

LES ANOMALIES MORPHOLOGIQUES ET MÉTABOLIQUES LIÉES AUX TRAITEMENTS ANTIRÉTROVIRAUX

X. DEBRUYN (1), D. NKOGE (2), P. LÉONARD (2), M. MOUTSCHEN (3), J. DEMONTY (4)

RÉSUMÉ : L'utilisation à long terme des antirétroviraux est associée à la survenue d'anomalies métaboliques et morphologiques regroupées sous le nom de lipodystrophie. L'épidémiologie de cette entité est en cours de compréhension. Les nucléosidiques et les antiprotéases sont impliqués dans la genèse de ces anomalies. Ainsi, les dérivés nucléosides inhibent la polymérase gamma mitochondriale et induisent des troubles de la répartition des graisses. Quant aux antiprotéases, elles interfèrent dans le métabolisme des lipides, entraînant une élévation des taux plasmatiques et des manifestations d'insulinorésistance. Le diagnostic de la lipodystrophie porte sur des arguments cliniques (perte ou accumulation de tissu graisseux sous-cutané, ou syndrome mixte) et biologiques (hyperlipidémie, hyperglycémie, hyperlactacidémie). Certaines techniques radiologiques peuvent quantifier les troubles morphologiques.

La prise en charge consiste d'une part, dans le retrait de l'antirétroviral causal et l'instauration de mesures hygiéno-diététiques, et d'autre part, dans la prescription de médicaments à visée corrective. La chirurgie peut proposer des solutions d'esthétique locale.

INTRODUCTION

Les traitements antirétroviraux comme standard thérapeutique de l'infection par le VIH à un stade d'immunodéficience précoce (moins de 500 lymphocytes CD4/mm³) ou répliatif très actif (plus de 5.000 copies d'ARN par ml) ont été associés à une inhibition drastique de la réplication virale, à un ralentissement de la progression de la maladie et à une espérance de vie prolongée. L'agressivité chronique de ces traitements a vu naître des effets secondaires, constatés depuis 3 ans, parmi ceux-ci des anomalies morphologiques et métaboliques regroupées sous le nom de lipodystrophie. Si les répercussions cardio-vasculaires sont redoutées, la perte d'observance thérapeutique du patient est un danger plus grave à plus court terme.

La lipodystrophie liée à l'utilisation des antirétroviraux est un syndrome qui n'a pas encore été clairement défini. Cependant, il est nécessaire d'adopter une définition consensuelle comme base de travail, même si elle est appelée à évoluer. Nous proposons la définition issue du symposium européen qui s'est tenu à Marrakech les 23 et 24 mars 2000; la lipodystrophie y a été définie comme un syndrome associant des anomalies morphologiques et métaboliques.

Les anomalies morphologiques sont de trois types :

ANTIRETROVIRAL THERAPY RELATED MORPHOLOGICAL AND METABOLIC ABNORMALITIES

SUMMARY : The long term use of antiretroviral therapy is associated with metabolic and morphological abnormalities named lipodystrophy. The understanding of its epidemiology is in progress. NRTIs and PIs are involved in the origin of these abnormalities. So, NRTIs inhibit mitochondrial gamma polymerase and induce body fat distribution disorders. PIs interfere with lipid metabolism, leading to hyperlipidaemia and insulin resistance symptomatology. The diagnosis is made by clinical (fat wasting or accumulation, or mixed syndrome) and biological signs (hyperlipidaemia, hyperglycaemia, hyperlactacidaemia). Radiological exams can quantify morphological abnormalities. The management consists in drug substitution, diet and exercise, and corrective drugs. Plastic surgery can be useful.

KEYWORDS : *Lipodystrophy - HIV - AIDS- Review*

- la lipoatrophie ou "fat wasting" se traduit par une perte des tissus graisseux sous-cutanés touchant le visage, les fesses et les membres;
- la lipoaccumulation ou "fat accumulation" se traduit par une accumulation de tissus graisseux, localisée au niveau du cou, de l'abdomen, des seins ou répartie de façon anarchique;
- un syndrome mixte associant les deux anomalies précédentes.

Au niveau métabolique, on distingue :

- des troubles du métabolisme glucidique (diminution de la sensibilité à l'insuline, intolérance au glucose, diabète, hyperlactacidémie ou acidose lactique);
- des troubles lipidiques (hypertriglycémie et/ou hypercholestérolémie).

Notons que le lien entre les anomalies morphologiques et métaboliques n'est pas établi; ce sont peut-être deux aspects étiologiquement séparés du syndrome.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La lipodystrophie touche de nombreux patients. L'étude Eurosida estime à 15 % la prévalence globale après 14 mois d'étude, l'incidence annuelle étant de 10 % (1). Mais des chiffres différents sont parfois cités; la prévalence atteint jusqu'à 83 % après 21 mois de traitement par inhibiteurs de protéase, selon le type d'étude, les traitements employés, la composition raciale des populations. La sévérité du syndrome est variable selon les patients : légère dans 40 % des cas, modérée dans 40 % et sévère dans 15 % (2).

Les facteurs de risque de lipodystrophie sont l'âge, le statut sérologique, le nombre de médicaments, la durée des traitements, la charge virale

(1) Etudiant 4^{ème} Doctorat.

(2) Assistant, (3) Chercheur qualifié FNRS, (4) Professeur adjoint, Université de Liège, Médecine interne, Maladies infectieuses.

basse, mais surtout, le sexe féminin pour lequel on répertorie deux fois plus de plaintes (3-6).

La symptomatologie est cependant inégale entre les deux sexes; les femmes se plaignent plus souvent de lipoaccumulation abdominale (98 %, contre 70 % des hommes), alors que les hommes souffrent plus de lipoatrophie faciale (57 % contre 22 % des femmes). L'augmentation du volume de la poitrine est constatée chez 74 % des femmes et 31 % des hommes (7).

Les anomalies métaboliques sont plus fréquemment associées aux troubles morphologiques quand le traitement contient des inhibiteurs de protéase (IP), mais surviennent aussi sans ceux-ci; on retrouve, par exemple, une hyperlipidémie chez 74 % des patients sous IP et seulement chez 28 % des patients ne recevant pas d'IP (8).

L'hypertriglycéridémie est l'anomalie la plus rencontrée, avec des valeurs 80 % supérieures à celles des sujets non lipodystrophiques infectés par le VIH qui présentent eux-mêmes des valeurs doublées par rapport à un groupe sain.

L'hypercholestérolémie est rapportée chez plus ou moins 50 % des patients avec troubles métaboliques, le rapport LDL/HDL est augmenté en moyenne de 40 %.

La glycémie à jeun est augmentée de 40 % chez les lipodystrophiques avec une sécrétion d'insuline de 90 % supérieure (9). Si la prévalence du diabète de type 2 est inférieure à 1 % de l'ensemble des patients traités, elle atteint 7 % chez les patients sous IP. On note, de plus, 16 % d'intolérance au glucose (8).

Une hyperlactacidémie est fréquente, surtout avec le ddC et le d4T, mais seulement 1 % de ces cas mènent à une acidose lactique symptomatique. Il y aurait une mortalité de 55 % dans ce groupe symptomatique.

ETIOLOGIE

Les études se sont multipliées ces derniers mois suite au nombre croissant de patients se plaignant de lipodystrophie. Le premier souci fut d'objectiver celle-ci. Bien que les critères varient selon les études, on peut considérer que les plaintes anamnestiques sont corroborées à une très large majorité (plus de 90 %) par les constatations cliniques (8).

Avant l'ère des traitements combinés, des anomalies morphologiques et métaboliques étaient déjà décrites et touchaient les patients à un stade très avancé. Elles correspondaient à la cachexie et étaient regroupées sous le terme de "wasting syndrome". Des troubles du métabolisme lipidique (hypocholestérolémie et hyper-

triglycéridémie) étaient suspects de participer à la cachexie (10). Ces anomalies diffèrent de la lipoatrophie car la perte intéresse surtout la masse maigre (perte protéique) alors que la masse grasse est conservée.

L'inquiétude actuelle est suscitée par une prévalence et une incidence plus élevées de ces anomalies, chez des patients traités, en succès thérapeutique et préalablement asymptomatiques.

Les IP ont été très tôt incriminés dans la genèse de ces anomalies (11, 12). S'il a été démontré que les troubles morphologiques succèdent d'à peu près 10 mois au début d'une trithérapie, le lien de causalité avec les IP a été remis en cause suite à de nombreuses publications impliquant des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) (13-16).

Pour l'heure, la distinction des classes médicamenteuses et des différents médicaments au sein de la même classe dans les mécanismes étiopathogéniques n'est pas claire. Cependant, selon Galli et coll. (17), la lipoaccumulation est liée à l'usage des IP alors que la lipoatrophie est induite par les INTI (principalement le d4T). Une association médicamenteuse est essentielle dans la survenue de ces troubles. La relation entre le degré de sévérité des troubles et les associations médicamenteuses n'est pas encore établie.

Quelques différences ont été statistiquement montrées entre les antirétroviraux.

Au sein des INTI, il semble que le d4T (stavudine, Zerit®) est plus prédisposant que l'AZT (ou ZDV, zidovudine, Retrovir®) : 63 % de prévalence contre 18 % (13). Les autres INTI sont impliqués dans une moindre mesure et de façon variable, de même que l'adéfovir, un nucléotide. Toutefois, les anomalies ainsi induites sont majoritairement de type morphologique.

Certaines associations ont été évaluées dans le cadre d'une trithérapie : la prévalence pour l'association d4T-ddI est de 89 %, pour d4T-3TC elle est de 52 %; par contre, l'association AZT-3TC n'entraîne une lipodystrophie que dans 4 % des cas (18).

Pour les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), seul l'efavirenz (Stocrin®) a été cité comme intervenant dans la lipodystrophie. De plus, le rôle de la névirapine (Viramune®) a été suspecté. Cette dernière observation a cependant été réfutée du fait de l'absence de lien direct de causalité.

Quant aux IP, les anomalies rencontrées sont majoritairement de type métabolique, et toutes les antiprotéases (hormis l'Amprénariv®) y jouent un rôle important.

La présence du d4T et de l'indinavir (Crixivan®) dans une association semble augmenter fortement le risque de lipodystrophie.

PATHOGÉNIE

Les mécanismes physiopathologiques de la lipodystrophie induits par les antirétroviraux ne sont pas encore élucidés. Quelques hypothèses sont toutefois émises, et orientent la recherche clinique et expérimentale. Cette recherche est établie selon deux grands axes principaux : la compréhension des mécanismes responsables des manifestations cliniques et des troubles biologiques, et l'établissement d'un lien possible entre les différents troubles. Il reste aussi essentiel de distinguer les anomalies induites par les antirétroviraux et le rôle joué par le VIH lui-même.

1. Effet des inhibiteurs de protéase sur le métabolisme des lipides (11, 19)

L'intervention des IP est suspectée par l'existence d'une homologie structurale entre le site catalytique de la protéase du VIH et deux protéines humaines : la cytoplasmic retinoïc-acid binding protein- type 1 (CRABP-1) et la low density lipoprotein-receptor-related protein (LRP).

La CRABP-1 est une protéine ubiquitaire qui se lie virtuellement à l'acide rétinoïque (AR) et le présente au cytochrome P450 3A. Le cytochrome P450 est la seule enzyme capable de convertir l'AR en cis-9-AR. Le cis-9-AR, ainsi synthétisé, va activer le RXR (retinoid X receptor). Dans l'adipocyte, le RXR fonctionne comme un hétérodimère avec le PPAR-γ (peroxisome-proliferator-activated-receptor gamma), qui inhibe l'apoptose et augmente la différenciation et la prolifération des adipocytes. Ces deux mécanismes mènent à la maturation des adipocytes et au stockage des graisses dans les adipocytes périphériques.

Ainsi, les IP se lieraient au CRABP-1 et empêcheraient la fixation de l'AR. Il en résulterait une diminution de la production du cis-9-AR et de l'activité du RXR avec pour conséquence une réduction de différenciation et de la prolifération et une augmentation de l'apoptose des adipocytes périphériques. L'hyperlipidémie naîtrait donc d'une part, de la baisse du stockage des triglycérides et d'autre part, du relargage des lipides dans le torrent circulatoire. De plus, l'inhibition puissante du cytochrome P450 par les IP y joue un rôle prépondérant. L'altération du métabolisme des lipides semble proportionnelle au degré d'inhibition du cytochrome P450 et, de ce fait, probablement plus importante avec le ritonavir (Norvir®).

La LRP, quant à elle, forme avec la LPL (lipoprotein lipase) un complexe qui permet le cli-

vage des acides gras à partir des triglycérides plasmatiques. Ces acides gras sont alors stockés dans les adipocytes. L'inhibition de la LRP exacerberait l'hyperlipidémie.

Tous ces mécanismes conduisent donc à une hyperlipidémie qui explique le développement d'une adiposité périphérique et l'augmentation du volume des seins (par effet additif des oestrogènes).

2. Inhibition de la polymérase gamma mitochondriale par les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (20, 21)

L'hypothèse d'une dysfonction mitochondriale a été évoquée suite à la proximité clinique et biologique de la lipodystrophie associée aux antirétroviraux avec le syndrome de lipomatose symétrique multiple (MSL) de type 1 (maladie de Madelung ou adénolipomatose de Launois-Bensaude). Ce dernier associe une accumulation adipocytaire symétrique au niveau de la nuque, des épaules et du médiastin avec une lipoatrophie périphérique, une hypertriglycéridémie, une insulino-résistance et une diminution de la réponse lipolytique à la stimulation adrénergique. C'est une affection génétique transmise selon un mode autosomique récessif. D'autres maladies telles que la lipodystrophie congénitale généralisée et la maladie de Dunnigan ont une présentation proche.

Des mutations et des délétions de l'ADN mitochondrial ont été mises en évidence dans la MSL.

Normalement, la réplication de l'ADN mitochondrial (mtDNA) est catalysée par la polymérase gamma. La mitochondrie peut ainsi jouer son rôle dans les mécanismes de phosphorylation oxydative, production d'ATP, neutralisation des radicaux libres, maintien de l'équilibre NADP/NADH. Aussi, toute délétion ou mutation de la mtDNA conduit à un dysfonctionnement mitochondrial.

In vitro, il a même pu être démontré que la polymérase gamma subit une inhibition par les INTI, cette inhibition produirait des effets identiques à une mutation ou à une délétion. Si le ddC, le ddI et le d4T sont cités comme de forts inhibiteurs de la polymérase gamma ou de la synthèse d'ADN mitochondrial, d'autres molécules, comme la ZDV et le 3TC, semblent exercer un moindre effet.

Le dysfonctionnement mitochondrial induit par les INTI entraîne classiquement des manifestations qui diffèrent selon le médicament : polynévrite avec le d4T, le ddI et le ddC; myopathie et cardiomyopathie avec le ZDV; pancréatite avec le ddI; pancytopenie avec le ZDV; acidose lactique avec le ddC, le d4T et le ddI.

Néanmoins, divers aspects restent trop peu connus : d'une part, les différents nucléosidiques pourraient être phosphatés avec des affinités enzymatiques différentes selon la localisation cellulaire, d'autre part, la perméabilité de la membrane mitochondriale aux différentes formes pourrait être variable.

Quant à l'acidose lactique, elle s'explique par l'élévation du taux des lactates suite à une augmentation de la glycolyse secondaire à la dysfonction mitochondriale.

3. Autres

Des hypothèses endocriniennes ont été évoquées car un hypercorticisme, un déficit en hormone de croissance ou un hypoandrogénisme ont fréquemment été rapportés chez les patients. Ces anomalies ne sont cependant pas spécifiques, puisqu'elles se retrouvent aussi chez des sujets séropositifs non traités. Des cytokines, dont le TNF, ont aussi été incriminées.

Des facteurs généraux sont liés à la fréquence et à l'intensité du syndrome lipodystrophique : l'âge, le sexe, le statut sidéen, la durée des traitements et le nombre de médicaments, la charge virale basse, les carences en vitamine B12 et en carnitine, les interactions médicamenteuses (tétracycline, amitryptiline) et les pathologies hépatiques.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de la lipodystrophie s'attachera à confirmer les diverses anomalies morphologiques et métaboliques précitées. Il portera sur des éléments cliniques et biologiques, des examens radiologiques et des méthodes invasives (biopsies).

1. Diagnostic clinique

Il intéresse essentiellement les altérations morphologiques. Ces dernières sont pour la plupart initialement rapportées par les patients. La confirmation par le médecin constitue une étape importante guidée par l'aspect du patient, une perte inexpliquée ou au contraire une prise anormale de poids, ou encore par des anomalies de répartition des graisses.

La mesure du poids, de l'indice de masse corporelle, de l'épaisseur des plis cutanés, peuvent permettre d'en apprécier l'intensité, de même que les périmètres tronculaire, abdominal et de hanche.

La notion de nausées, vomissements, douleurs abdominales, hyperventilation et arythmie orientent vers une acidose lactique.

Les anomalies morphologiques sont de trois types :

- la lipoatrophie : une perte des tissus graisseux sous-cutanés est constatée au niveau du visage (les boules de Bichat, les joues et les paupières) donnant un aspect pseudocachectique de "vieillard", des membres (associant une proéminence du réseau veineux superficiel ou phlébomégalie) et des fesses.

- la lipoaccumulation se traduit par une accumulation de tissus graisseux qui peut être soit localisée au niveau cervical postérieur (bosse de bison), du cou (collier du taureau ou de Madelung), de l'abdomen (l'accumulation ici est surtout intra-abdominale), des seins, ou répartie de façon anarchique (lipomatose).

- le syndrome mixte associe des zones de lipoatrophie et de lipoaccumulation.

Une classification de ces anomalies morphologiques a été proposée lors du symposium européen de Marrakech. Elle tient compte d'une évaluation faite par le médecin et/ou le malade, et n'inclut cependant aucun stade de gravité (tableau I).

2. Diagnostic biologique

Il concerne le dosage à jeun du cholestérol, des triglycérides et de la glycémie et la mesure quantitative de l'insulinémie et du peptide C.

Bien que des anomalies du métabolisme glucidique soient fréquentes, le diabète vrai reste rare. L'existence d'une perturbation des tests hépatiques (en l'absence d'une toxicité médicamenteuse directe) doit faire rechercher une acidose lactique. Dans ce cas, la mesure de l'acide lactique artériel est préférée au dosage veineux et à la clairance.

L'aspect cushingoïde de certains patients autorise la réalisation d'un bilan endocrinien afin d'exclure un hypercorticisme organique.

La classification des anomalies métaboliques proposée à Marrakech est résumée dans le tableau II.

3. Diagnostic radiologique

Différentes techniques ont été utilisées pour apprécier l'intensité des anomalies morphologiques. Il s'agit du CT scan, du DEXA scanner (Dual Energy X-Ray Absorptiometry), l'imagerie par résonance magnétique et plus récemment

TABLEAU I. CLASSIFICATION DES ANOMALIES MORPHOLOGIQUES.

Type	Morphologie dominante	Sous-classe
I.	Lipoatrophie	a. avec perte faciale b. sans perte faciale
II.	Lipoaccumulation	c. 1 site (ou 2 lipomes isolés) d. plus d'un site e. lipomatose
III.	Syndrome mixte	
IV.	Anomalie métabolique isolée	

de l'échographie. Toutefois, en l'absence de l'évaluation de leurs spécificité et sensibilité, leur utilisation dans le diagnostic de la lipodystrophie reste de peu d'intérêt.

TABLEAU II. CLASSIFICATION DES ANOMALIES MÉTABOLIQUES.

Sévérité	Cholestérol	Triglycérides	Glycémie
Grade 0 Normal	< 200 mg/dl	< 200 mg/dl	< 110 mg/dl
Grade 1 Moyen	200-239 mg/dl	200-399 mg/dl	110-126 mg/dl
Grade 2 Modéré	240-300 mg/dl	400-1000 mg/dl	126-140 mg/dl
Grade 3 Sévère	> 300 mg/dl	> 1000 mg/dl	Diabète

4. Autres techniques

Des biopsies musculaire et hépatique ont été proposées pour confirmer le diagnostic de lipodystrophie ou en apprécier la sévérité. La difficulté de réalisation de ces techniques en pratique courante et leur coût élevé limitent leur généralisation.

PRISE EN CHARGE

Il n'existe pas, pour l'heure, de recommandations officielles pour la prise en charge de la lipodystrophie. Toutefois, pour les troubles lipidiques, des recommandations préliminaires sont en cours d'élaboration et sont disponibles sur le site http://aactg.s-3.com/pub/docs/lipid_guidelines.htm. Les orientations thérapeutiques actuelles tiennent surtout compte des données existant chez les sujets non séropositifs.

Prise en charge médicale

Le retrait de l'agent le plus probablement en cause doit être, si possible, le premier geste.

Les inhibiteurs de protéase peuvent être remplacés par les INNTI (22- 25) et l'abacavir (Ziagen®) (26, 27) qui semblent avoir moins d'interférence avec la polymérase gamma.

De même, le d4T, qui est plus fréquemment lié à l'apparition de la lipodystrophie, devrait se voir préférer un autre nucléosidique (28).

Mesures hygiénodietétiques

Elles doivent être préconisées pour lutter contre les anomalies métaboliques et les troubles morphologiques.

Le régime alimentaire vise à limiter l'apport en acides gras saturés, ainsi que la consommation d'alcool et des sucres alimentaires.

L'exercice physique est conseillé pour augmenter la masse musculaire, influencer la répartition des graisses et diminuer les taux de cholestérol et des triglycérides.

L'ingestion d'huile de poisson a été récemment proposée pour diminuer les anomalies lipidiques.

Médications

Parmi les traitements médicamenteux, l'usage des fibrates contre l'hyperlipidémie est devenue courante. La prescription des statines, quant à elle, doit être prudente du fait du risque d'interactions avec les inhibiteurs de protéase. Ainsi, la pravastatine et l'atorvastatine seront préférées (29, 30).

Le traitement de l'insulinorésistance sera assuré par la metformine. Cependant, une surveillance particulière est recommandée car son usage peut exposer à un risque surajouté d'acidose lactique.

Une supplémentation en hormone de croissance, réalisée par certaines équipes (31), donne de bons résultats à une dose de 4 à 6 mg par jour tant que le traitement est poursuivi.

L'hyperlactacidémie serait favorablement influencée par des suppléments de riboflavine et de L-carnitine.

Prise en charge chirurgicale

La chirurgie peut proposer des solutions d'esthétique locale par la liposuccion dans les zones de lipoaccumulation et par des autogreffes adipeuses ou des injections d'acide phylolactique en cas de lipoatrophie faciale.

CONCLUSIONS

Les recommandations en matière d'instauration des traitements antirétroviraux chez les patients infectés par le VIH doivent intégrer le problème de la lipodystrophie. Les associations reconnues comme potentialisatrices sont à éviter. La recherche des troubles morphologiques et métaboliques traduisant une lipodystrophie doit être systématique. La découverte précoce de ces anomalies est essentielle pour garantir l'observance et l'efficacité thérapeutique à long terme.

Bien que la compréhension des mécanismes physiopathologiques soit en cours d'investigation, et les critères diagnostiques pas encore clairement établis, la reconnaissance de cette pathologie doit être précoce et sa prise en charge adéquate.

Une étude suisse récente suggère un risque cardio-vasculaire accru (32).

RÉFÉRENCES

1. Kirk O.— *Epidemiology of fat and metabolic abnormalities within the EuroSIDA Study*. Program and abstracts from the European Symposium on Lipodystrophy and HIV infection, Marrakech, 2000. Oral presentation.
2. Ward D, Delaney K, Moorman A, et al.— *Clinical features related to lipodystrophy severity in the HIV outpatient study*. Program and abstracts from the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 1999. Abstract 1299.
3. Wanke C, Jacobsen D, Knox T, Gorbach S.— *Prevalence of fat deposition and fat atrophy in a cohort of HIV-infected*

- ted men and women*. Program and abstracts of the 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, 2000. Abstract 24.
4. Justman J, Smit E, Danoff A, et al.— *Body habitus assessments in HIV-infected women: cross-sectional study*. Program and abstracts of the 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, 2000. Abstract 25.
 5. Muurahainen N, Santos G, Kleintop M, et al.— *Gender differences in HIV-associated adipose redistribution syndrome (HARS) : an update*. Program and abstracts of the 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, 2000. Abstract 26.
 6. Raghavan S, Aidary AH, Lester K, et al.— *Gender prevalence of body habitus changes and metabolic complications in HIV+ African American and Latino individual from Harlem*. Program and abstracts of the 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, 2000. Abstract 27.
 7. Muurahainen N, Falutz J, Pettit R, et al.— *HIV-associated adipose redistribution syndrome (HARS) overweight patients report less lipodystrophy, more fat accumulation*. Program and abstracts from the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 1999. Abstract 1301.
 8. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, et al.— *Diagnosis, prediction, and natural course of HIV protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus : a cohort study*. *Lancet*, 1999, **353**, 2093-2099.
 9. Christeff N, Melchior J-C, de Truchis, et al.— *Lipodystrophy defined by a clinical score in HIV-infected men on highly active antiretroviral therapy : correlation between dyslipidaemia and steroid hormone alterations*. *AIDS*, 1999, **13**, 2251-2260.
 10. Kereveur A, Cambillau M, Kazatchkine M, Moatti N.— *Lipoprotein anomalies in HIV infection*. *Ann Intern Med*, 1996, **147**, 333-343.
 11. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA.— *Pathogenesis of HIV-1 associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance*. *Lancet*, 1998, **351**, 1881-1883.
 12. Vigouroux C, Gharakhanian S, Salhi Y, et al.— *Diabetes, insulin resistance and dyslipidaemia in lipodystrophic HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy (HAART)*. *Diabetes Metab*, 1999, **25**, 225-232.
 13. Saint Marc, Partisani M, Poizot-Martin I, et al.— *A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long-term nucleoside analogue therapy*. *AIDS*, 1999, **13**, 1659-1667.
 14. Taha Aldeen, Wells C, Hay P, et al.— *Lipodystrophy associated with nevirapine-containing antiretroviral therapies*. *AIDS*, 1999, **13**, 865-867.
 15. Madge S, Kinloch-de Loes, Mercey D, et al.— *Lipodystrophy in patients naive to HIV protease inhibitors*. *AIDS*, 1999, **13**, 735-737.
 16. Moreno S, Martinez E.— *Lipodystrophy and long-term therapy with nucleoside reverse transcriptase inhibitors*. *AIDS*, 2000, **14**, 905-906.
 17. Galli M, Ridolfo AL, Ravasio L, et al.— *Cumulative time-dependant probability of developing fat tissue alterations in female patients treated with combined antiretroviral therapy*. Program and abstracts of the 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, 2000. Abstract 28.
 18. Polo R, Verdejo J, Gonzalez-Munoz M, et al.— *Lipodystrophy related to NRT inhibitors in HAART therapy*. Program and abstracts from the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 1999. Abstract 1302.
 19. Pere D, Matias-Guiu X, Pujol RM, et al.— *Subcutaneous adipocyte apoptosis in HIV-1 protease inhibitor-associated lipodystrophy*. *AIDS*, 1999, **13**, 2261-2267.
 20. Brinkman K, Smeitin JA, Romijn JA, et al.— *Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy*. *Lancet*, 1999, **354**, 1112-1115.
 21. Morris AM, Carr A.— *HIV nucleoside analogues: new adverse effects on mitochondria ?* *Lancet*, 1999, **354**, 1046-1047.
 22. Ruiz L, Negredo E, Bonjoch A, et al.— *A multicentre, randomised, open label, comparative trial of the clinical, immunological and virological benefit of switching the PI by nevirapine in HAART-experienced patients suffering lipodystrophy*. 1st International Workshop on Adverse Reactions and Lipodystrophy in HIV, San Diego, 1999. Abstract 031.
 23. Gatell JM, Conget I, Lozano L, et al.— *One year effects of switching from HIV-1 PI to nevirapine on metabolic abnormalities*. 1st International Workshop on Adverse Drugs Reactions and Lipodystrophy in HIV, San Diego, 1999. Abstract 040.
 24. Martinez E, Lozano L, Conget I, et al.— *Reversion of lipodystrophy after switching HIV-1 protease inhibitors to nevirapine*. Program and abstracts of the 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, 1999. Abstract 670.
 25. Blanco F, Casimiro C, Gomez F, et al.— *Metabolic outcome (lipid profile and lipodystrophy body-shape changes) in HIV-positive patients after switching PI to NNRTI*. 2nd International Workshop on Adverse Drugs Reactions and Lipodystrophy in HIV, Toronto, 2000. Abstract P83.
 26. Carr A, Hudson J, Law M and Cooper DA.— *A randomised, multicentre study of protease inhibitor substitution in aviraemic patients with lipodystrophy (LD): 48 week data*. 2nd International Workshop on Adverse Drugs Reactions and Lipodystrophy in HIV, Toronto, 2000. Abstract P84.
 27. Walli R, Huster K, Bogner JR et al.— *Switching from PI to ABC improves insulin sensitivity and fasting lipids : 12 months follow up*. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, 2001. Abstract 670.
 28. Saint-Marc Th.— *The effects of discontinuing stavudine therapy on clinical and metabolic abnormalities in patients suffering from lipodystrophy*. *AIDS*, 1999, **13**, 2188-2189.
 29. Baldini F, Di Giambenedetto S, Cingolani A, et al.— *Efficacy and tolerability of pravastatin for the treatment of HIV-1 protease inhibitor-associated hyperlipidaemia : a pilot study*. *AIDS*, 2000, **14**, 1660-1662.
 30. Murillas J, Martin T, Ramos A and Portero JL.— *Atorvastatin for protease inhibitor-related hyperlipidaemia*. *AIDS*, 1999, **13**, 1424-1425.
 31. Wanke C, Gerrior J, Kantaros J, et al.— *Recombinant human growth hormone improves the fat redistribution syndrome (lipodystrophy) in patients with HIV*. *AIDS*, 1999, **13**, 2099-2103.
 32. Depairon, Chessex S, Sudre P, et al.— *Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals focussed on protease inhibitor therapy*. *AIDS*, 2001, **15**, 329-334.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J. Demonty, Service de Médecine interne, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.