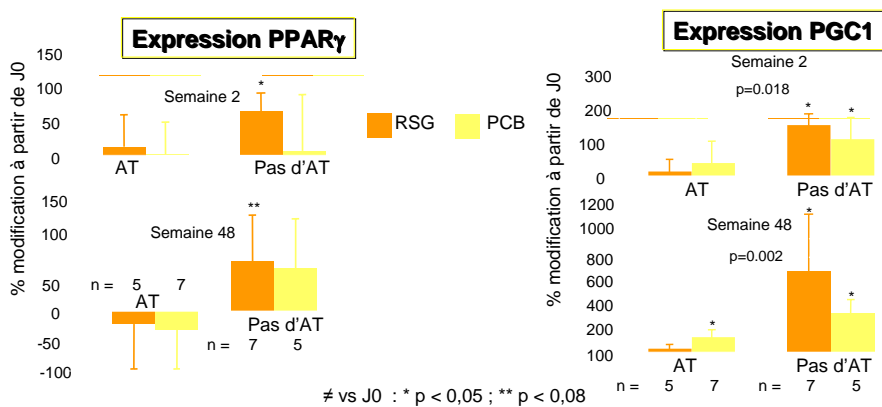
Le maintien des analogues de la thymidine expliquent l'absence d'effet des glitazones sur la lipoatrophie (2)



Reiss P., CROI 2005, Abs.65

Les analogues de la thymidine expliquent l'absence d'effet des glitazones sur la lipoatrophie (1)

- 44 des 108 patients de l'étude ROSEY : biopsie sous-cutanée à J0, S2, S48



Pas de ≠ significative entre AT et pas d'AT

Mallon P., CROI 2005, Abs. 41

Stratégies palliatives

Autogreffe de graisse

Levan et col AIDS 2002, 16:1981-1987

- 15 patients
- Bons résultats esthétiques chez les 13 patients évalués
- Maintien de la correction à 6 mois
- Avantages
 - Pas de réaction allergique
 - Méthode « plus naturelle »
- Inconvénients
 - Méthode chirurgicale
 - Délai d'attente
 - Coût



Fig. 8. (a) Evaluation before autologous fat injection. (a) Full facial photo; (b) oblique photo; (c) magnetic resonance imaging (MRI) the arrows indicate the sites of atrophy.

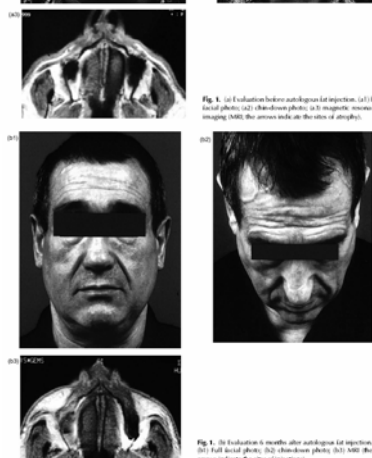
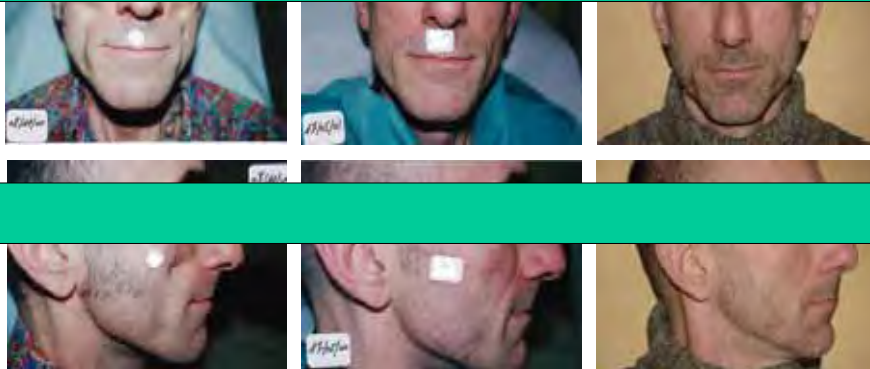


Fig. 9. (a) Evaluation 6 months after autologous fat injection. (a) Full facial photo; (b) oblique photo; (c) MRI the arrows indicate the sites of injection.

Utilisation de l'acide polylactique (Newfill)



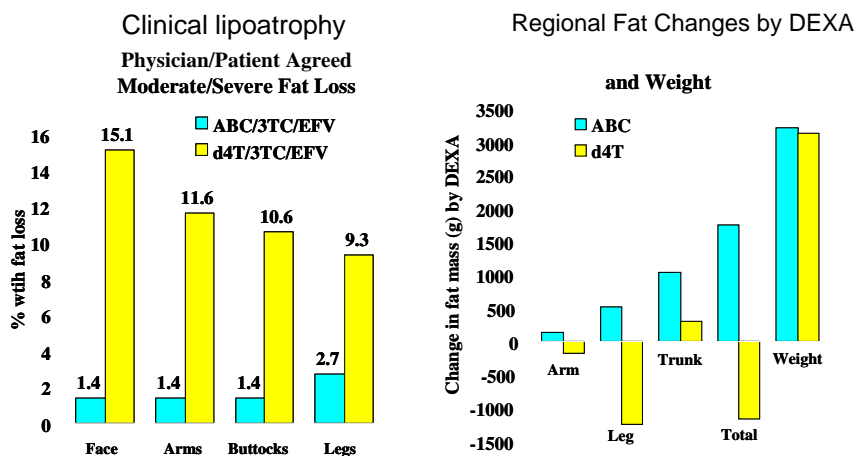
Prévention de la lipodystrophie

Essai ABCDE : Abacavir versus d4T chez des patients naïfs

- Étude espagnole randomisée multicentrique ouverte de 96 semaines
- 237 Patients naïfs avec CV > 1 500 copies/ml
- Randomisation en 2 groupes
 - **ABC (300 mg BID) + 3TC** (150 mg BID ou 300 mg QD) + EFV (600 mg QD) (n = 115)
 - **d4T (30 ou 40 mg BID) + 3TC** (150 mg BID ou 300 mg QD) + EFV (600 mg QD) (n = 122)
- Critère principal : présence d'une lipo-atrophie modérée à sévère (notée à la fois par le clinicien et par le patient)

Podzamczar D et al. 12th CROI 2005, Boston, poster 587.

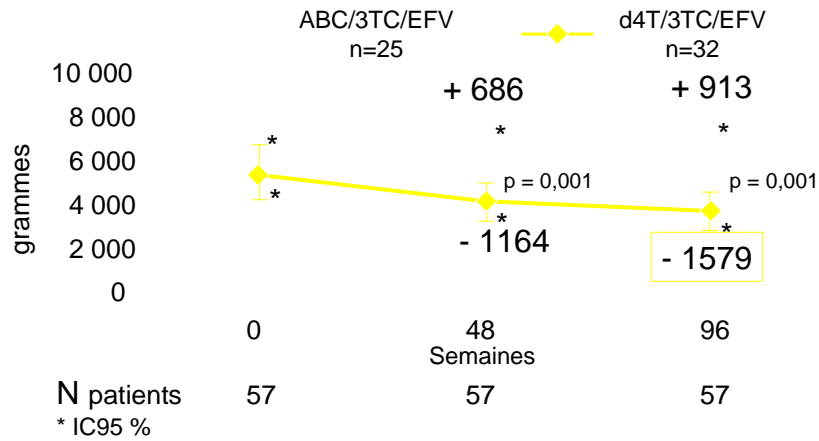
ABCDE Study: Week 48 Morphologic Outcomes



Podzamczar et al. 11th CROI 2004, Abstract 716

Etude ABCDE : ABC vs d4T + 3TC/EFV en 1^{ère} ligne de traitement

Modification de la graisse de cuisse par DEXA (moyenne) Analyse en ITT



Podzamczar D., CROI 2005, Abs. 857

Etude 903 et 903E Patients naïfs ARV

Etude 903

Viread	QD
EFV	QD
3TC	BID
d4T placebo	BID

144 semaines

Maintien Viread
n = 115

d4T	BID
EFV	QD
3TC	BID
TDF placebo	QD

Switch d4T pour Viread
n = 85

144 semaines

Etude 903E

Viread	QD
EFV	QD
3TC	QD

96 Semaines
Total = 200

Patients naïfs
(n=600)
randomisés
1:1

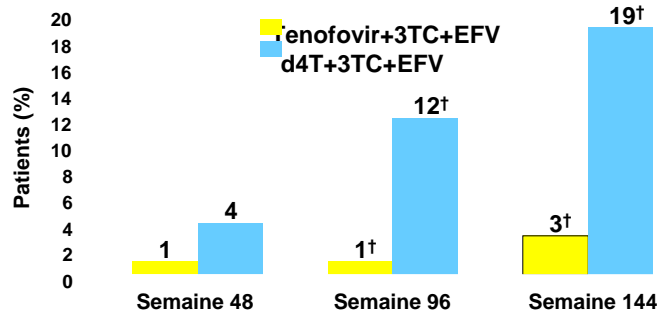
Suleiman et al, ICAAC; Washington, DC: 2004

Etude 903
Lipodystrophies à 3 ans : Ténofovir comparé à d4T
chez le patient naïf

Patients (%) avec lipodystrophies*

* Définies par l'investigateur

† p < 0.001



T. Adipeux périphérique (moyenne):

96 semaines: TDF 7.9kg vs d4T 5.0kg (p<0.001)

144 semaines: TDF 8.7kg vs d4T 4.4kg (p<0.001)

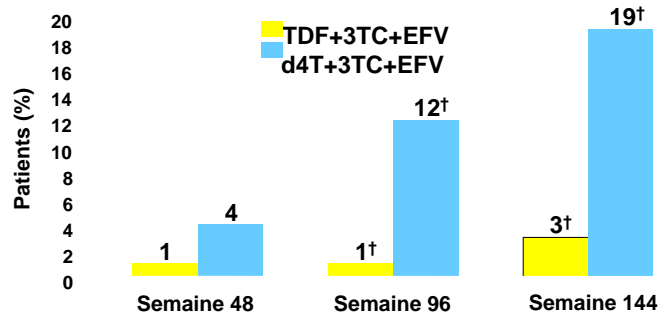
Gallant JE et al. *JAMA* 2004;292:191-201;
 Gallant JE et al. XV WAIDS; 2004; Bangkok, Thailand. Poster # 4538

Etude 903: Evaluation de la lipodystrophie apres 3 ans
chez le patient naïf

Patients (%) avec lipodystrophies*

* Définies par l'investigateur

† p < 0.001



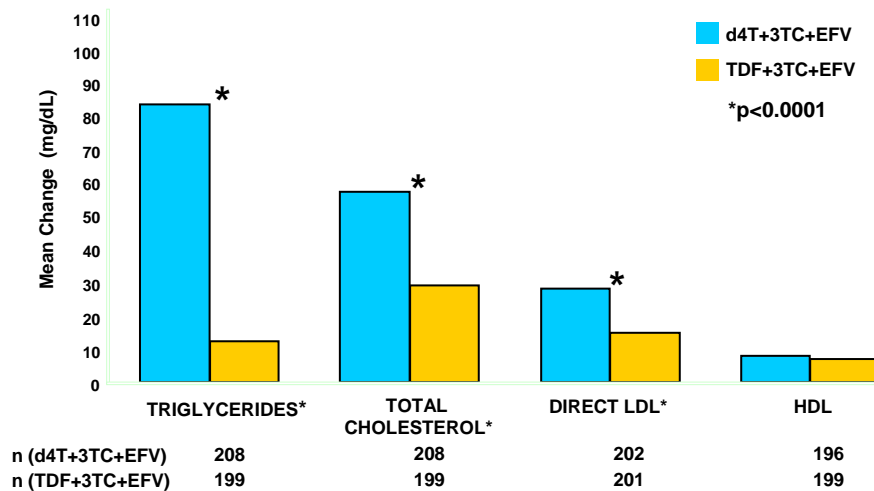
T. Adipeux périphérique (moyenne):

96 semaines: TDF 7.9kg vs d4T 5.0kg (p<0.001)

144 semaines: TDF 8.7kg vs d4T 4.4kg (p<0.001)

Gallant JE et al. *JAMA* 2004;292:191-201;
 Gallant JE et al. XV WAIDS; 2004; Bangkok, Thailand. Poster # 4538

Study G 903: Mean Change (95% CI) in Fasting Lipid Profile Through Week 48



Gallant JE et al. JAMA 2004;292:191-201

Prise en charge d'une lipodystrophie

- Lipoatrophie prédominante
 - 1° Etape : Modifier la thérapeutique antirétrovirale
 - remplacer un « nuke » lipotoxique par un moins toxique
 - se passer de NRTIdble IP ou NNRTI /IP
 - 2° Etape : Pallier le deficit de masse grasse stt au niveau du visage: techniques de remplissage

Prise en charge d'une lipodystrophie(2)

- Lipohypertrophie : moins étudiée
 - 1° étape : modifier tt ARV
role des glitazones?
 - 2° étape : Chirurgie palliative – reduction d'une bosse de bison
 - liporeduction
 - Hormone de croissance: resultats modestes
 - Prise en charge du syndrome métabolique ++

Lipodystrophie :Perspectives?

- La prise en charge de la lipodystrophie commence à s'améliorer
- Les NRTIs de nature thymidiniques sont plus toxiques sur l'adipocytes
- Le role bénéfique des glitazones reste à demontrer en particulier couplées à une stratégie sans NRTI
- Les techniques palliatives doivent pouvoir etre utilisées bénéfice psycho ++
- Les NRTIs non « adipotoxiques » le sont ils pour « la vie » ?
- Quid des IPS moins « métabolicoxiques » au long cours ?
- Essai de stratégies de prévention en cours