

VIH - METABOLISME

Quel est le rôle du traitement antirétroviral dans la survenue des lipodystrophies ?

Geneviève Chêne

Inserm 330, Université Victor Segalen (Bordeaux)

A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long-term nucleoside analogue therapy
Saint-Marc T., Partisani M., Poizot-Martin I., Bruno F., Rouviere O., Lang J.M., Gastaut J.A., Touraine J.L.
AIDS, 1999, 13, 1659-67

L'étude de T. Saint-Marc et coll. tend à montrer que les patients recevant de la stavudine (d4T) ont plus souvent des anomalies de type lipodystrophique que les patients recevant de la zidovudine (AZT). Ces résultats soulignent l'importance du phénomène de redistribution des graisses chez les patients sous analogues nucléosidiques, mais un certain nombre de problèmes méthodologiques rendent les conclusions de cette étude difficiles à suivre.

Dans une étude comparant 27 patients prenant de la stavudine (d4T) et 16 patients de la zidovudine (AZT) au long cours, la fréquence d'anomalies de type lipoatrophiques est plus importante chez les patients sous d4T (63 %) que sous AZT (19 %).

La fréquence importante des troubles de répartition des graisses (syndrome lipodystrophique), rapportée initialement chez des patients prenant des inhibiteurs de protéase (1) mais également chez ceux prenant uniquement des analogues nucléosidiques (2), conduit à soulever de nombreuses questions sur la description des entités cliniques, les mécanismes physio-pathologiques, et les déterminants de leur survenue. Si certaines molécules antirétrovirales étaient impliquées dans la genèse de ces troubles, il serait sans doute nécessaire de réexaminer leur rapport bénéfice-risque dans le cadre de la prise en charge quotidienne des patients. Cette hypothèse, très intéressante, nécessite toutefois quelques précautions pour être examinée loyalement.

Imaginons, en effet, que l'on suspecte la molécule S d'être impliquée dans la genèse de ces troubles. La question serait donc : " les patients prenant la molécule S ont-ils plus de syndrome lipodystrophique que ceux ne prenant pas la molécule S ? ". Idéalement, seul un essai randomisé comparant un groupe prenant un traitement antirétroviral associant la molécule S à un autre groupe prenant un traitement ne l'associant pas permettrait de quantifier de façon indiscutable la part de S dans la survenue de troubles métaboliques. Il faudrait toutefois ajouter quelques conditions supplémentaires :

- les patients seraient naïfs de traitement à l'inclusion dans l'étude ou, au moins, n'auraient aucune lipodystrophie : cela permettrait d'affirmer que l'exposition à la molécule a bien précédé la survenue de l'anomalie ;
- l'ensemble des anomalies métaboliques seraient mesurées à l'inclusion, puis à des temps fixes, identiques pour l'ensemble des patients ;
- la mesure des anomalies (surtout cliniques) serait réalisée à l'insu du groupe de traitement initial afin de ne pas être influencé par l'hypothèse a priori de l'étude ;
- l'analyse se ferait en " intention de traiter ", c'est-à-dire que tous les patients prenant initialement S seraient analysés dans le groupe S et que tous les patients prenant initialement l'autre traitement seraient analysés dans ce dernier groupe.

On peut rêver, mais il est peu probable que toutes ces conditions puissent être aujourd'hui réunies dans une étude, quelle que soit la molécule étudiée.

Des études d'observation présentent donc un intérêt certain pour soulever certaines hypothèses concernant la relation entre l'exposition aux antirétroviraux et la survenue des troubles du syndrome lipodystrophique. Comme les descriptions initiales de ces troubles ont été publiées assez récemment, la plupart des essais ou études d'observation de patients sous analogues

nucléosidiques ou inhibiteurs de protéase étaient trop avancés pour inclure une mesure initiale, c'est-à-dire au moment de la mise sous traitement. L'étude de prévalence (mesure à un moment donné de la présence d'anomalies) est donc le schéma d'étude le plus couramment utilisé. Or, les résultats de ce type d'étude sont encore plus difficiles à interpréter que ceux d'une étude de cohorte ou cas-témoins, car la séquence temporelle entre la cause (exposition à une molécule) et l'effet (syndrome lipodystrophique) est très difficile à établir (3).

La connaissance de cette séquence temporelle serait particulièrement importante car l'évolution de ces troubles après la prise de traitement antirétroviral est insuffisamment connue et il est probable qu'ils surviennent et s'aggravent progressivement au cours du temps. Dans l'étude de T. Saint-Marc et coll., par exemple, la présence de troubles de distribution des graisses n'est pas connue lors de la mise en route du traitement par AZT ou par d4T. Or, les patients du groupe " d4T " (n=27) ont en fait reçu de l'AZT pour 2/3 d'entre eux avant le début de la d4T, alors que les patients du groupe " AZT " (n=16) n'ont jamais reçu de la d4T. Il aurait été très intéressant de savoir pour quelle raison les patients ont changé l'AZT pour la d4T et s'ils avaient déjà ou non des troubles métaboliques à ce moment-là. Par exemple, si les patients sous AZT ont présenté des événements indésirables ou des anomalies précoces liées aux troubles métaboliques, et que leur traitement soit changé pour cette raison, alors ce que l'on observe sous d4T était en fait dû à l'AZT. Chez les patients du groupe " d4T ", l'analyse de la fréquence des anomalies selon l'exposition antérieure à l'AZT aurait permis d'éclairer l'interprétation des résultats. Cette réflexion est importante sur le plan théorique et sur le plan pratique. Sur le plan théorique, si l'on rattache ces troubles à une potentielle toxicité mitochondriale, il faut se rappeler que celle-ci a été démontrée *in vivo* pour l'AZT (4), mais pas pour la d4T. Sur le plan pratique, si les patients reçoivent de la d4T, parce que les autres traitements ont échoué ou sont mal tolérés, la survenue d'anomalies métaboliques peut difficilement être imputée à la d4T seule et peut difficilement entraîner un changement de prescription.

Deux composantes essentielles du schéma d'étude nécessitent une discussion également : la comparabilité des groupes d'une part et la mesure du syndrome lipodystrophique d'autre part.

Concernant la comparabilité des groupes, il ne s'agit pas exactement d'une comparaison " d4T " *versus* " AZT " *versus* " absence de traitement ", mais d'une comparaison entre un groupe prenant une bithérapie associant de la d4T, un groupe prenant une bithérapie associant de l'AZT et un groupe ne prenant aucun traitement antirétroviral. Ainsi exprimée, la

comparaison suscite assez naturellement la question suivante : pourquoi ne pas avoir choisi de comparer " d4T+ddI *versus* AZT+ddI " ou " d4T+3TC *versus* AZT+3TC " ? Cette dernière stratégie aurait mieux permis d'envisager la part de la fréquence des troubles revenant à la d4T.

La définition du syndrome lipodystrophique et sa mesure doivent également être examinés. En effet, seuls les signes d'atrophie ont été pris en compte. Ceci est difficile à comprendre à un moment où une volonté de standardisation de la définition clinique conduit à prendre également en compte les lipohypertrophies (5). En particulier, si les hypertrophies étaient moins nombreuses sous d4T que sous AZT, alors la fréquence globale des troubles de répartition de graisses ne serait pas tellement différente selon l'exposition à l'une ou l'autre des molécules. Par ailleurs, au cours de l'infection par le VIH, le syndrome de cachexie entraîne également des atrophies. La définition peut donc poser un problème de spécificité : il y a des faux positifs. Par ailleurs, une composante décrivant la sévérité des lésions manque. En effet, des patients qui, en 1997-1998, restaient sous bithérapie d'analogues nucléosidiques, étaient peut-être des patients particuliers. Il pouvait s'agir de bons répondeurs à la bithérapie, comme en témoignent le taux de lymphocytes CD4+ et la charge virale rapportés dans le tableau 1 de l'article. La question soulevée concerne donc l'examen du rapport bénéfice/risque des traitements antirétroviraux à moyen et long terme, et plus particulièrement, la relation entre réponse immuno-virologique et survenue de ces anomalies.

Les auteurs montrent donc que des patients sous analogues nucléosidiques seuls peuvent développer assez fréquemment des anomalies du syndrome lipodystrophique. Il est plus difficile de se laisser convaincre que la d4T est plus souvent en cause que toute autre molécule antirétrovirale, du fait du schéma d'étude et de la constitution des groupes de comparaison. Il est néanmoins important que toutes les données disponibles des essais ou cohortes d'observation soient utilisées pour tenter d'apporter des réponses à la question posée. Afin que leurs résultats présentent le moins de difficultés d'interprétation possibles, les éléments méthodologiques cités plus haut seront à prendre en compte, ou au moins à discuter. En particulier, les enquêtes futures sur le sujet ne devront pas négliger la part du biais de notoriété (les investigateurs seront plus enclins à trouver des anomalies chez les patients prenant la molécule en cause), du biais d'indication (les molécules sont prescrites selon l'histoire des sujets et leur état actuel et pas au hasard) et devront inclure un nombre suffisant de sujets afin de permettre des analyses par sous-groupe d'exposition selon certains profils ou durées de traitement, ajustées sur les facteurs de confusion les plus vraisemblables.

D'ores et déjà, cette étude attire l'attention sur le fait que la toxicité potentielle des antirétroviraux à moyen et long terme doit être soigneusement étudiée et que le raisonnement doit reposer sur l'examen du rapport bénéfices/risque, plutôt que sur la seule efficacité virologique à court terme. La réflexion à ce sujet devrait mobiliser au plus vite les efforts de l'ensemble des acteurs publics et privés de la recherche sur les médicaments.

1 - Carr A, Samaras K, Burton S et al.

" A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors "

AIDS, 1998, 12, F51-8

2 - Gervasoni C, Ridolfo AL, Trifiro G et al.

" Redistribution of body fat in HIV-infected women undergoing combined antiretroviral therapy "

AIDS, 1999, 13, 465-71

3 - Rothmann KJ

Modern Epidemiology. New York: John Wiley & Sons Eds, 1986

4 - Brinkman K, ter Hofstede HJM, Burger DM et al.

" Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway "

AIDS, 1998, 12, 1735-44

5 - Carr A, Samaras K, Thorisdottir A et al.

" Diagnosis, prediction and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated-lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study "

Lancet, 1999, 353, 2093-9