



# les troubles métaboliques




---

**Qu'entend-on par lipodystrophies ? Quelle compréhension a-t-on de ce phénomène à l'heure actuelle ? C'est ce qu'a tenté de nous expliquer le Dr. Thierry Saint-Marc lors de la RéPI du 12 janvier dernier. Voici, en résumé, la teneur de son propos.**

---

### ► précisions

Les anomalies de répartition des graisses sont des **troubles métaboliques** que d'aucuns qualifient improprement de lipodystrophies. Ils peuvent se **classer en deux catégories**.

- La première, que l'on nomme **lipoatrophies**, **représente les pertes du tissu adipeux** : sur le visage, caractérisé principalement par la fonte des boules de Bichat ; dans les membres, les fesses et dans la partie sous-cutanée abdominale.

- La deuxième, c'est l'**accumulation de tissu adipeux** : il s'agit là de gros ventres, de l'apparition de la bosse de bison ou du collier de taureau mais aussi de l'apparition de lipomes. Plus particulièrement chez les femmes, cette accumulation se traduit par une adipomastie ; augmentation de la taille de seins. Pour bien comprendre la différence, il est essentiel de **distinguer les deux niveaux de l'abdomen** : le **niveau sous-cutané** qui se situe sous la peau, comme son nom l'indique ; et le **niveau intra viscéral**, c'est à dire la graisse qui se situe entre les viscéres. Cette distinction est essentielle car la graisse n'est pas la même et sa physiopathologie non plus. Ces anomalies cliniques peuvent être isolées : certains n'ont qu'une perte du tissu adipeux, d'autres n'ont que des accumulations de ce tissu adipeux et d'autres encore ont les deux.

### ► accompagnement

De plus, on constate très souvent, associées à ces anomalies cliniques, des anomalies métaboliques. On observe principalement :

- une **augmentation des triglycérides ainsi que du cholestérol** total, le cholestérol HDL ayant plutôt tendance à diminuer,
- une **augmentation de l'insuline**. On a un tableau de ce que l'on appelle insulino-résistance, qui peut d'ailleurs dans certains cas, évoluer vers un pré-diabète et un diabète,
- une **acidose lactique**. C'est certainement l'un des marqueurs de la pathologie mitochondriale.
- une baisse de la testostérone dans certains cas, mais le plus souvent on s'est aperçu qu'elle était pratiquement normale.

Là encore, il convient de bien comprendre la **nouveauté de ces phénomènes** : avant l'arrivée des trithérapies on parlait de cachexie ou wasting syndrom. Il s'agit là de la perte de la masse musculaire, ce que l'on qualifie de masse maigre, et qui correspondait à la perte de 10% du poids corporel. Ce syndrome s'accompagnait d'une baisse de la testostérone. C'est la raison pour laquelle un certain nombre de patients ont alors été traités avec des anabolisants.

**Dans les anomalies de répartition, la masse maigre n'est absolument pas touchée.** Ce qui veut dire que traiter des lipodystrophies avec des anabolisants ne servira à rien, sauf si vous avez parallèlement une perte de la masse musculaire, mais on sort alors du cadre des anomalies de répartition. Cette perte de la masse musculaire se voyait avec l'avancée de l'infection. Avec la multiplication des traitements, elle a beaucoup disparu, mais on la constate encore, notamment chez des gens en échappement thérapeutique.

Avec le wasting syndrom, on observe en parallèle une diminution de l'insuline alors qu'actuellement, on a un effet tout à fait contraire : une augmentation du taux d'insuline dans le sang.

Avant l'ère des trithérapies, chez les patients en bithérapie, voire même chez les patients qui n'étaient pas du tout traités, on observait également des hypertriglycéridémies.

L'analyse récente a permis de comprendre qu'elle est la conséquence des anomalies de répartition, de l'hyperinsulinisme et donc de l'augmentation des graisses intraviscérales.

### ► l'étude de Carr

Pour le cholestérol, les choses se sont inversées avec l'apparition des trithérapies. On observe une **augmentation du cholestérol chez la plupart des patients**. De plus, avec le Norvir® et le Sustiva®, cette augmentation est beaucoup plus importante qu'avec les autres traitements.

La première étude sur ce sujet, l'étude de Carr était principalement basée sur des traitements à base d'antiprotéases. **Elle avait incriminé ces mêmes antiprotéases** d'où l'hypothèse avancée alors, car cette étude avait mis en évidence une perte du tissu adipeux.

Mais Carr, dans cette étude, n'a fait **aucune analyse sur les analogues nucléosidiques**. C'est pourquoi sa théorie consistait à dire que les antiprotéases affectaient les adipocytes périphériques,



provoquant leur destruction par apoptose, autrement dit, illes antiprotéases provoquaient la mort programmée des adipocytes.

**Petite parenthèse :** on dit souvent qu'après la naissance, une fois que les adipocytes sont constitués, on n'en fabrique plus. C'est complètement faux, l'adipogénèse, la fabrication de nouveaux adipocytes, est constante pendant toute la durée de la vie. Ce qui explique pourquoi on peut retrouver chez certains patients un aspect morphologique tout à fait comparable à celui qu'ils avaient avant l'apparition de ces anomalies.

La seule chose que Carr démontrait c'est que l'on avait un effet de classe des antiprotéases. Actuellement, l'analyse in vitro montre qu'on n'a pas du tout un effet de classe des antiprotéases, mais un effet moléculaire, et **les antiprotéases ont, au niveau de l'adipocyte, des activités tout à fait différentes.**

L'étude récente de **patients en bithérapie sans antiprotéase** a permis de constater qu'ils présentaient **aussi une perte du tissu adipeux**. Des scanners ont permis de voir ce qui se passait et on a ainsi identifié ce que l'on appelle le syndrome de lipoatrophie.

Les patients qui prenaient du Zérit® présentaient une perte du tissu adipeux. Leur traitement ne comportait pas d'antiprotéase, cela pouvait être uniquement des bithérapies ; Zérit® + Videx® ou Zérit® + Epivir®. La caractéristique de ces patients est qu'ils n'avaient pas, justement, les **effets métaboliques liés aux antiprotéases, en particulier cette perte isolée du tissu adipeux**, confirmée par scanner abdominal, seul moyen de mettre en évidence la masse grasse intraviscérale.

Dans ce cas, on ne trouvait ni l'hyperinsulinisme ni l'insulinorésistance jusqu'alors habituellement décrites comme des conséquences des antiprotéases. On avait essentiellement une augmentation des acides gras libres, une augmentation des triglycérides et surtout, une augmentation de l'acide lactique et de l'acide pyruvique qui étaient un peu les reflets d'une pathologie mitochondriale.

## ► analogues et antiprotéases

Kings et Brickmann, peu de temps après, ont démontré qu'il existait un **effet possible des analogues nucléosidiques au niveau des mitochondries**. Et cet effet n'est pas identique pour tous les analogues : il y a, certes, un effet de classe mais également des effets de drogues. On sait, par exemple, que le Rétrovir® provoque de l'anémie et le Zérit®, des neuropathies. Cela est lié à un effet de drogue, en particulier, et probablement par pathologie mitochondriale. Tout vient de la sensibilité des tissus aux différents analogues. En fait, cet effet était beaucoup plus important avec le Zérit® qu'il ne peut l'être avec le Rétrovir® ou avec le Videx®.

Pour comprendre si les inhibiteurs de protéase agissent de la même façon au niveau de l'adipocyte, on

a mis des inhibiteurs de protéase en culture avec des adipocytes. On s'est aperçu qu'ils ne fonctionnaient pas du tout de la même façon. En particulier, il y a une distinction à faire entre d'une part, le Crixivan® et d'autre part, le Norvir®, le Fortovase® et le Viracept®.

L'activité de l'adipocyte consiste à prendre et à stocker les triglycérides en circulation dans le sang. Par voie de conséquence, **le Crixivan®, dont la caractéristique est de stimuler l'activité de l'adipocyte, provoque l'augmentation de sa taille**, d'où la prise de masse grasse intraviscérale. Ce qui veut dire que plus on prend de Crixivan® sur une longue durée, plus on constate le phénomène, et cela d'autant plus quand il s'agit d'adipocytes intraviscéraux. C'est ce qui explique les gros ventres, mais pour cela il faut être sûr qu'il ne s'agit pas d'une prise sous-cutanée mais bien d'une prise intraviscérale de masse grasse.

L'autre groupe, à savoir le Viracept®, le Fortovase® ou l'Invirase® et le Norvir®, a des modes de fonctionnement différents. **Ils ont plutôt tendance à inhiber la maturation de l'adipocyte et son apoptose** ou mort programmée, et cela d'autant plus s'ils se trouvent avec des adipocytes périphériques.

En résumé, le fait d'avoir des jambes plus maigres et donc d'avoir une perte du tissu adipeux périphérique, provient non pas de l'analogue nucléosidique, mais de l'effet de l'inhibiteur de protéase sur l'adipocyte périphérique. C'est la raison pour laquelle il va falloir distinguer les deux types de perte de tissus adipeux. La pathologie mitochondriale est responsable de la perte liée à l'analogue nucléosidique. L'autre type de perte est liée à certains inhibiteurs de protéase qui agissent directement sur l'adipocyte. L'exception étant le Crixivan® qui a plutôt tendance, lui, à engranger les triglycérides, donc à faire augmenter la masse grasse intraviscérale.

## ► et de trois

Alors que jusqu'à présent on ne parlait que d'un seul syndrome, on constate maintenant qu'il y en a trois. Il convient donc d'essayer d'attribuer le rôle de chacune des molécules ou de chacun des effets thérapeutiques à ces anomalies.

Auparavant, **il faut tout de même écarter une ambiguïté** : quand on prend un traitement antirétroviral après avoir eu une charge virale élevée pendant très longtemps, on mange souvent beaucoup et on prend du poids. Les scanners mettent en évidence qu'il s'agit de graisses sous-cutanées. Ceci s'explique par le fait que, pendant très longtemps, avec une charge virale élevée, on a des marqueurs - le TNF ou l'interleukine - qui sont responsables de la perte du tissu adipeux. Quand on met en route un traitement efficace, on mange beaucoup plus et comme souvent on ne modifie pas du tout son comportement alimentaire, on s'aperçoit que les patients prennent beaucoup en tissu sous-cutané. Pour lutter contre ça, faire du sport, suivre un régime temporaire, peut permettre de faire disparaître l'augmentation sous-cutanée du tissu adipeux.



## ► atrophie

En premier lieu, la **perte isolée du tissu adipeux** qui, dans le cas du Zérit<sup>®</sup>, est concrétisée par l'atrophie des boules de Bichat mais concerne également les membres et l'abdomen.

**Ce phénomène d'atrophie est toujours associé à une augmentation des triglycérides.**

Lorsqu'on fait des contrôles avant le début de la fonte des boules de Bichat, chez des patients sous bithérapie par exemple, on s'aperçoit que la plupart ont des niveaux totalement normaux et dans le mois qui suit on décèle une augmentation des triglycérides et des acides gras précédant l'apparition des anomalies cliniques. Il est essentiel que ces mesures soient effectuées totalement à jeun, c'est-à-dire sans absorption de nourriture 12 heures avant la prise de sang.

Parallèlement, on assiste à une augmentation de certains sels (les lactates et les pyruvates) caractéristiques de la pathologie mitochondriale. On ne constate pas d'anomalies au niveau du métabolisme du sucre, c'est-à-dire que **la glycémie et l'insulinémie sont strictement normales.**

On observe également que, souvent, les gens qui ont ces types de perte de tissu adipeux isolées ont d'autres toxicités induites par le Zérit<sup>®</sup> : des fourmillements, de discrètes neuropathies pouvant s'inscrire non pas dans une toxicité unique au niveau du tissu adipeux mais dans une toxicité beaucoup plus large. Et cela, aussi bien avec que sans antiprotéase.

## ► redistribution

Le deuxième syndrome, beaucoup plus compliqué, est la redistribution, c'est-à-dire qu'**il y a simultanément perte et accumulation de tissu adipeux.** C'est ici un phénomène d'association thérapeutique qui en est la cause.

Dans cette redistribution, il y a une perte du tissu adipeux au niveau des cuisses, des jambes, des fesses et simultanément une accumulation intraviscérale. Les patients décrivent tous cette sensation de distension, de ballonnement : dès qu'ils mangent, ils n'ont plus faim, c'est lourd ; évidemment, puisque normalement entre vos viscères, vous n'avez rien ! Le fait d'avoir une accumulation de graisse intraviscérale provoque de véritables lipomatoses abdominales. Il est à noter que cette accumulation peut avoir quand même des conséquences importantes entraînant des compressions d'organes.

Dans ce cas de redistribution, on retrouve les effets métaboliques classiquement décrits avec les antiprotéases, c'est à dire **une augmentation de l'insuline, un tableau d'insulinorésistance et d'hyperinsulinisme voire même de diabète non insulino-dépendant**, dont les triglycérides ne sont pas du tout la cause mais la conséquence. Les triglycérides peuvent être augmentés mais peuvent également être strictement normaux. Il faut, dans ce cas, se rappeler que la présence de Norvir<sup>®</sup> augmente les triglycérides.

Le cholestérol est augmenté ou normal. Il est éventuellement augmenté par la prise de Sustiva<sup>®</sup>. Ici, ce n'est plus la pathologie mitochondriale qui est **en cause : ce sont les inhibiteurs de protéase** avec deux types d'effets permettant d'expliquer ces anomalies.

**D'une part, on a l'effet direct des antiprotéases sur l'adipocyte** décrit précédemment, avec une différence entre le Crixivan<sup>®</sup> et les autres antiprotéases.

**D'autre part, on a les effets indirects qui agissent à deux niveaux : sur l'insuline et sur les hormones.**

- Au premier niveau, sur l'insuline, on a pu démontrer que les inhibiteurs de protéase, de façon différente d'une molécule à l'autre, étaient capables de diminuer de façon dose-dépendante les récepteurs à l'insuline. Cela a pour conséquence une augmentation de l'insuline dans le sang.

- Au deuxième niveau, qui n'est pas pour autant spécifique des seuls antiprotéases, intervient également l'effet de l'efficacité virologique et immunitaire. On a souvent dit que les patients présentent d'autant plus d'anomalies qu'ils ont des bilans corrects, et cela de façon d'autant plus importante que les bilans précédents étaient beaucoup plus mauvais. Ainsi, chez ceux qui ont connu une très forte augmentation de charge virale et une augmentation des CD4, les symptômes d'anomalies cliniques sont d'autant plus élevés.

Mais, comme on l'a dit, cet effet n'est pas exclusivement lié aux antiprotéases. Cela explique pourquoi chez les patients qui reçoivent Rétrovir<sup>®</sup>, Videx<sup>®</sup> et par exemple Sustiva<sup>®</sup>, on peut voir une bosse de bison et un gros ventre.

Mais dans ce cas là, il s'agit d'une redistribution sans l'effet des inhibiteurs de protéase sur les adipocytes périphériques, donc vous n'aurez pas forcément de perte au niveau des jambes sauf si vous avez, par exemple, Zérit<sup>®</sup>, Epivir<sup>®</sup> et Sustiva<sup>®</sup>, auquel cas vous pouvez avoir les deux.

- Ensuite interviennent les cytokines qui ont également leur rôle à jouer. Elles traduisent l'effet indirect qui modifie complètement les compartiments.

Le Zérit<sup>®</sup> présente un cas particulier dans ce schéma : il est responsable de la destruction de l'adipocyte et donc, schématiquement, de l'augmentation des lipides dans le sang. Ces lipides vont passer dans le foie. Au niveau du foie, ils vont subir des métabolismes chimiques pour être transformés en triglycérides.

Le Crixivan<sup>®</sup>, ayant beaucoup plus tendance à stocker les triglycérides dans les adipocytes que les autres antiprotéases, en stocke d'autant plus qu'il en trouve beaucoup dans le sang. Ainsi, on comprend bien pourquoi les patients qui avaient le plus d'anomalies cliniques, qui avaient au scanner la masse grasse intraviscérale la plus importante et, au niveau des cuisses, la masse grasse la moins importante, étaient traités par une association de Zérit<sup>®</sup> et de Crixivan<sup>®</sup>.

Ce qui ne veut pas dire que toutes les personnes traitées au Zérit® et au Crixivan® présenteront ces anomalies. Cependant on explique mal actuellement, pourquoi certains en font plus que d'autres comme d'ailleurs on ne sait pas pourquoi des patients font plus d'anémies sous Rescriptor® que d'autres, ou de neuropathies sous Hivid®.

### ► accumulation

Enfin, la troisième entité est l'**accumulation intra-viscérale seule de tissu adipeux, c'est à dire hors de l'effet indirect des antiprotéases.**

Cet effet, précédemment décrit, passe essentiellement par l'augmentation de l'insuline mais dépend également de l'efficacité du traitement antirétroviral. Ce qui veut dire que l'accumulation, isolée - comme un gros ventre, purement intraviscéral, ou des bosses de bison par exemple - peuvent se voir chez des patients, en multithérapie, soit avec antiprotéase soit avec des analogues non nucléosidiques. Ce qui veut dire que **l'efficacité du traitement intervient également dans la genèse des anomalies métaboliques cliniques.**

### ► en résumé

Ce qui est extrêmement important, c'est qu'il n'y a pas un type de syndrome, mais trois. **La thérapeutique va dépendre essentiellement de la reconnaissance du type de syndrome.** Ainsi, par exemple, si vous enlevez le Zérit® chez quelqu'un qui a une redistribution pour laquelle l'inhibiteur de protéase est en cause, vous n'allez pas améliorer du tout les choses.

**Pour faire suite à cet exposé compléter toutes ces informations, le Docteur Thierry Saint Marc a répondu à quelques questions posées lors de la RéPI du 12 janvier 2000. Voici donc quelques éclaircissements supplémentaires.**

### ► silhouette

Il faut beaucoup de patience pour retrouver sa morphologie après un changement de traitement pour cause de lipodystrophies. **De la durée de l'ancien traitement dépend la réapparition des boules de Bichat.** Plus le traitement a été maintenu avec ces anomalies, plus il est long et difficile de retrouver son état normal. C'est pourquoi certains ont recours à la chirurgie esthétique et se font réimplanter de la graisse (voir le New Fill p. 15). Mais elle doit être prise chez le même individu et réinjectée après avoir été traitée pour la débarrasser de son liquide, faute de quoi les effets seront de courte durée. C'est la technique de Colmann. **Mais ceci ne peut se faire que si l'on essaie de limiter la destruction des quelques adipocytes qui restent.** C'est une question de patience, car il ne faut pas compter moins d'un an avant de retrouver un état pas forcément identique, mais en tout cas, acceptable.

### ► diététique

En termes de diététique, **il n'y a pas grand-chose à faire.** Il n'est pas question d'arrêter les lipides puisqu'en cas de lipoatrophie ce sont les adipocytes qui sont détruits. Maintenant, il ne faut pas non plus aller dans l'excès inverse, parce que tous ces lipides dans le sang peuvent être utilisés par l'inhibiteur de protéase, en particulier par le Crixivan®, pour être redistribués en intra-viscéral. Il n'y a donc pas de régime qui marche.

### ► sport

Pour ce qui est de l'activité sportive, **plus on fait de sport, plus la testostérone va être stimulée, entraînant avec elle une diminution de l'insuline.** Donc en cas d'hyperinsulinisme, le sport va permettre de limiter l'augmentation effrénée d'insuline. Mais c'est tout. En revanche, une activité physique peut permettre de **compenser la perte de tissu adipeux par l'augmentation de la masse musculaire** et essayer de compenser, ou au moins, essayer de cacher un peu la perte de tissu adipeux. Mais tous les régimes dont on entend parler ne servent strictement à rien. Ce qu'on peut limiter, c'est l'apport des triglycérides et ce, d'autant plus qu'on a des molécules qui sont susceptibles de les utiliser. Mais c'est pratiquement la seule chose que l'on peut faire. Quant au Maxepa®, son utilisation est très controversée.

### ► L-carnitine, protéines et anabolisants

La L-carnitine est l'un des traitements curatifs de l'acidose lactique qui provient de la pathologie mitochondriale. Une étude est effectuée actuellement pour vérifier sa capacité à empêcher la toxicité liée au Zérit®.

Il n'y a **pas d'indication de protéines dans ce type d'anomalies** comme d'ailleurs, il n'y a pas vraiment d'intérêt à injecter de la testostérone ou d'autres anabolisants. Le fait de manger des protéines ne servira à rien si ce n'est d'augmenter la masse musculaire pour essayer de compenser peut être la perte de masse adipeuse.

Quant aux douleurs musculaires, lorsqu'elles sont liées à une molécule, **la seule solution reste de supprimer cette molécule du traitement.**

### ► norvir®, crixivan®, zérit®

En prenant Norvir® plus Crixivan®, on obtient les effets secondaires du Norvir® et du Crixivan®. Le but, avec une faible dose de Norvir®, étant d'améliorer les prises tout en conservant la même efficacité, les effets au niveau de l'adipocyte sont les mêmes. Le Zérit® est une très bonne molécule, on ne peut pas s'en passer. Bien qu'il ne fasse qu'aggraver le processus de redistribution. **Ce qu'il faut, c'est apprendre à connaître ces anomalies.** Quand on surveille et qu'on voit les choses devenir anormales, évidemment on remplace le Zérit® par une autre molécule, mais c'est **dans le but de pouvoir le reprendre plus tard** et non pas de le



mettre carrément à la poubelle. Ces effets sont moindres avec la Viramune®, puisqu'elle ne fait pas intervenir l'adipocyte. En revanche, Crixivan® ne fait qu'aggraver le processus. Mais ce n'est pas parce que vous n'avez pas de Zérit® que vous n'aurez pas d'hypertriglycémie, vous en aurez d'autant plus avec du Norvir®. C'est certainement l'un des seuls registres où le régime permet de diminuer les triglycérides circulant. Quel régime ? C'est simple : de l'huile d'olive, des margarines allégées, plus de beurre du tout, quelle que soit sa forme ; c'est en fait **le régime crétois**. On peut commencer à s'inquiéter quand les triglycérides sont à 3 ou 4 fois plus élevé que la normale. On les fait effectivement descendre avec du Lipur® ou avec Maxépa®, par exemple, mais avant d'en arriver là, c'est toujours le régime que l'on instaure.

### ► triglycérides

**La grande complication de l'hypertriglycémie, ce sont les pancréatites.** Certains malades séropositifs ont 50, 80 à 170 millimoles, et chez des personnes non-VIH, on a des pancréatites avec 12, 13, 14 millimoles alors que curieusement, dans ce contexte-là, ce n'est pas du tout le cas : on a des gens qui ont des hypertriglycémies énormes et pourtant ne présentent pas de pancréatite.

### ► risques

#### cardio-vasculaires

Quant aux facteurs de risques cardio-vasculaires, les triglycérides seules ne sont jamais en cause, c'est toujours la même association bien connue : **le tabac, l'hypertension, la sédentarité et les triglycérides**. Les triglycérides isolés ne donnent pas de pathologie cardio-vasculaire. Ce qui ne veut pas dire qu'ils ne sont pas dangereux.

### ► mitochondries

La pathologie mitochondriale est **bénigne dans beaucoup de cas mais peut être malheureusement extrêmement problématique dans d'autres**. Elle provoque en particulier de grandes fatigues, des syndromes tels que des acidoses lactiques qui peuvent être mortelles ou des détresses respiratoires.

### ► diabète

Une autre maladie qui fait très peur à tous : c'est le diabète. Le premier poster de l'équipe de Rozenbaum à Rothschild, montrait un chiffre important de 20% de cas de diabètes. Ça n'a pas du tout été retrouvé par les autres équipes. L'équipe du Dr Saint Marc en est à peu près à 2%. Carr, en Australie, en est à 3 - 5%. Il faut être rassurant, il y a très peu de diabètes malgré l'hyperinsulinisme et l'insulinorésistance aussi marqués, **il n'y en a pratiquement pas plus que dans la population générale**. Mais il s'agit là de diabètes non-insulino-dépendants.

### ► glossaire

- **adipocyte** : cellule à contenu lipidique.
- **cholestérol** : substance grasse qui se trouve dans la plupart des tissus et humeurs de l'organisme.
- **cortisol** : hormone glucocorticostéroïde.
- **cytokine** : protéine médiateur des interactions à courte distance entre les cellules.
- **effet de classe** : effets secondaires propres à certaines classes de médicaments.
- **lipome** : tumeur constituée par une prolifération du tissu adipeux.
- **mitochondrie** : partie de la cellule qui joue un rôle fondamental dans les réactions énergétiques.
- **triglycérides** : forme de stockage des acides gras dans l'organisme.