

# 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

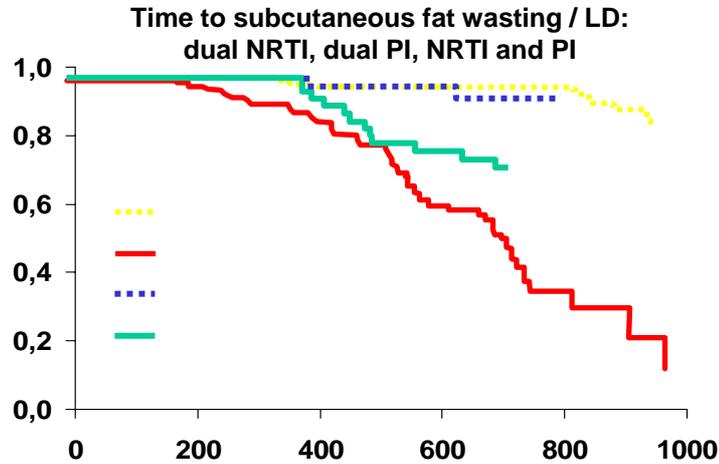
- Modifications adipocytes
- Insulino résistance
- Hyperlipidémie
- Toxicité mitochondriale

### Les « coupables »

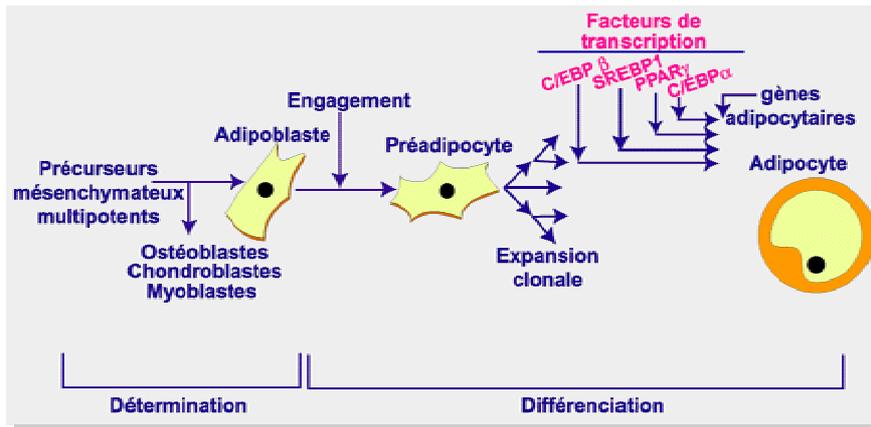
- Les ARV
  - IP
  - NRTI
- Le VIH ?

Evolutivité de la lipodystrophie ?  
Traitement ?  
Prévention?

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



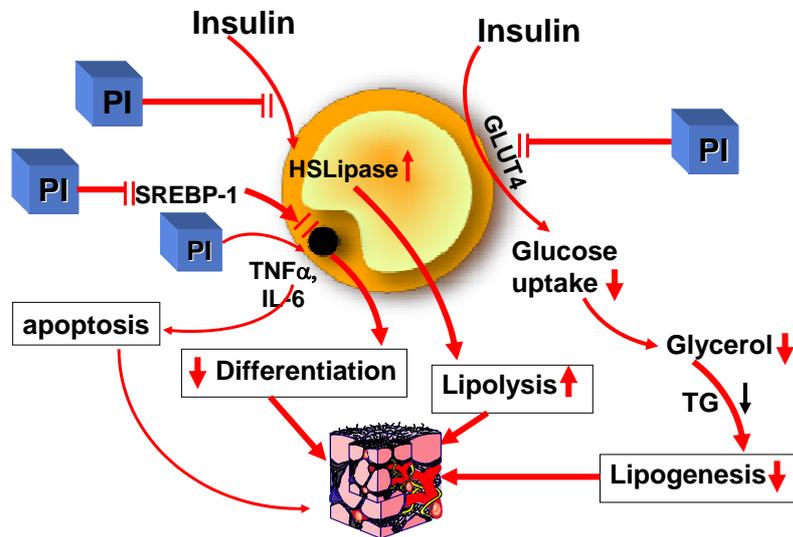
## Adipogénèse et facteurs de différenciation des adipocytes



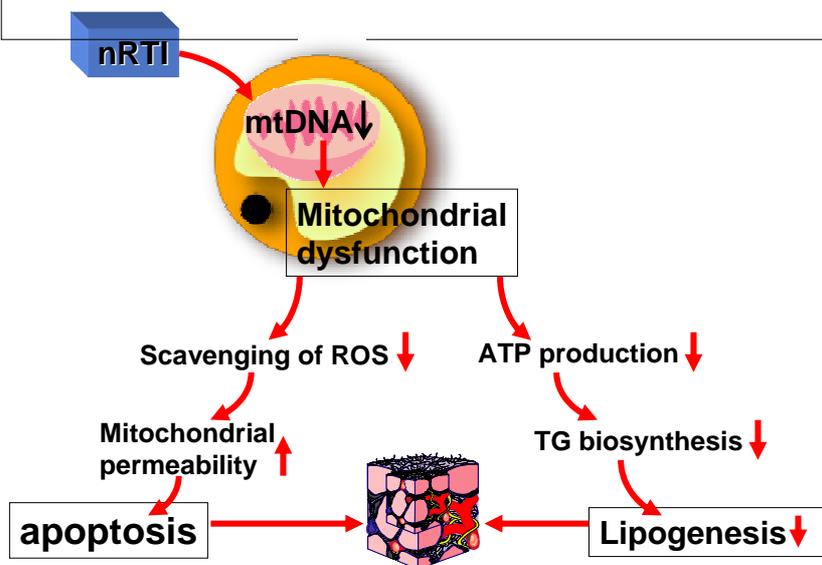
Les inhibiteurs de protéase diminuent l'expression des facteurs de transcription SERBP-1, PPAR $\gamma$  et C/EBP $\alpha$  qui sont impliqués dans la différenciation adipocytaire.

Le D4t et l'AZT induisent une réduction de l'expression de PPAR $\gamma$  et de C/EBP $\alpha$  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

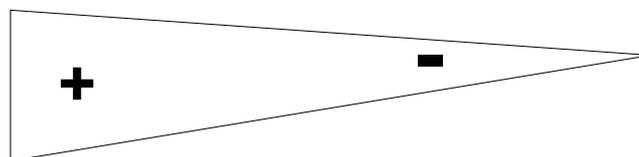


## Affirmer le diagnostic de lipodystrophie

- 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

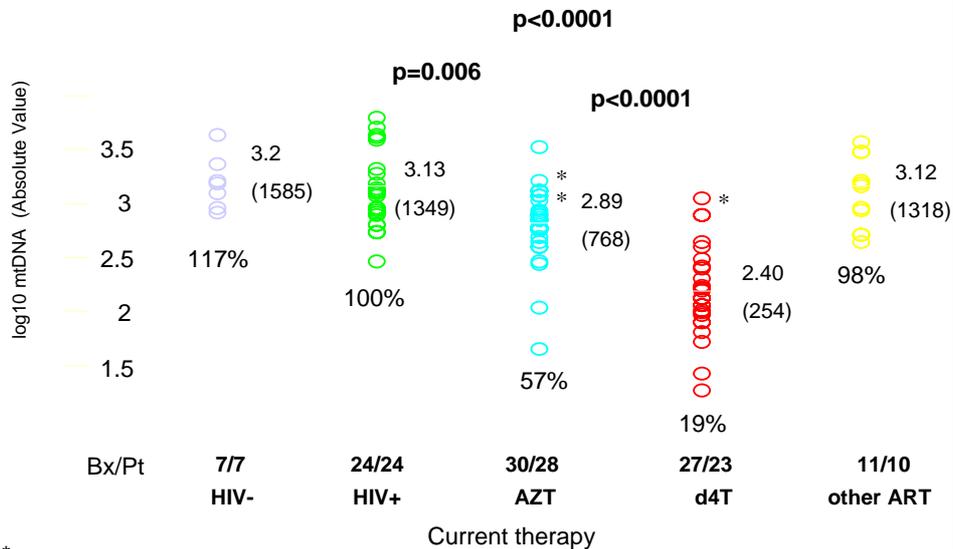


D4T    AZT  
DDC    DDI

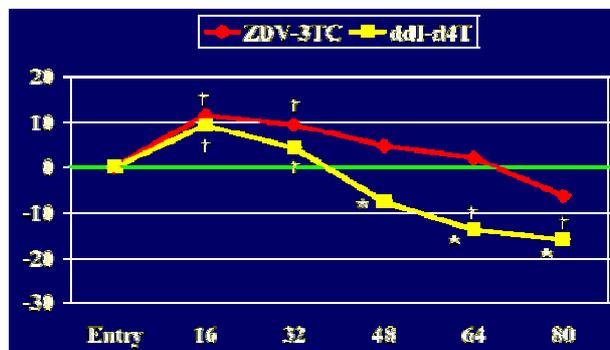
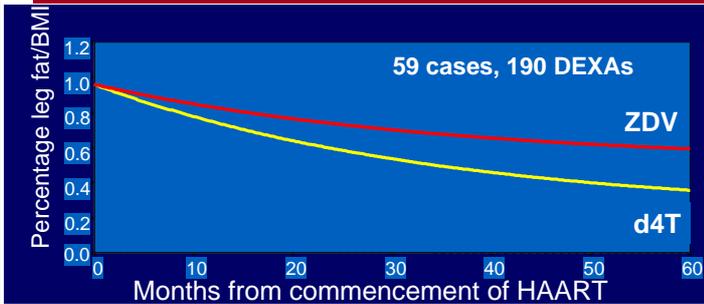
ABACAVIR  
3TC

TENOFOVIR

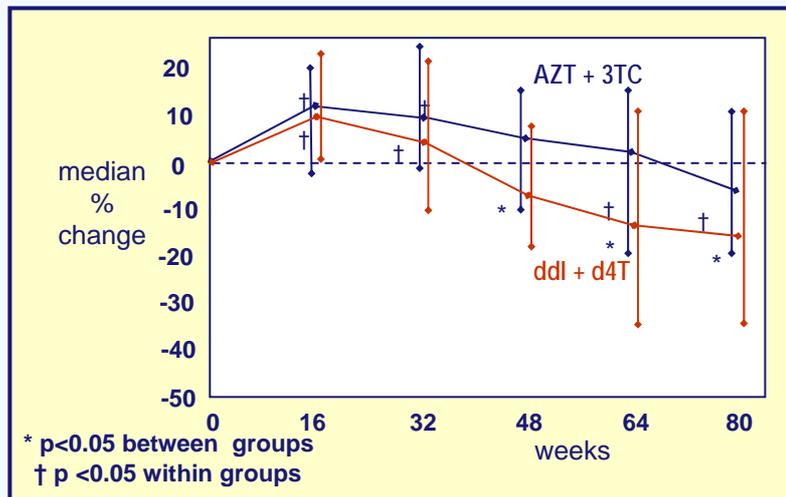
Comparisons of Adipocyte mtDNA (cps/cell) According to Current NRTI Treatment  
 n=77 patients, 92 samples.



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

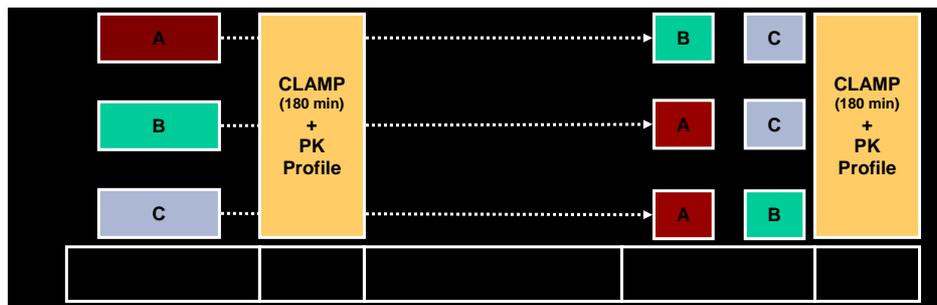
- 128 patients évalués par DEXA scan à J0 et S48
- Tous les patients ont une augmentation du TA central et périph. jusqu'à S16 puis diminution.
- Volume Tissu adipeux MI revient à valeur initiale:
  - ddl + d4T 32 semaines
  - AZT + 3TC 80 semaines
  - Nelfinavir diminue plus vite que efavirenz

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

## Atazanavir :study design

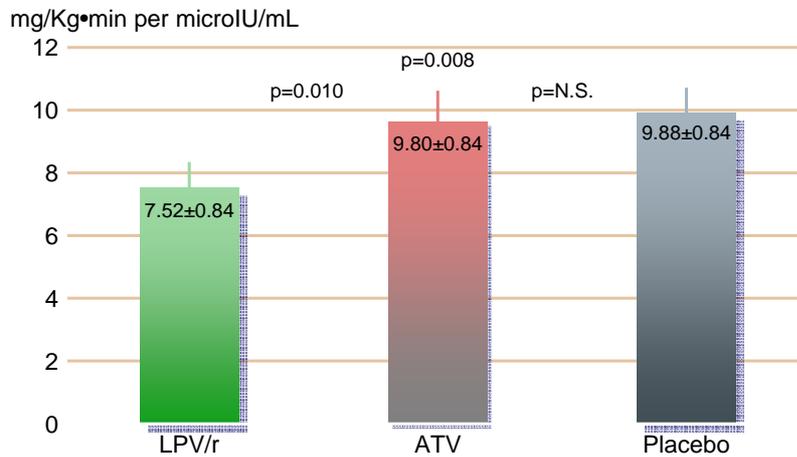
Randomized, double-blind, 3-treatment, 2-period crossover study,  
healthy HIV-negative subjects (N=30)

Treatment A:	<b>ATV 400 mg QD</b>	+	LPV/r BID Placebo	(n=10)
Treatment B:	<b>LPV/r 400/100 mg BID</b>	+	ATV QD Placebo	(n=10)
Treatment C:	<b>ATV QD Placebo</b>	+	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 <sup>1</sup>
  - d4T ou ZDV pour ABC <sup>2, 3</sup>
  - d4T ou ZDV pour TDF <sup>3, 4, 5</sup>
- Acide Poly-L-Lactique (Newfill®) <sup>6</sup>

### Stratégies inefficaces :

- Switch d'IP <sup>7</sup>
- Rosiglitazone avec maintien des NRTI <sup>8</sup>

### Ce qui est en évaluation

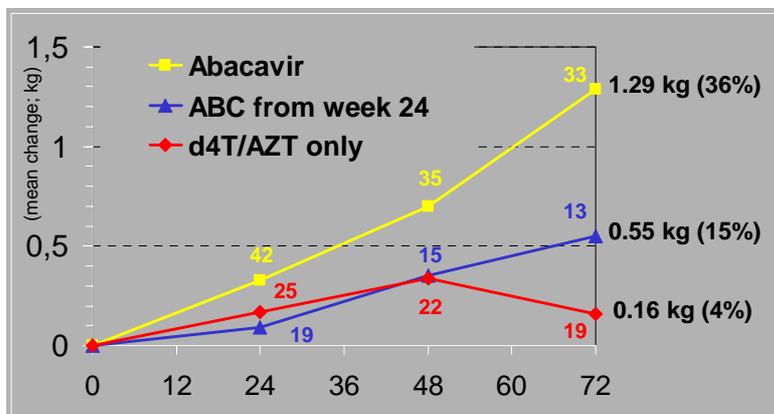
- Épargne d'INTIs

## 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)**



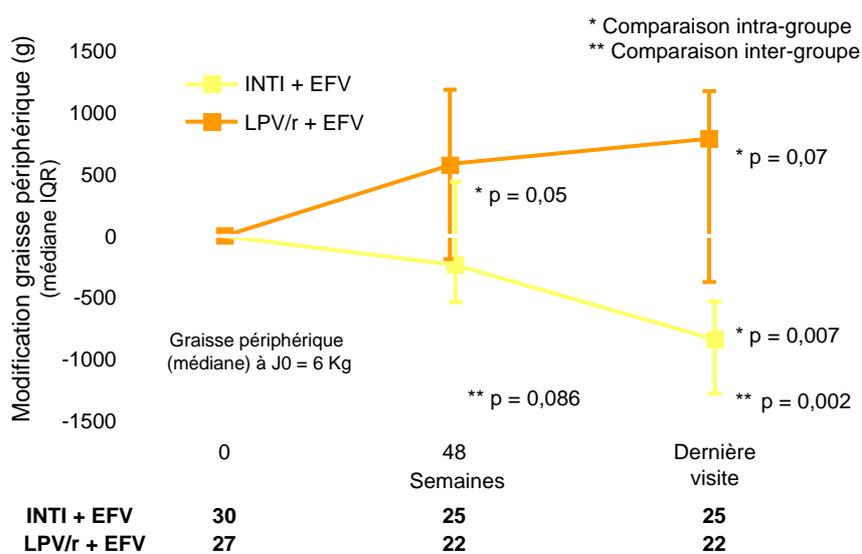
## Réversion de la lipoatrophie sous traitement ARV sans INTI ? ACTG 5116(1)

- 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

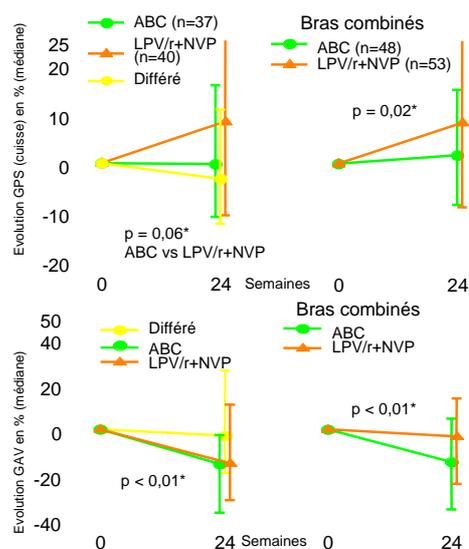
- Randomisation 2:2:1:1
- Stratification sur la prise, à l'inclusion, de d4T ou de ZDV
- Critère de jugement principal : A1 vs A2 à S24
- Critères secondaires : bras combinés [A1 (J0-S24) + B1 (S24-S48)] vs [A2 (J0-J24) + B2 (S24-S48)]

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)

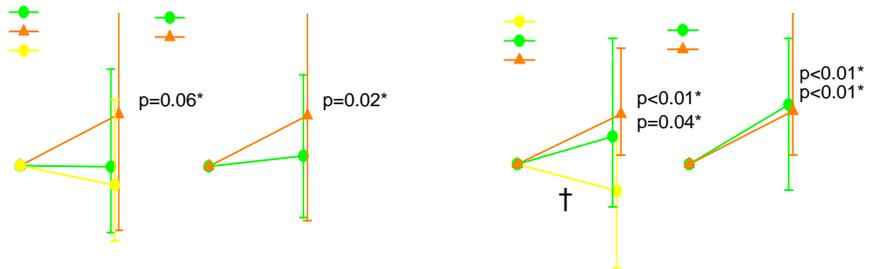


Murphy R., CROI 2005, Abs. 45

## Evolution du tissu adipeux sous cutané

Cuisse

Abdomen

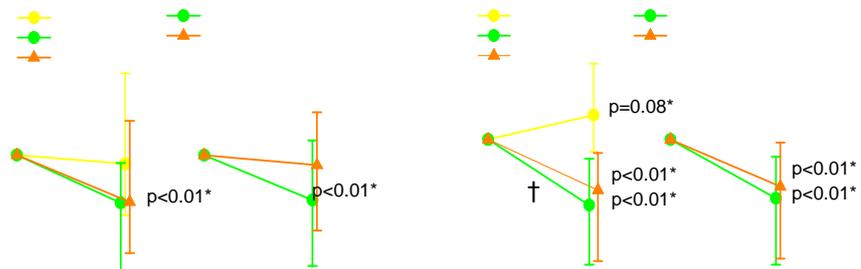


\*comparaison intra-groupe  
† Comparaison inter-groupe p<0.01

## Evolution du tissu adipeux abdominal

VAT

VAT/TAT



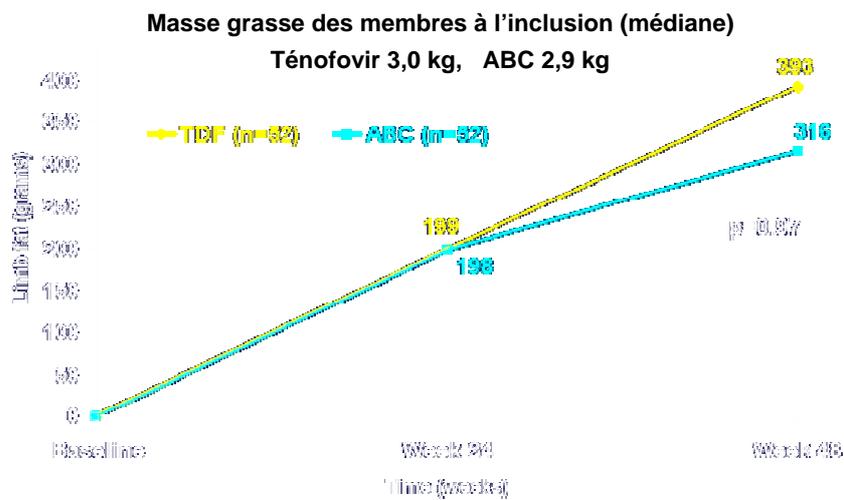
\*comparaison intra-groupe  
† Comparaison inter-groupe p<0.01

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

Patients prétraités par analogue de la thymidine  (n = 105)  randomisé 1:1	<div style="background-color: yellow; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <b>Ténofovir QD</b>  <b>+ INTI (non thymidiniques)</b>  <b>+ IP, IP/r ou INNTI</b> </div> <p><b>Critère d'inclusion</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lipoatrophie modérée-sévère</li> <li>• Taux d'ARN VIH &lt;50 copies/mL</li> <li>• Traitement stable par ARV depuis &gt;24 semaines</li> </ul>	48 semaines
	<div style="background-color: cyan; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <b>ABC BID</b>  <b>+ INTI (non thymidiniques)</b>  <b>+ IP, IP/r ou INNTI</b> </div>	48 semaines

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

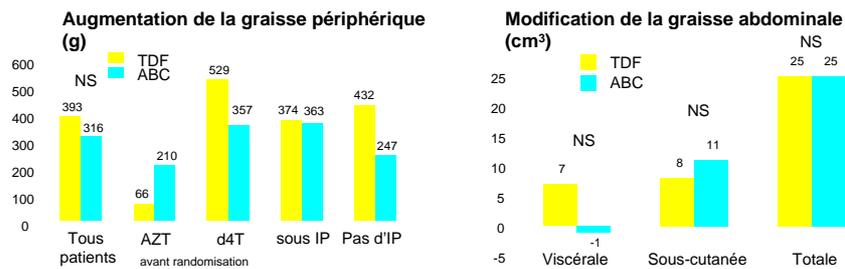
### Étude RAVE : Variation médiane de la masse grasse des membres identique dans les 2 bras (DEXA, analysée en ITT, M=F)



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

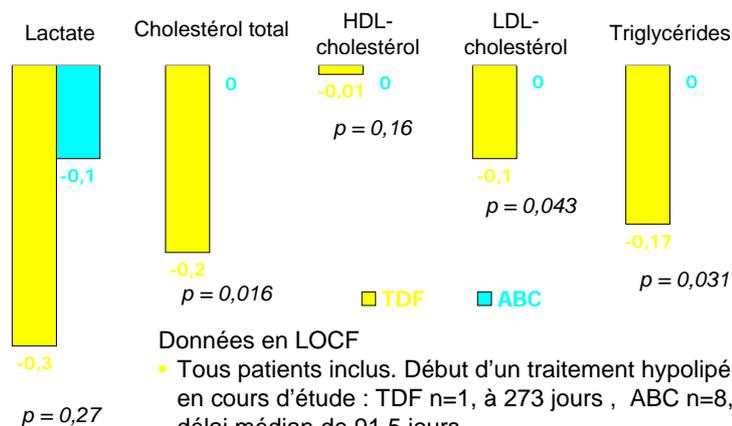


- Restauration similaire de la graisse des membres (+ 10 % environ) ou sous-cutanée abdominale avec TDF ou ABC
- Amélioration dyslipidémie dans bras TDF

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

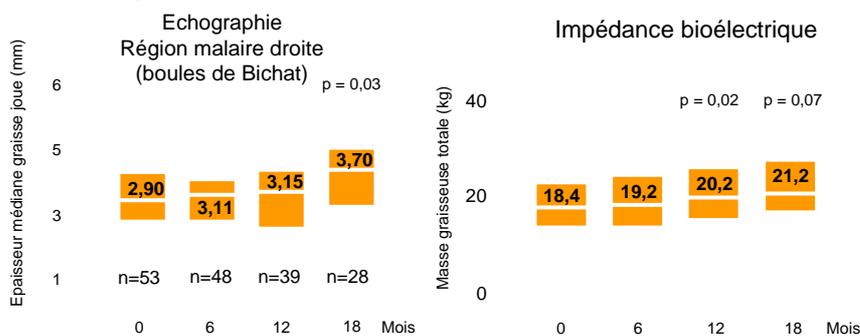
\* Valeur du p du test en U de Mann-Whitney

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
<b>RAVE</b> (1) n=105	Lipoatrophie ARN < 50 c/mL	Avec AT	AT pour : - TDF - ABC	↑↑ ↑↑
<b>AACTG 5125S</b> (2) n=62	18 mois HAART ARN < 200 c/ml	2 INTI + IDV ± (EFV ou NFV)	2 INTI + EFV vs LPV/r + EFV	↓ ↑↑
<b>AACTG 5110</b> (3) n=101	Lipoatrophie ARN < 500 c/ml	Avec AT	AT pour : - ABC - INTI pour LPV/r + NVP	= ↑↑(tendance)
<b>Etude Barcelone</b> (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

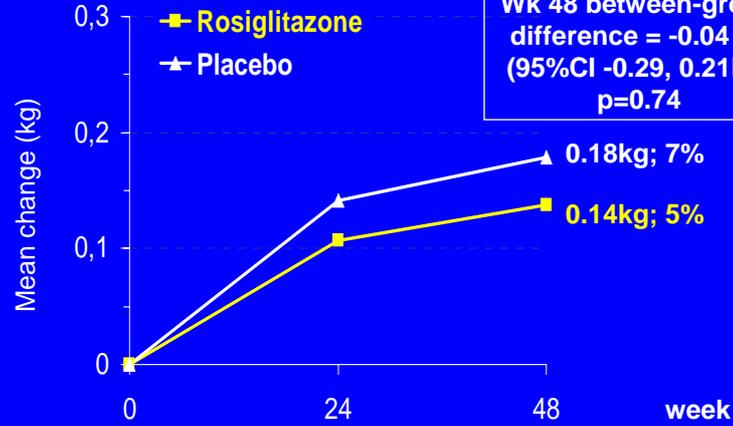
- **Hormone de croissance rHGH:** - diminution de la graisse viscérale modeste ms aussi du TA périphérique....
  - aggravation de l'insulinorésistance
- **Metformine:** - ↓graisse viscerale mais aussi de la periphérique!!
  - améliore l'insulinorésistance.
- **"Glitazones":** - Amélioration de l'insulinorésistance.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

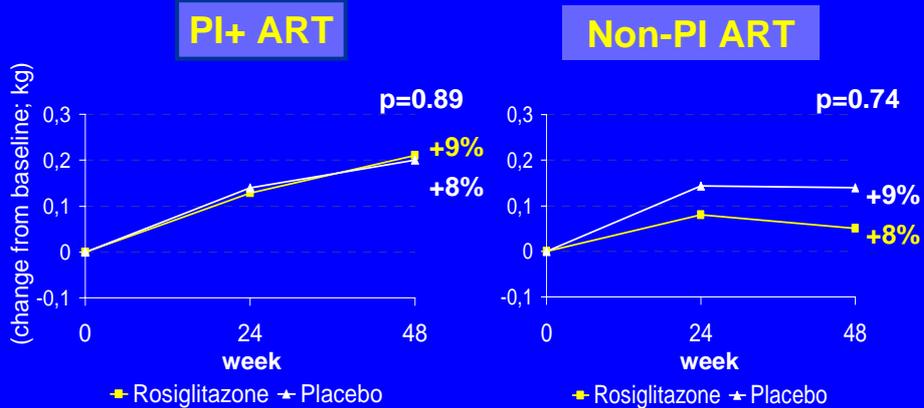


n	Rosiglitazone	Placebo
0	53	55
24	53	54
48	52	53

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

## Rosiglitazone et lipoatrophie

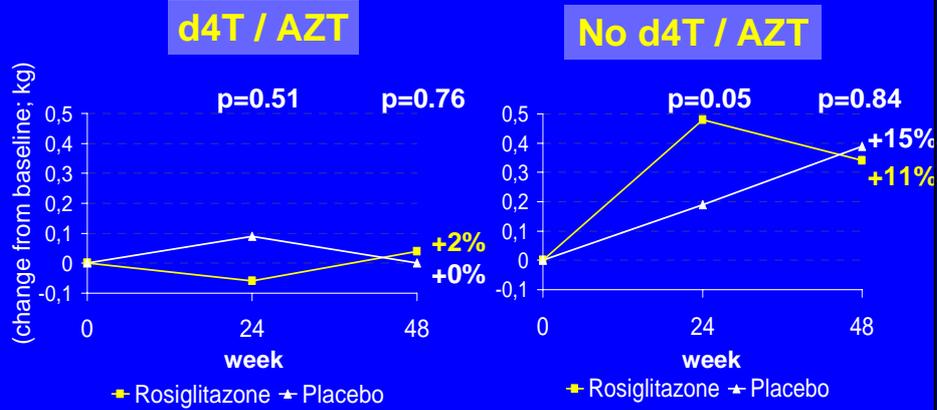
Limb fat - DEXA



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

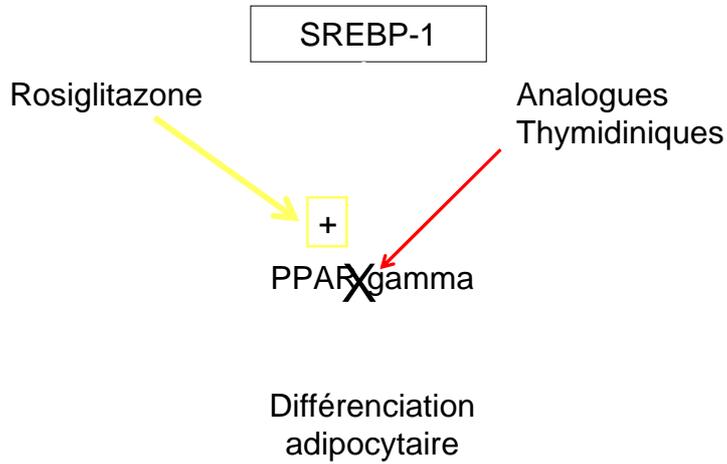
Carr A et al. Lancet 2004; 363: 429-38

## 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	↑↑	↑?/-	↑↑	=/↑

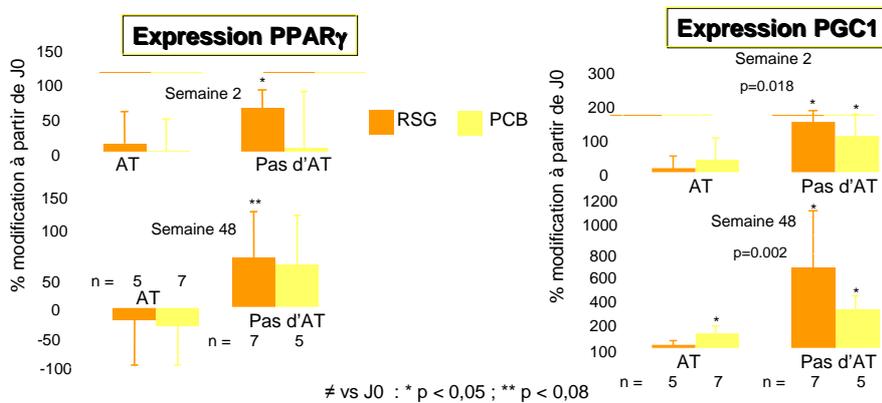
## Le maintien des analogues de la thymidine expliquent l'absence d'effet des glitazones sur la lipoatrophie (2)



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  $\neq$  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. (a1) Full facial photo; (a2) chin-down photo; (a3) magnetic resonance imaging (MRI) showing the sites of atrophy.

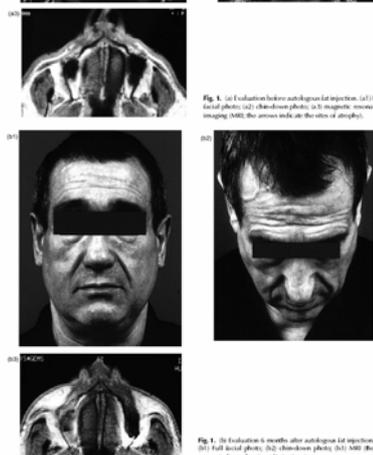
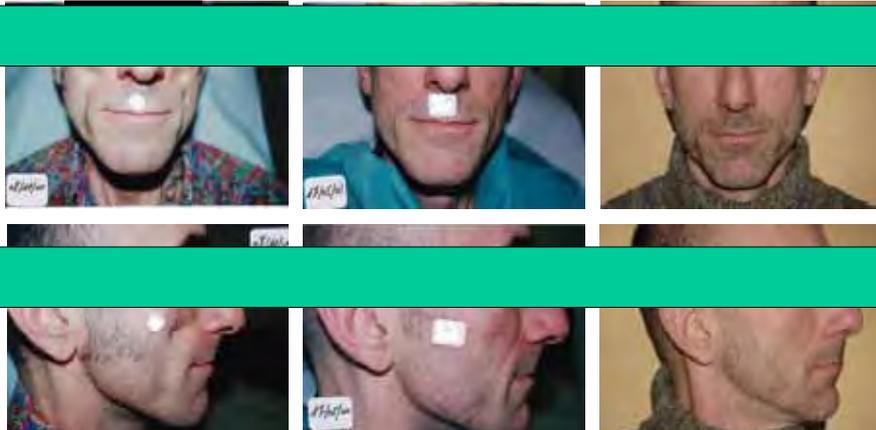


Fig. 9. (b) Evaluation 6 months after autologous fat injection. (b1) Full facial photo; (b2) chin-down photo; (b3) MRI showing the sites of injection.

## Utilisation de l'acide polylactique ( Newfill )



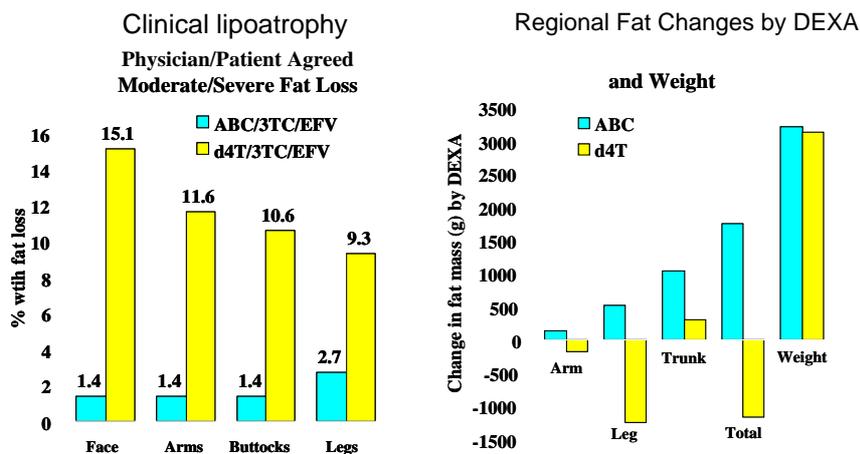
Prévention de la lipodystrophie

## 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.

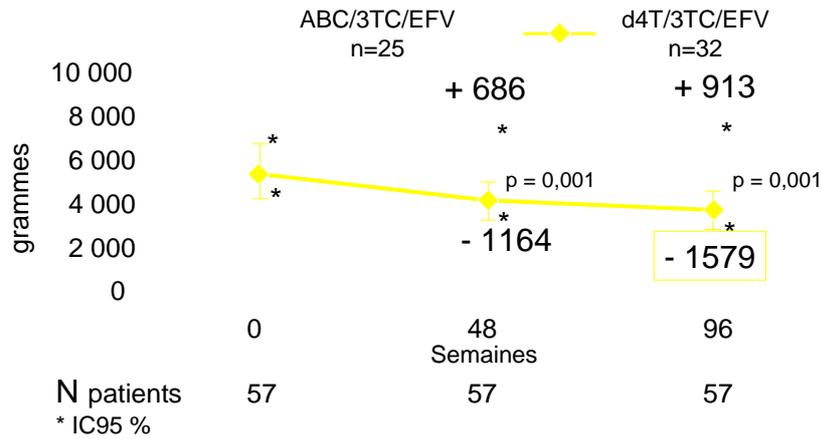
## ABCDE Study: Week 48 Morphologic Outcomes



Podzamczar et al. 11th CROI 2004, Abstract 716

### Etude ABCDE : ABC vs d4T + 3TC/EFV en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement

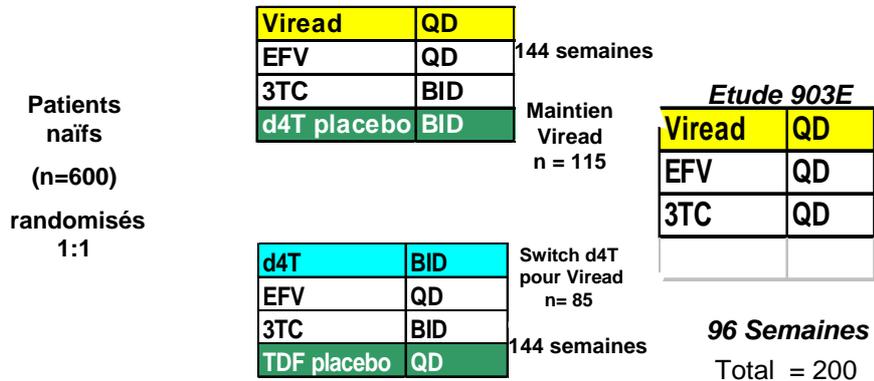
**Modification de la graisse de cuisse par DEXA (moyenne)  
Analyse en ITT**



Podzamczar D., CROI 2005, Abs. 857

### Etude 903 et 903E Patients naïfs ARV

#### Etude 903



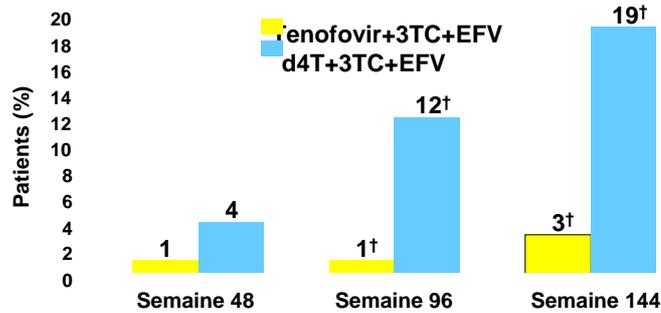
Suleiman et al, ICAAC; Washington, DC: 2004

**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)

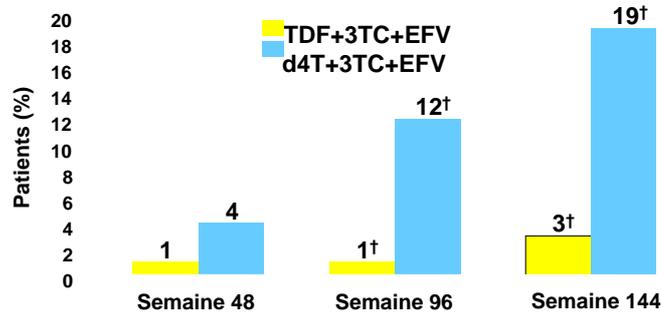
Gallant JE et al. *JAMA* 2004;292:191-201;  
 Gallant JE et al. XV WAIDS; 2004; Bangkok, Thailand. Poster # 4538

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

Patients (%) avec lipodystrophies\*

\* Définies par l'investigateur

† p < 0.001



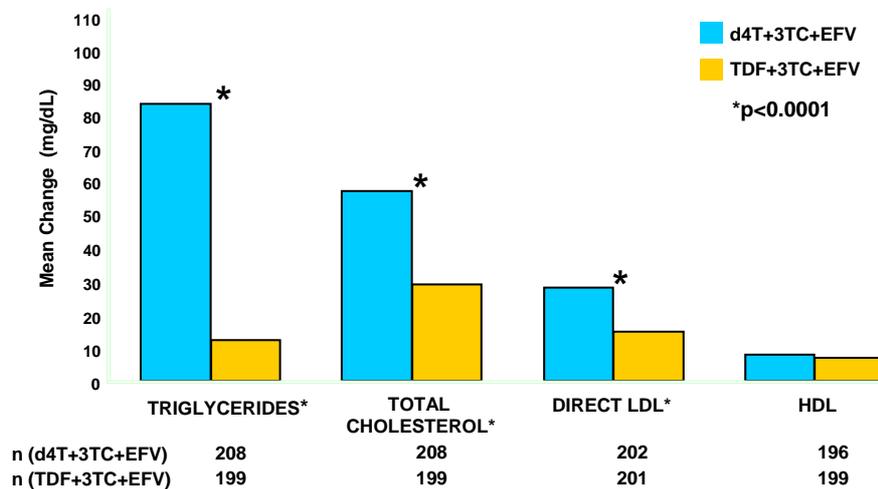
T. Adipeux périphérique (moyenne):

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 NRTI .....dble 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