



# RéPI

## Lipodystrophies comment en combattre les effets ?

**Les années passent, les effets indésirables des traitements demeurent. Les années gagnées sur le VIH sont lourdes à payer pour la plupart des séropos. Ceux qui ont vu leur corps se transformer du fait des lipodystrophies le savent bien. Et plus on avance dans la compréhension des mécanismes pervers induits par les traitements, plus on découvre de nouveaux effets inattendus. Pourtant les solutions pour y faire face ne sont pas forcément hors d'atteinte.**

**Avec nos invités, nous tenterons de faire le point sur la connaissance des troubles du métabolisme produits par les antirétroviraux, avec comme principal exemple celui des lipodystrophies, et de voir quelles sont les bonnes résolutions à notre portée qui permettent d'atténuer, sinon de surmonter, les effets pervers de nos traitements.**

## Invités

Le 22 janvier 2003, sont venus nous éclairer sur l'état de la recherche et répondre à nos questions pour comprendre les mécanismes qui induisent les lipodystrophies : Jacqueline Capeau (faculté de médecine Saint-Antoine) ; pour combattre les effets des lipodystrophies : Gilles Thöni (Université de Montpellier) et Philippe Levan (chirurgien plasticien, Hôpital Rothschild)

# Lipodystrophies comment en combattre les effets ?

## 1. Préambule

### **Hugues Fischer (Act Up Paris) :**

Merci de votre venue si nombreux, j'espère que nos intervenants vous passionneront. En introduction je vais passer la parole à Marek du groupe TRT-5, qui a une communication à vous faire à propos du Maxepa.

### **Marek Korzec (TRT-5) :**

Les laboratoires Pierre Fabre diligentent un essai sur l'impact des oméga 3 (W3) sur les excès de triglycérides, hypertriglycéridémie, avec leur médicament Maxepa<sup>®</sup>. Cet essai n'avait pas été présenté au TRT-5, n'avait pas été soumis aux associations, et c'est un essai qui recrute déjà depuis très longtemps et qui recrute très mal. Les W3 ont plus d'une indication, et pas simplement dans les troubles métaboliques, faisant baisser d'une manière marginale les triglycérides au sein d'une thérapie faisant intervenir l'hygiène de vie, l'exercice physique et autres, sans autres effets secondaires.

Cet essai devait aboutir au remboursement de Maxepa<sup>®</sup> dans cette indication. Le Maxepa<sup>®</sup> présente beaucoup d'autres indications y compris dans la modulation de l'inflammation telle qu'elle se présente au cours de l'infection par le VIH. Aujourd'hui, pas mal de séropos se payent le Maxepa<sup>®</sup> qui n'est plus remboursé par la Sécurité depuis Août 1998. Le prix de cette complémentation représente 200 francs par mois. Mais il manque toujours 50 personnes dans le bras randomisé. Les investigateurs de l'essai

sont assez démotivés, et je pense que nous incombe maintenant que nous ne soyons pas pénalisés par le fait que l'industriel se débrouille mal. C'est à nous que revient la charge de remplir les deux bras randomisés, qui potentiellement aboutiront au fait que les séropos auront un accès au Maxepa<sup>®</sup> un petit peu différent. Le Maxepa<sup>®</sup> représente en France quasiment un accès exclusif aux W3. Si vous connaissez des personnes qui ont entre 3 et 10 grammes de triglycérides, donc ceux qui peuvent entrer dans les deux bras randomisés, passez le mot, il faut remplir ces bras, il faut que le Maxepa<sup>®</sup> soit remboursé si l'essai est concluant, or l'essai sera concluant, c'est un produit qui marche.

## 2. Introduction

### **Hugues Fischer (Act Up Paris) :**

Le sujet qui nous réunit est donc les lipodystrophies, ces fameux effets négatifs produits essentiellement par les antiviraux contre le VIH. Pour vous parler de ce sujet nous avons invité trois personnes.

Vous entendrez successivement Jacqueline Capeau, qui est professeur à la Faculté de Médecine Saint Antoine, qui travaille également à l'INSERM, et à l'Université Pierre et Marie Curie. Dans le dossier que vous avez eu à l'entrée, vous trouverez un article publié par Jacqueline Capeau, qui s'appelle « du fondamental à la clinique, 2ème atelier interactif autour des lipodystrophies. Jacqueline Capeau vous présentera essentiellement ce que sont les lipo-

dystrophies et ce que l'on en sait aujourd'hui. Dans une deuxième partie nous aborderons les solutions à l'étude, ou les solutions que l'on peut réellement mettre en œuvre aujourd'hui pour combattre les effets de ces lipodystrophies. Pour cela nous avons invité Gilles Thöni, de l'Université de Montpellier, qui a fait un long voyage pour venir vous parler ce soir. Il nous parlera d'un sujet que nous n'avons jamais abordé jusqu'à présent dans ces réunions publiques, mais qui me paraît quelque chose d'extrêmement intéressant, puisqu'il s'agit de savoir comment combattre les effets des lipodystrophies avec autre chose que des médicaments. Il s'agit en l'occurrence de l'exercice physique pour combattre les lipodystrophies. Dans le dossier également, vous trouverez un article publié par Gilles Thöni à ce sujet. Cet article est en Anglais, nous vous avons fait une traduction mais je vous le signale car la traduction ne comporte pas les graphiques et les schémas pour lesquels il faut se reporter à la version anglaise.

Et puis Philippe Le Van vous parlera des solutions plus chirurgicales de reconstruction, notamment lorsqu'on perd de la graisse du visage, et également dans le dossier vous trouverez une publication de Philippe Le Van. Dans ce dossier enfin vous trouverez une publication faite par l'association Aides, qui est une étude faite à partir d'un questionnaire concernant les lipoatrophies faciales et les méthodes de correction existant en France. Par ailleurs vous trouverez également dans ce dossier une liste des médecins pratiquant la méthode du Newfill". Cette liste a été faite avec le concours du groupe TRT-5.

Juste avant de laisser la parole à nos intervenants, étant donné que vous êtes sans doute tous des lecteurs de notre revue Protocoles, je vous signale que nous avons lancé une enquête qui figure également dans le dossier, une enquête de satisfaction sur notre revue Protocoles. Je vous remercie de bien vouloir y participer, c'est vraiment quelque chose qui va nous permettre d'améliorer cette revue ou de trouver les sujets d'intérêt qui vous posent problème ou les questions sur lesquelles vous voudriez avoir des réponses.

Dans la première partie avec Jacqueline Capeau, peut-être trouverez vous certains éléments techniquement un peu complexes. C'est un des raisons pour lesquelles dans le dossier nous avons mis un certain nombre de documents pour vous aider à comprendre mieux ces questions fondamentales. En particulier il sera question de toxicité mitochondriale. Vous avez dans le dossier un article qui vous explique ce que sont les mitochondries, parce qu'effectivement c'est un sujet extrêmement important aujourd'hui pour comprendre le phénomène de lipodystrophie.

Nous avons bien conscience que c'est difficile à aborder tant qu'on n'a pas un minimum de bases.

Je vais donc laisser la parole à notre première intervenante, Jacqueline Capeau, qui va nous parler d'une manière générale des lipodystrophies.

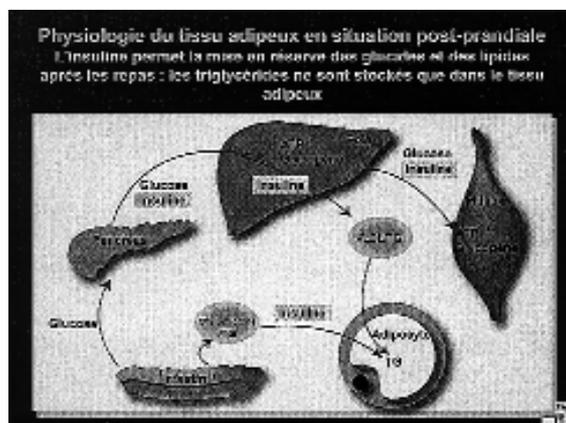
### 3. La physiopathologie des lipodystrophies

#### Jacqueline Capeau :

On m'a demandé de vous parler d'un sujet qui est difficile, parce que c'est la physiopathologie des lipodystrophies présentes chez les patients infectés traités. Donc je vais aborder beaucoup de notions compliquées et différentes, que je vais essayer de rendre les plus simples possibles. S'il y a des soucis, posez moi des questions au fur et à mesure de mon topo, parce qu'il y a beaucoup de notions médicales de physiologie. Je vais vous présenter au départ ces notions de physiologie, qu'est-ce que le tissu adipeux, à quoi sert-il, quel est son métabolisme normal, puis nous rentrerons dans le sujet de ce que sont les lipodystrophies et ce qui peut les causer. On va voir que malheureusement c'est quelque chose de compliqué, de pas complètement connu, mais il y a plusieurs raisons qui peuvent expliquer ce phénomène de lipodystrophie.

J'ai commencé en vous mettant deux diapos sur la physiologie du tissu adipeux. Ça a l'air de choses complètement triviales, mais on en a besoin pour savoir à quoi il sert. Donc on a deux grandes situations métaboliques, qui sont la situation « après les repas » qu'on appelle la situation post-prandiale, et la situation où on est « à distance des repas ».

#### 3.1. La situation post prandiale



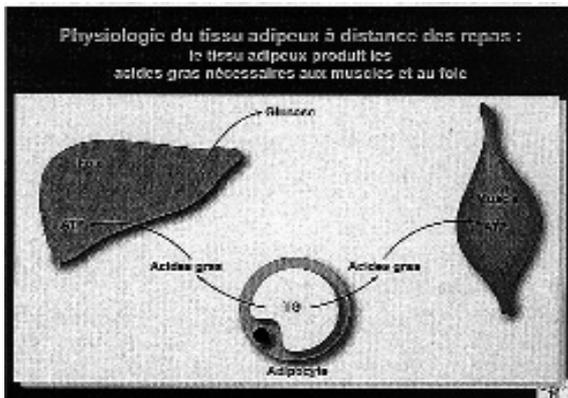
Le tissu adipeux va se comporter dans ces deux situations de manières complètement diffé-

rentes, puisque après les repas, le boulot du tissu adipeux est de stocker du gras. Le gras stocké par le tissu adipeux a deux origines : la première c'est les lipides alimentaires, donc tout ce qu'on mange, qui va sortir de l'intestin, porté par les lipoprotéines qui sont des chylomicrons très riches en triglycérides. Ces lipoprotéines vont être stockées dans le tissu adipeux. C'est l'insuline qui est nécessaire pour faire stocker ces triglycérides dans le tissu adipeux. L'autre grande origine de lipides va venir de l'excès de glucose que l'on mange, les glucides, des sucres, qui vont d'abord passer dans le foie. Le foie va fabriquer des triglycérides avec cet excès de sucre en réponse aussi à l'insuline, et toujours en réponse à l'insuline, ces lipides vont sortir du foie, sous forme de triglycérides circulants portés par des lipoprotéines appelées les VLDL, et le tout encore une fois sera stocké dans le tissu adipeux. Donc le premier boulot du tissu adipeux est le stockage des triglycérides après les repas, qu'ils viennent de l'alimentation ou de l'excès de sucres que l'on a mangé et qui est transformé en gras dans le foie.

Ce qui est important mais un tout petit peu moins évident, c'est que dans l'organisme, on a un seul tissu dont le boulot est de stocker des lipides. Les autres tissus, que ça soit le foie, le muscle, le cœur, le pancréas, normalement, ils n'ont pas à stocker d'acides gras, ils n'ont pas à stocker de lipides. Quand ils en stockent, on est dans une situation anormale, par exemple quand on a du gras dans le foie, c'est la stéatose hépatique, ce n'est pas une situation physiologique normale, puisque tout le gras que l'on stocke, on le stocke normalement dans le tissu adipeux.

### 3.2. La lipolyse

Dans la situation complètement opposée, vous êtes à distance des repas, il faut nourrir, donner de l'énergie, de l'ATP au foie et aux muscles, et à ce moment là, le boulot du tissu adipeux est de déstocker les graisses qu'il a stockées, de libérer, à ce moment là ce ne sont pas des triglycérides mais ce qu'on appelle des acides gras libres, qui vont partir dans la circulation, portés par l'albumine, et qui vont donner de l'énergie au foie et aux muscles. Ce phénomène où on libère des acides gras, on l'appelle la lipolyse.

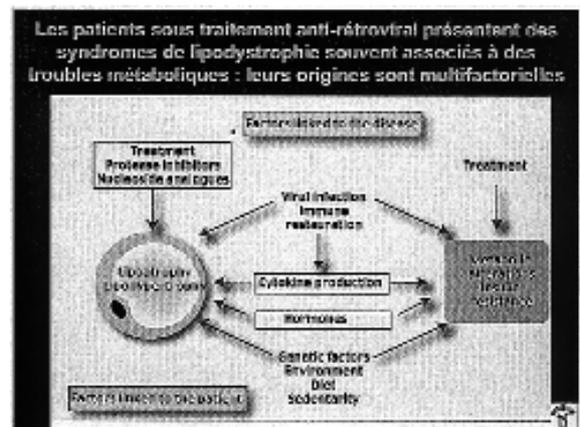


Ce phénomène est stimulé par certaines hormones comme l'adrénaline, la noradrénaline, les catécholamines, et au contraire l'insuline s'oppose à ce phénomène. Mais dans cette situation où on est à distance des repas, on a très peu d'insuline. Donc votre tissu adipeux va produire juste ce qu'il faut d'acides gras pour que votre foie et vos muscles aient juste l'énergie dont ils ont besoin pour leur métabolisme.

## 4. Les lipodystrophies

Maintenant, on va déjà rentrer dans les lipodystrophies. Lorsqu'on parle de lipodystrophies, chez les patients sous traitement antirétroviral, souvent on parle de deux entités différentes, qui sont d'un côté la partie biologique, les altérations métaboliques, et de l'autre côté la partie clinique c'est à dire la lipodystrophie, qui est une répartition anormale du tissu adipeux. Ce sont des entités différentes en particulier parce que leurs origines peuvent être totalement différentes. Aujourd'hui, on ne va parler que de ce versant clinique, c'est à dire l'altération de répartition du tissu adipeux, qui est soit lipoatrophie, soit liphypertrophie. En fin de compte, ces deux entités ont toutes les deux des origines multiples, ce qui les rend extrêmement compliquées non seulement à étudier, mais à comprendre. Le premier point est qu'un certain nombre de facteurs sont liés à la maladie elle-même, le VIH, qui va pouvoir entraîner des anomalies du tissu adipeux, et on verra un peu par quels mécanismes, et d'autre part des troubles métaboliques.

### 4.1.1. Les différents facteurs



Parmi les facteurs liés à la maladie, le facteur majeur qui ressort est le traitement antirétroviral qui peut intervenir au niveau du foie et entraîner des problèmes de lipides, mais aussi du traitement qui va agir au niveau du tissu adipeux, et qui va entraîner des anomalies de la fonction de

l'adipocyte (la cellule de base du tissu adipeux). On verra que les deux classes thérapeutiques qui ont été très étudiées que sont les inhibiteurs de protéase et les analogues nucléosidiques (on a beaucoup moins d'idée sur l'effet des non-nucléosidiques, donc je ne vous en parlerai pas du tout, parce qu'on ne sait pas très bien ce qu'ils font ou ne font pas sur le tissu adipeux) interviennent dans ces anomalies.

Les autres facteurs liés sont l'infection virale, et du coup, la qualité de la restauration immunitaire, qui a été corrélée dans un certain nombre d'études avec les lipodystrophies. Un des points qui pourraient résulter de cette qualité de la restauration immunitaire, c'est le fait que les lymphocytes T vont produire des cytokines : cette production de cytokines, on va voir qu'elle joue un rôle majeur sur les problèmes de lipodystrophies. Clairement, cette restauration immunitaire, avec le fait qu'on resynthétise des lymphocytes T qui ne sont pas des lymphocytes T initiaux, pourrait aussi être impliquée dans ce phénomène. Troisième point, les hormones : elles vont moduler le tissu adipeux. On va voir que physiologiquement un certain nombre d'hormone peut augmenter la différenciation ou au contraire empêcher la différenciation du tissu adipeux. Le point que l'on peut suggérer, c'est que des modifications du taux des hormones physiologiques, hormones de croissance, cortisol, pourrait être impliqué dans les problèmes en particulier dans la lipohypertrophie, et on verra ce point tout à l'heure.

D'autres facteurs sont liés au patient lui même, des facteurs génétiques, la répartition du tissu adipeux chez un individu est régulée en partie par les facteurs génétiques, des facteurs génétiques de sensibilité au diabète. On a des gènes de prédisposition au diabète, des gènes de prédisposition à la dyslipidémie. C'est clair que les patients qui ont des gènes de prédisposition vont faire des dyslipidémies plus sévères que ceux qui n'ont pas ces gènes, où ils vont faire des intolérances au glucose alors que les autres ne les feront pas.

Et puis bien sûr, des facteurs excessivement importants, c'est qu'en fin de compte on peut contrôler en partie, principalement la lipohypertrophie par des facteurs liés à l'environnement : le régime, le contrôle du régime alimentaire, la teneur en lipides, et la sédentarité, c'est à dire son opposé l'exercice physique, et vous allez avoir tout à l'heure une présentation de Gilles Thöni sur ce que peut faire l'exercice physique sur non seulement les troubles métaboliques mais également sur la lipodystrophie.

On va faire un peu de présentation de la physiologie du tissu adipeux. On ne parlera que du tissu adipeux blanc, parce que chez l'homme, le

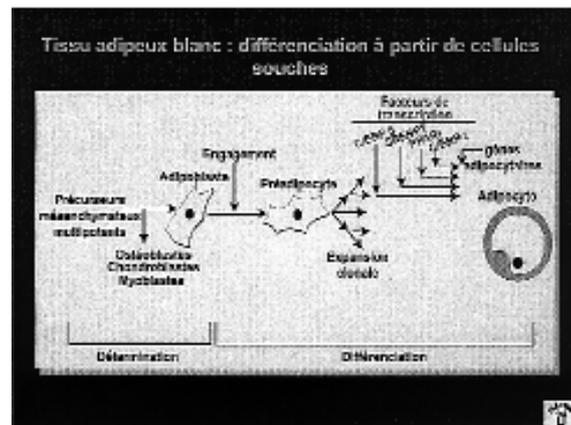
tissu adipeux brun est quasiment inexistant, donc on ne connaît pas bien son rôle. Pour l'instant il apparaît que ce qui est touché dans les lipodystrophies dues aux traitements antirétroviraux, c'est du tissu adipeux blanc.

## 4.2. Physiologie du tissu adipeux

Il est important de savoir que les adipocytes viennent de précurseurs, des cellules souches qui sont présentes toute la vie, dans nos tissus adipeux, que ça soit le tissu adipeux périphérique ou le tissu adipeux viscéral, puisque ça sera les deux localisations qu'on va opposer tout au long de ce topo. Ces précurseurs peuvent donner de l'os, du cartilage ou des muscles, mais lorsqu'ils ont les bons stimuli, ils vont s'engager dans la voie de différenciation pour donner des adipocytes.

### 4.2.1. La différenciation à partir de cellules souches

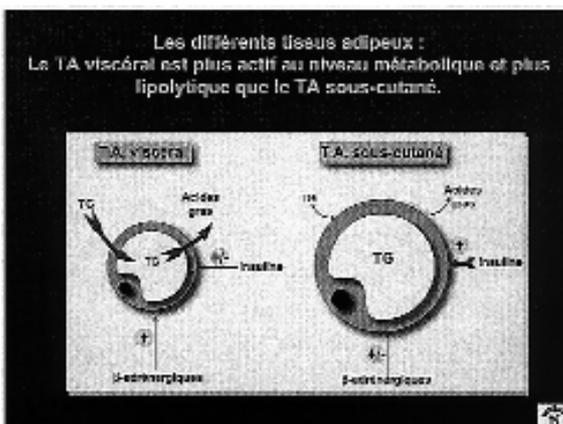
Le fait qu'on ait des précurseurs toute sa vie, c'est important, parce que si nos adipocytes meurent, en particulier en réponse aux traitements, on va pouvoir aller recruter des précurseurs qui vont se différencier à nouveau. L'idée est que tant qu'on a des précurseurs à recruter, on va pouvoir lutter contre le phénomène de disparition du tissu adipeux. Mais si à un moment le stock de précurseurs a disparu, on ne pourra pas renverser ce phénomène. C'est très important lorsqu'on parle de lipoatrophie, de se dire qu'il faut peut-être intervenir avant qu'on soit trop loin dans ces phénomènes de lipodystrophie.



L'autre point c'est que, en tout cas chez l'homme on ne sait pas mais chez les animaux, les petits rongeurs, on a regardé les stocks de précurseurs, et on a vu qu'il y en avait plus en ce qui concerne le tissu adipeux viscéral que le tissu adipeux périphérique. Une des hypothèses est de se dire que quand on recrute ces précurseurs, on va plus vite épuiser ceux qui sont en périphérie que ceux en viscéral. Pour devenir un

préadipocyte, puis un adipocyte, plein d'hormones vont intervenir, on les reverra un petit peu, mais on va avoir un phénomène extrêmement codifié qui s'appelle la différenciation de l'adipocyte. Dans ce phénomène très codifié, on va voir apparaître des facteurs de transcription : ce sont des protéines qui vont séquentiellement s'activer les unes les autres (c'est pas la protéine elle-même, c'est le gène), et elles sont indispensables pour que le processus se mette en place de manière coordonnée. On va avoir une séquence d'événements qui vont pouvoir s'activer l'un l'autre le suivant, de manière à avoir cet adipocyte mûr, qui est donc physiologiquement compétent. On va voir que dans cette séquence, on a montré que un de ces facteurs était très important, dont je vais vous reparler, le SREBP1, parce qu'il apparaît maintenant comme une cible des traitements antitviroviraux. On reparlera d'un autre un peu plus tard, qui s'appelle PPARγ (prononcer « piper gamma »), car celui-ci est une cible de molécules thérapeutiques, qui s'appellent les thiazolidinediones ou les glitazones. Ce sont des molécules que l'on utilise dans les essais thérapeutiques pour essayer de renverser les problèmes de lipodystrophie. Comme vous voyez sur la diapo que ce facteur est situé après le facteur qui pourrait être atteint, on va essayer de « dépasser » le niveau de la résistance. Une fois que tous ces facteurs sont en place, on va avoir les gènes de l'adipocyte qui s'expriment, tous les gènes nécessaires pour qu'il réponde aux hormones, tous les gènes nécessaires pour qu'il puisse stocker les triglycérides et les déstocker à la demande.

#### 4.2.2. Les différents tissus adipeux



Je vous ai parlé des deux types de tissu adipeux que l'on va revoir, qui sont touchés dans les phénomènes de lipodystrophie, mais de manière assez caricaturale, qui vont être touchés de manière assez opposées, puisque un des phénotypes tout à fait caractéristiques, c'est ce qu'on appelle le phénotype mixte, avec lipoatro-

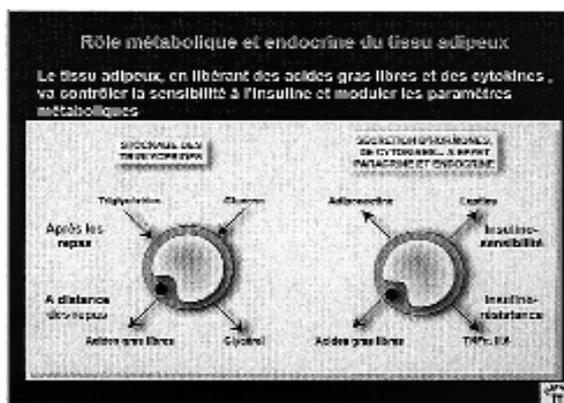
phie périphérique et lipohypertrophie centrale. En termes de physiologie, le tissu adipeux viscéral et le tissu adipeux sous cutané sont semblables sur beaucoup de points, mais pas complètement et on peut avoir des différences de physiologie sur ces deux tissus adipeux.

Normalement le tissu adipeux viscéral est très actif au niveau métabolique, c'est vraiment celui qui va stocker après les repas, et déstocker à distance des repas, de manière extrêmement active. C'est un tissu adipeux fait de plus petits adipocytes, ils sont très sensibles aux adrénérergiques (adrénaline et noradrénaline), les hormones qui permettent la libération des acides gras, ce fameux phénomène de lipolyse. C'est ceux-là qui vont nourrir en priorité le foie et le muscle quand ils en ont besoin pour avoir de l'ATP. Le tissu adipeux sous-cutané est beaucoup plus statique au niveau métabolique, il est formé de bons gros adipocytes, l'insuline a tendance à les activer pour stocker les triglycérides et empêche leur relargage, et ces adipocytes nous protègent des chocs thermiques, des coups physiques, et c'est un tissu qui fait un bon coussin.

On a des différences en termes de taille, en termes de métabolisme et en termes de sensibilité aux deux grandes hormones, d'un côté l'insuline et de l'autre l'adrénaline.

#### 4.2.3. Le rôle métabolique et endocrine du tissu adipeux

Je vous ai décrit nos adipocytes en vous disant que ce sont des cellules qui ont un rôle métabolique (on met en réserve l'énergie et on libère l'énergie) : après les repas on stocke, et à distance des repas on libère des acides gras libres et du glycérol. Il est apparu depuis quelques années que ce tissu adipeux est en réalité beaucoup plus compliqué que cela, et qu'à côté de sa petite boule de graisse qui permet de jouer un rôle métabolique, on peut considérer actuellement que c'est un tissu endocrine, c'est à dire qui va libérer des hormones et des cytokines, et qui libère aussi beaucoup, on pense actuellement une centaine, de protéines ou de facteurs. Donc il a un rôle très complexe qui va nous aider à comprendre ce qui se passe.

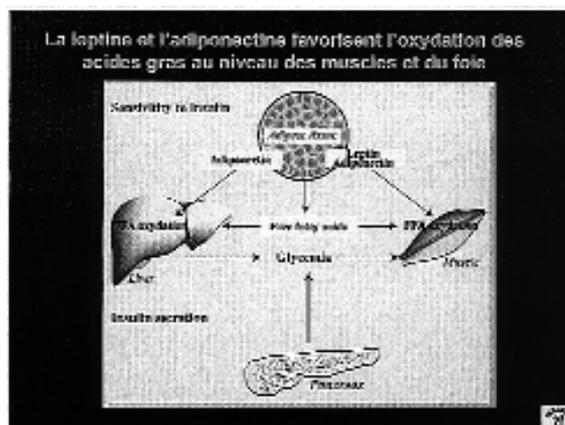


En particulier, ce tissu adipeux va libérer un certain nombre de facteurs sur lesquels on va revenir, qui s'appellent la leptine et l'adiponectine et qui se comportent comme des hormones : ils sont libérés par le tissu adipeux, il partent dans le sang, et ils vont agir à distance. Par exemple, la leptine va agir sur le cerveau et va réguler la prise alimentaire, elle va donner la sensation de satiété, vous n'avez plus faim, vous arrêtez de manger. Le tissu adipeux donne des ordres au cerveau pour un certain nombre de relais. Cette autre hormone, découverte plus récemment, semble avoir un rôle tout à fait majeur, en particulier chez les patients infectés lipodystrophiques. C'est l'adiponectine, qui va agir au niveau du muscle et au niveau du foie, elle va aider à utiliser les acides gras, elle va augmenter la sensibilité à l'insuline. Vous avez donc deux facteurs, qui lorsqu'ils sont présents, lorsqu'ils sont sécrétés par l'adipocyte, vont favoriser l'effet de l'insuline, vont favoriser un métabolisme normal. A l'opposé, on a un certain nombre de facteurs qui vont empêcher l'action de l'insuline, ils induisent une résistance à l'insuline. Le premier c'est les acides gras libres. Ces mêmes acides gras libres qui sont des substrats énergétiques pour le foie et le muscle lorsqu'ils sont sécrétés en quantité correcte, vont aller empêcher l'action de l'insuline et vont provoquer un certain nombre d'anomalies dans le foie et dans le muscle quand ils sont sécrétés en trop grande quantité.

A côté, vous avez des cytokines, TNF $\alpha$  (TNF-alpha) et IL6 (interleukine 6), dont vous avez probablement entendu parler car ce sont des cytokines libérées par le lymphocyte et le système immunitaire, qui vont réguler des phénomènes comme l'infection et l'inflammation. Or ces mêmes cytokines seront synthétisées par l'adipocyte, et libérées dans la circulation. Elles vont aller agir en priorité sur l'adipocyte lui-même : au lieu d'aller agir à distance, elles vont induire un problème de résistance à l'insuline, et ce tissu adipeux va avoir une dysfonction métabolique et il va devenir résistant à l'insuline.

Donc vous voyez qu'en fin de compte, l'adipocyte, par les cytokines qu'il va sécréter, va réguler la sensibilité à l'insuline de tout l'organisme. Si vous êtes dans un état physiologique normal, il va libérer surtout de la leptine et de l'adiponectine, et votre organisme sera sensible à l'insuline, il va pouvoir utiliser son glucose normalement et tout ira bien. Si vous avez « stressé » l'adipocyte, si vous l'avez soumis à des contraintes, comme les molécules antirétrovirales cet adipocyte va diminuer la sécrétion d'adiponectine et de leptine, et va augmenter les TNF $\alpha$  et l'IL6. De fait, il va devenir anormal, et il va transmettre ses anomalies aux autres tissus

qui eux aussi vont avoir un comportement anormal, et vont devenir résistants à l'insuline. On voit maintenant que l'adipocyte joue un rôle complètement central dans le métabolisme, ce qui est une notion nouvelle, puisque jusqu'à présent, c'était un tissu qui avait un rôle esthétique et métabolique, mais qu'on n'imaginait pas comme si important dans l'organisme entier.



Vous voyez sur le schéma comment on imagine que notre adipocyte va donner des ordres au foie et aux muscles pour leur permettre d'utiliser correctement les acides gras. Un des boulots de l'adipocyte est de libérer ces acides gras libres qui vont être utilisés par le foie et par le muscle. Pour que ces acides gras soient utilisés, ils faut qu'ils rentrent dans la mitochondrie. La mitochondrie est l'usine à détruire les acides gras pour libérer de l'ATP. Pour entrer dans la mitochondrie, il y a une barrière, des systèmes biochimiques qui empêchent l'entrée des acides gras dans la mitochondrie. L'adiponectine et la leptine libérées par le tissu adipeux vont lever la barrière et permettre à ces acides gras d'entrer dans la mitochondrie, où ils vont être « brûlés » pour fournir de l'ATP. Ce tissu adipeux va permettre de donner de l'ATP au foie et aux muscles, parce que d'une part il leur donne des substrats énergétiques, et d'autre part il leur donne des hormones, qui vont permettre leur utilisation. Si notre tissu adipeux ne va pas bien, s'il produit trop d'acides gras et qu'il y a un déficit de production de l'adiponectine, les acides gras vont être stockés dans les tissus, on va avoir des lipides dans les muscles et dans le foie, ce qui est parfaitement anormal, et ça entraîne une situation de résistance à l'insuline.

#### **Hugues Fischer :**

Je me permets juste un petit mot, l'ATP, c'est l'énergie des cellules.

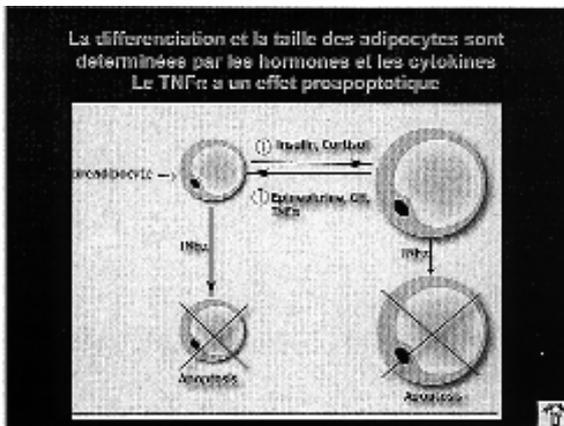
#### **Jacqueline Capeau :**

L'ATP est une petite molécule fabriquée dans la mitochondrie, qui est notre énergie cellulaire.

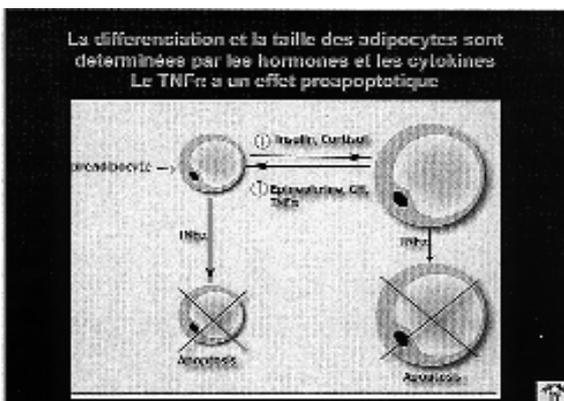
Pour toutes les opérations métabolique que l'on fait, pour construire, pour contracter un muscle, etc., on a besoin de petites particules d'énergie, qui s'appelle l'ATP.

Les hormones sont donc capables de réguler le métabolisme du tissu adipeux, et la différenciation de ce tissu adipeux et la taille des adipocytes vont être régulées par des hormones et par des cytokines. En particulier, l'insuline va avoir tendance à faire différencier ces adipocytes et à donner des gros adipocytes, et on verra que les hormones corticoïdes vont avoir aussi tendance à augmenter la différenciation en priorité des adipocytes viscéraux, un rôle sans doute important.

#### 4.2.4. La différenciation et la taille des adipocytes



Par contre, les catécholamines, donc l'adrénaline, l'hormone de croissance, vont avoir tendance à diminuer la différenciation de ce tissu adipeux, et le TNF $\alpha$  va avoir tendance non seulement à diminuer la différenciation mais aussi à faire mourir les adipocytes. Ce phénomène de mort cellulaire programmée, c'est ce qu'on appelle l'apoptose : certaines hormones vont tuer les cellules, vont les faire disparaître, et c'est certainement un des effets qui va contribuer aux lipodystrophies. Ce TNF $\alpha$  va avoir un effet particulièrement délétère sur le tissu adipeux. Je vous rappelle que lorsque le tissu adipeux ne va pas bien, il va sécréter ce TNF $\alpha$  qui va venir lui même le perturber et le faire mourir. Il va en fin de compte s'autodétruire par le biais de ce TNF $\alpha$ .



#### 4.3. La problématique des lipodystrophies

Trois groupes de questions se posent sur les lipodystrophies induites par les traitements anti-rétroviraux :

1°) Pourquoi ce tissu adipeux est-il anormal ?

On a quatre éléments de réponse, deux qui vont concerner les deux classes thérapeutiques les plus utilisées, inhibiteurs de protéase et analogues nucléosidiques, le rôle des cytokines notamment le TNF $\alpha$ , et enfin les hormones avec le cortisol et l'hormone de croissance.

2°) Qu'est-ce qui est anormal dans ce tissu adipeux ?

La différenciation ne se fait pas bien. On a des problèmes de résistance à l'insuline. Le métabolisme lipidique induit une augmentation des acides gras. Enfin il y a la mort cellulaire par apoptose.

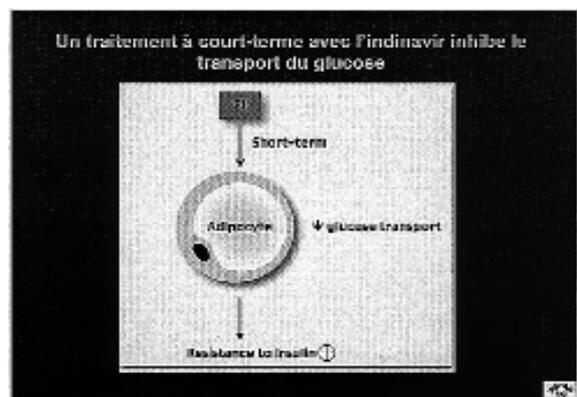
3°) Le tissu adipeux anormal peut-il jouer un rôle dans les anomalies métaboliques (dyslipidémie, intolérance au glucose ou diabète) ?

Acides gras en excès ou cytokines sécrétées par le tissu adipeux.

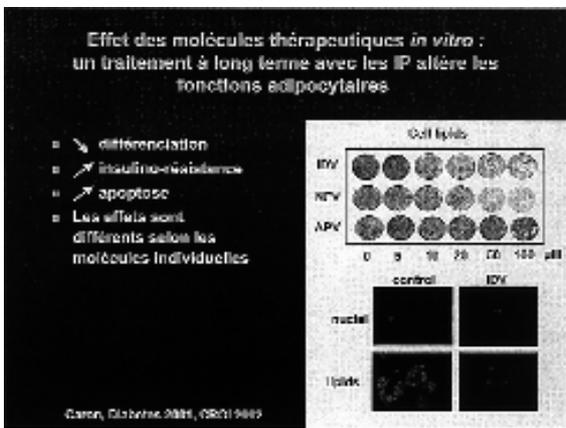
### 5. La lipodystrophie

#### 5.1. l'impact des inhibiteurs de protéase in vitro

Je vais donc d'abord commencer par vous présenter un certain nombre de données qui ont été obtenues expérimentalement, et pour étudier ces anomalies, pour étudier le rôle des molécules thérapeutiques, les chercheurs ont commencé par travailler sur des modèles in vitro parce que c'est beaucoup plus simple, on va prendre des adipocytes d'origine murine, pas des cellules humaines, qu'on peut maintenir en culture, et à un moment on leur donne l'ordre de se différencier en donnant de l'insuline et des choses comme ça, et les cellules se différencient en adipocytes en culture. Sur ce modèle là, on peut ajouter une molécule et voir si la molécule a un effet. Tout est bien entendu beaucoup plus compliqué chez les patients, puisqu'en général les patients ont plusieurs classes thérapeutiques, et donc c'est compliqué de savoir qui fait quoi dans les associations de médicaments.



Un premier groupe d'essai a regardé ce qui se passait avec l'indinavir, mais aussi avec d'autres inhibiteurs de protéase, qui ont été mis à très court terme sur ces modèles d'adipocytes en culture. Ils ont montré que l'indinavir et les autres IP (inhibiteurs de protéase) étaient capables de bloquer l'entrée du glucose dans l'adipocyte. Une protéine est présente dans la membrane de l'adipocyte, un « transporteur de glucose », pour que normalement le glucose entre dans l'adipocyte. Les IP sont capables d'interagir physiquement avec cette protéine, et lorsqu'ils sont présents, le glucose ne peut pas entrer. C'est un effet très rapide et qui est réversible. C'est montré avec des études qui ont été faites en particulier chez l'animal mais aussi chez le volontaire sain, où on s'est aperçu que quand on donnait une dose d'indinavir, on a une insulino-résistance de courte durée et réversible. Un deuxième groupe de travaux qui ont été réalisés. Les chercheurs se sont dit qu'en physiologie, les patients sont traités à long terme par ces molécules thérapeutiques, donc on va voir l'effet des inhibiteurs de protéase pendant longtemps, toute la durée de vie de la culture, pour voir ce qui se passe au bout de quelques semaines ou quelques mois chez les patients. Toutes ces études ont été réalisées *in vitro*.



Des groupes de travaux ont montré que ces inhibiteurs de protéase étaient capables de diminuer la différenciation de ces cellules. C'est un travail effectué par Martine Caron dans mon laboratoire. On a coloré en rouge les lipides et on a mis 3 IP dans cette étude, indinavir, nelfinavir et amprenavir, à concentrations croissantes. A gauche du tableau, c'est très rouge parce que les cellules n'ont pas d'inhibiteurs de protéase et sont très différenciées. En dessous on voit différents grossissements sur le noyau (nuclei) et les adipocytes (lipids). Lorsqu'il n'y a pas d'inhibiteur de protéase, il y a plein de gouttelettes lipidiques dans l'adipocyte dans la colonne contrôle. En revanche, lorsqu'on met des concentra-

tions croissantes d'indinavir et de nelfinavir, il y a une diminution de la quantité en lipides (moins rouge plus la concentration est forte), ce qu'on voit sur les grossissements dans la colonne IDV, sur l'adipocyte qui a beaucoup moins de petites gouttelettes. On a donc un problème d'inhibition de la différenciation. On voit aussi que tous les inhibiteurs de protéase n'ont pas le même effet en terme de différenciation.

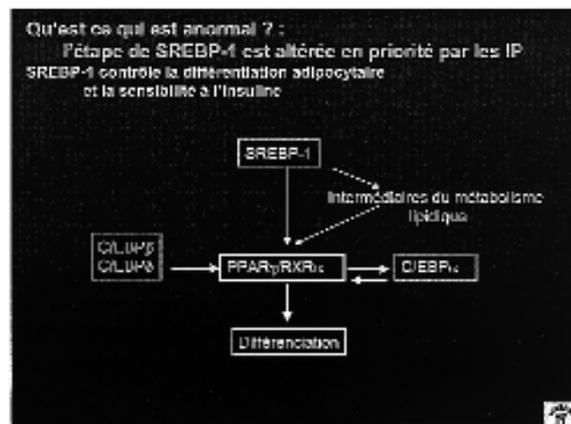
Deuxièmement, on va induire une résistance à l'insuline dans ces cellules. Elles seront donc moins capables de faire leur métabolisme en réponse à l'insuline.

Troisièmement, les cellules vont avoir tendance à mourir par apoptose.

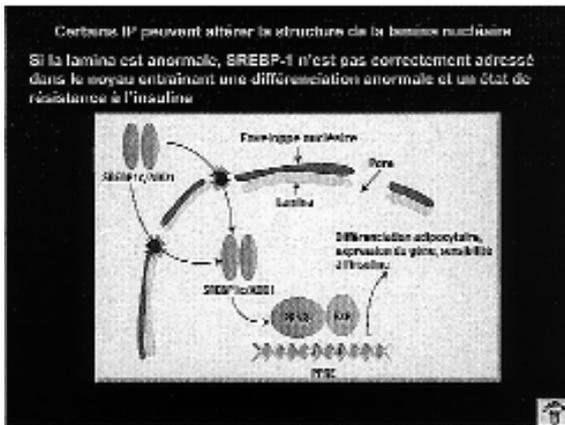
Donc simplement en étudiant en culture *in vitro*, on arrive déjà à trouver des altérations tout à fait importantes dans les fonctions de l'adipocyte, et ces effets sont différents selon les molécules individuelles dans la classe.

### 5.1.1. Les IP ciblent la lamina et le SREBP1

Quelle est la cible ? Plusieurs études sont concordantes pour dire que la cible serait une protéine, le SREBP1. C'est un facteur de transcription, une protéine qui est synthétisée dans la cellule, qui va dans le noyau, et qui participe dans le noyau à la différenciation des adipocytes. Il semblerait donc que cette protéine qui contrôle non seulement la différenciation mais aussi la réponse à l'insuline soit ciblée en priorité par les inhibiteurs de protéase :



Sur le schéma de différenciation, où vous voyez 4 protéines différentes, vous voyez que le SREBP1 est situé dans le cycle avant la protéine PPARg. Souvenez-vous de PPARg, puisque c'est une cible thérapeutique d'une classe de molécules utilisées pour traiter l'insulino-résistance, qu'on reverra, qui sont les thiazolidinediones.



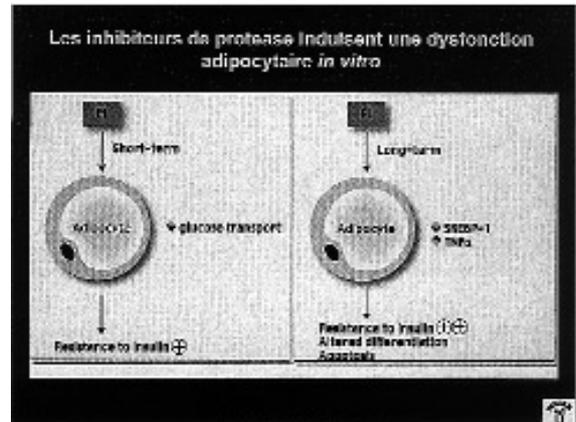
Sous l'enveloppe nucléaire (la membrane qui protège le noyau de la cellule qui n'est pas encore un adipocyte) on a des protéines qui forment un réseau filamentaire, la lamina, importantes pour que le SREBP1, synthétisé à l'extérieur du noyau, puisse entrer dans le noyau. Une fois entrée, le SREBP1 va agir pour favoriser la différenciation en activant le facteur PPARγ. L'hypothèse que l'on fait est, qu'au cours de son entrée, il va interagir avec la lamina. Si l'interaction se fait mal, il ne pourra pas faire son boulot correctement, et on aura au final un adipocyte mal différencié, qui sera résistant à l'insuline. Nous avons pu observer que les inhibiteurs de protéase avaient un effet sur cette lamina, en empêchant sa maturation. On a pu remonter assez haut dans la chaîne, et observer in vitro qu'il y avait un problème avec cette lamina, ce qu'on a observé aussi chez des patients, dont on a pris du tissu adipeux, et on a observé le problème de maturation de la lamina. Les travaux sont effectués sur des lipodystrophies génétiques, syndromes mixtes. Or dans le syndrome mixte génétique, on a identifié la mutation, qui se situe dans la lamina. Ceci nous a orienté dans nos lipodystrophies vers la lamina. Même si la lamina est présente dans toutes les cellules, le problème génétique ne semble entraîner de problème qu'au niveau du tissu adipeux, là où le SREBP1 joue un rôle tout à fait spécifique, ce qui nous fait penser à un problème d'interaction avec la lamina.

### 5.1.2. L'augmentation des TNFa

Qu'est ce qui est anormal en réponse aux IP *in vitro* ?  
Augmentation de la sécrétion de TNFα et augmentation de l'apoptose

- 1. *In vitro*, les IP induisent la sécrétion de TNFα par les adipocytes 3T3L4/2A  
- Jones, Antiviral Therapy, 2002
- 2. *In vitro*, les IP induisent l'apoptose des adipocytes 3T3L4/2A  
- Carr, Antiviral Therapy, 2001
- 3. Le TNFα peut inhiber la différenciation et induire une insulino-résistance
- 4. Le TNFα peut altérer les fonctions mitochondriales et induire l'apoptose des adipocytes
- 5. Les IP augmentent l'apoptose du fait de l'augmentation de sécrétion de TNFα ?

Une autre anomalie a été trouvée avec les études in vitro. Un certain nombre d'équipe a regardé ce qui se passait avec le TNFa. On a vu que cette cytokine pouvait avoir un rôle délétère sur le fonctionnement de l'adipocyte. Au congrès de San Diego de 2002, une équipe anglaise a montré que les inhibiteurs de protéase étaient capables de faire sécréter du TNFa par les adipocytes en culture. On a vu que les IP sont capable de faire mourir les adipocytes en culture.



L'hypothèse que l'on peut faire actuellement, c'est que les TNFa sont capables non seulement d'induire une résistance à l'insuline et d'empêcher la différenciation, mais également d'induire une apoptose des adipocytes.

### 5.2. L'impact des analogues nucléosidiques in vitro

INTI : Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse, ou analogues nucléosidiques.

#### 5.2.1. La toxicité mitochondriale

Il est connu depuis longtemps que les analogues nucléosidiques entraînent ce qu'on appelle une toxicité mitochondriale. Cela a été étudié essentiellement dans le foie et dans le muscle des patients, sur des biopsies en particulier. Cela a été reproduit in vitro, et voilà ce qu'on trouve :

Effet des molécules thérapeutiques : les INTI  
Quelle sont leurs effets sur les mitochondries dans le foie et les muscles chez les patients ?

- 1 dépletion en ADNmt due à l'inhibition de l'ADN polymérase γ
- 2 mutations multiples de l'ADNmt
- 3 dysfonction de la chaîne respiratoire
- 4 absence de régénération mitochondriale (Villacq, JALUS 2002)
- 5 diminution de la disponibilité en ATP (Sante, Biochem pharmcol 1987)

Ce schéma est une mitochondrie agrandie. La mitochondrie a une chaîne d'ADN qui lui est propre, l'ADN mitochondrial. Pour fabriquer cet ADN, on a une enzyme appelée l'ADN polymérase  $\gamma$ . On sait depuis longtemps que les INTI peuvent inhiber cette polymérase, donc empêcher la fabrication de cet ADN : on observe donc un très forte diminution de l'ADN mitochondrial. Mais comme cette polymérase est inhibée, on observe des mutations dans l'ADN mitochondrial.

Le travail des mitochondrie est de fabriquer de l'énergie, de l'ATP, et pour cela elles font tourner ce qu'on appelle la chaîne respiratoire. Ces complexes de la chaîne respiratoire comportent des protéines qui sont codées par l'ADN mitochondrial. Si l'ADN est diminué, il y a un manque de constituants dans la chaîne respiratoire. On aura donc une dysfonction de la chaîne respiratoire et de la synthèse d'ATP chez certains patients, ceux qui ont une toxicité mitochondriale, heureusement une très faible minorité.

Un travail très récent effectué par l'équipe d'Anne Lombes à La Pitié-Salpêtrière a montré un problème de régénération mitochondriale. Normalement quand on attaque une mitochondrie, elle se défend en se multipliant. Or chez ces patients, ils ont montré que le phénomène de régénération des mitochondries est altéré. D'autre part, l'ATP fabriqué dans la mitochondrie doit sortir de la mitochondrie pour être utilisé à l'extérieur de la mitochondrie dans la cellule. Pour cela il y a des systèmes de transport, or il y a aussi une inhibition de ces systèmes de transport.

Donc cette toxicité mitochondriale va s'expliquer par plein d'anomalies différentes dans la mitochondrie, et la résultante est qu'on manquera d'énergie dans la cellule, et qu'on aura donc ces phénomènes toxiques.

Tout cela, c'est ce qui a été observé dans le muscle et dans le foie.

Maintenant, dans les adipocytes :

En général, les INTI ne diminuent pas trop le taux d'ADN mitochondrial, mais ils sont capables d'altérer le métabolisme et la différenciation des adipocytes. Qu'est-ce qu'ils altèrent exactement ?

En général ils n'induisent pas de résistance à l'insuline. Mais ils vont diminuer la quantité de lipides dans les triglycérides : les triglycérides vont être trop petits, mais ils ne seront pas insulino-résistants. Quand on regarde dans les analogues nucléosidiques, on voit que c'est les analogues de la thymidine, c'est à dire d4T et AZT qui vont avoir sur les contenus en triglycérides de ces cellules, mais les autres molécules n'ont pas d'effet. Ça a été observé en prenant des concentrations qui sont les Cmax par rapport aux concentrations circulantes.

L'hypothèse est que les analogues de thymidine seuls induisent un amaigrissement de ces adipocytes. Ils peuvent éventuellement les faire mourir par apoptose, ce qui conduit à des syndromes avec des lipoatrophies, mais peu de troubles métaboliques.

Des études chez l'animal suggèrent que les mitochondries du tissu adipeux viscéral seraient beaucoup plus nombreuses que les mitochondries du tissu adipeux périphérique, donc que le tissu adipeux périphérique serait plus sensible à la toxicité de ces INTI que le tissu adipeux central. Cette hypothèse collerait assez bien avec l'idée qu'on perdrait en priorité le tissu adipeux périphérique alors que le tissu adipeux viscéral serait préservé beaucoup plus longtemps.

Dernier point, dans une étude, lorsque in vitro on met sur les adipocytes des associations entre analogues nucléosidiques et inhibiteurs de protéase, nous nous sommes aperçus à notre grande surprise que les analogues nucléosidiques renversaient en partie certains des effets des inhibiteurs de protéase. Donc on n'a pas eu d'addition des toxicités, au contraire, en terme de résistance à l'insuline, en termes de différenciation, ça améliorerait ce qui se passait avec les inhibiteurs de protéase seuls.

Mais le résultat est que quoiqu'il arrive, lorsqu'on met des analogues nucléosidiques et des inhibiteurs de protéase, on a des lésions cellulaires plus sévères que lorsqu'on met les analogues seuls. Donc on retrouve in vitro que l'association INTI + IP est plus sévère que les analogues seuls, et d'autre part, cette association va induire des anomalies métaboliques alors que les analogues seuls en général n'en induisent pas.

In vitro, les associations ont reproduit des phénotypes qui ressemblent à ce qu'on observe en termes d'anomalies chez les patients.

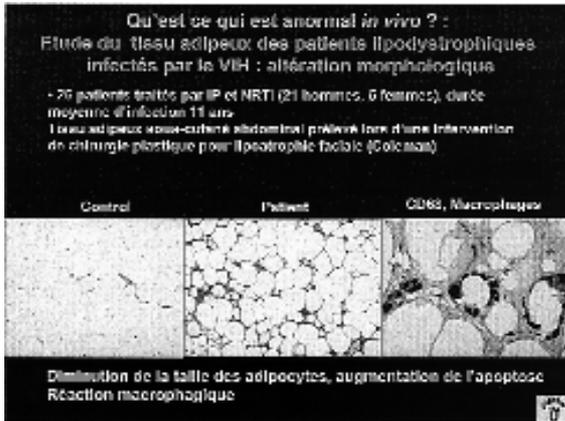
5.3. L'impact des traitements chez les patients  
Maintenant, il faut voir ce qui est vrai chez les patients : c'est beaucoup plus compliqué parce que lorsqu'on prend du tissu adipeux de patients, ils sont la plupart du temps sous une association d'analogues et d'IP, donc il est plus

Qu'est ce qui est anormal ? : effet in vitro des INTI et des associations IP + INTI

- In vitro, les INTI seuls n'altèrent pas le métabolisme ou la différenciation des adipocytes en culture mais les analogues de thymidine réduisent le contenu en triglycérides et induisent une apoptose aux concentrations Cmax. Ils n'induisent en général pas de résistance à l'insuline.
- Hypothèses : Les analogues de thymidine seuls induisent un « amaigrissement » et une perte des adipocytes conduisant à une lipoatrophie avec peu de troubles métaboliques
- Le TA périphérique pourrait être plus sensible à l'effet toxique de INTI que le TA viscéral
- In vitro, l'association INTI + IP reverse en partie les anomalies de différenciation et de sensibilité à l'insuline induites par les IP mais aggrave l'apoptose
- Cette association est plus délétère que les INTI seuls et pourrait rendre compte de lipoatrophies associées à des troubles métaboliques

difficile de savoir ce qui est du à l'une ou à l'autre des classes thérapeutiques.

### 5.3.1. Observation au microscope



Dans cette première étude, on a pris des patients qui ont tous été traités par IP+INTI, et Philippe Le Van a prélevé du tissu adipeux sous cutané abdominal, dans le cadre d'une intervention de type Coleman dont il vous parlera tout à l'heure. A cette occasion, on a demandé au patient s'il était d'accord pour qu'on prenne un peu de tissu adipeux en plus pour faire cette étude. Sur 26 patients, voilà ce qu'on voit :

- On ne voit pas grand chose dans la photo contrôle, parce que c'est du tissu adipeux normal : on voit un peu la limite des adipocytes et les noyaux sont complètement refoulés car il y a une énorme vésicule lipidique, avec un peu de membrane et un petit noyau. C'est un tissu de patient VIH- pour le contrôle.
- A côté, vous avez une image caractéristique de ce qu'on a observé chez les patients. On a observé à côté de gros adipocytes, plein de petits adipocytes. Entre les adipocytes, on voit qu'il y a plein de tissus contenant de la fibrose, et des vaisseaux. On a donc une modification de taille de ces adipocytes.
- A côté, avec un plus fort grossissement au microscope, on a coloré les macrophages, ces cellules qui vont manger les adipocytes morts. On a donc ici une image d'apoptose, chez des patients qui ont des lipoatrophies.

### 5.3.2. Les facteurs de transcription in vivo

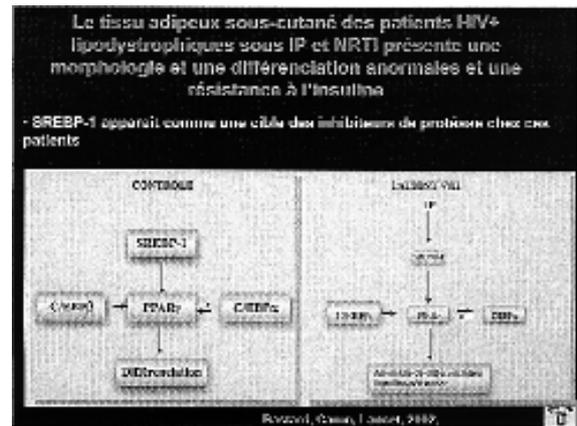
Qu'est ce qui est anormal in vivo ? : Anomalie de différenciation et résistance à l'insuline

Diminution de l'expression des facteurs de transcription adipogéniques et des marqueurs impliqués dans la sensibilité à l'insuline

mRNA	Contrôle	Patients	P
BREBP-1	25	2.8	<0.0001
PPARγ	10.4	6.1	<0.0001
C/EBPα	112	25	<0.0001
GLUT4	31.8	6.8	<0.0001

Buzard and Cohen, Lancet, 2002

Ensuite, on a regardé tous ces marqueurs dont on a parlé avant, en particulier ces facteurs de transcription, qui sont impliqués dans la différenciation. On a donc mesuré le taux, non pas des protéines mais des ARN-messagers, et on a comparé notre groupe de contrôle par rapport à notre groupe de patients. Vous voyez donc un effondrement de ces facteurs de transcription. On a montré une diminution de leur différenciation et une perte de leur sensibilité à l'insuline. Ces différences sont très significatives et impressionnantes.



Avec ce schéma avec nos différents facteurs de transcription, l'hypothèse que l'on peut faire est que pour ces patients qui étaient tous sous IP, les IP vont aller taper sur le facteur de transcription qu'on avait trouvé avec nos études sur les cellules in vitro. Et comme ce facteur est un peu un chef de file des autres facteurs, on se trouera avec des cellules avec une différenciation anormale, et résistantes à l'insuline.

### 5.3.3. Le TNFα in vivo

Toute une série d'études ont montré que le TNFα est très probablement impliqué chez les patients :

- Qu'est ce qui est anormal dans le TA des patients : rôle du TNFα
- Le TA des patients sous IP+INTI présente une augmentation de la sécrétion de TNFα (Johnson, Antiviral Therapy, 2001) et les concentrations sériques de TNFα sont augmentées (Christoff, Eur J Clin Invest 2002)
  - Le promoteur du gène du TNFα présente un polymorphisme -238 dont la fréquence est associée à la prévalence de lipodystrophie B (Muller AIDS, 2002, J Intern Antiviral Therapy, 2002)
  - Le TA sous-cutané des patients VIH+ LD+ IP+ présente une apoptose des adipocytes dont l'intensité est corrélée aux taux des récepteurs solubles circulants de TNFα R1 et R2 (P Domingo, AIDS 1999, ICAAC, 2002)
  - L'expression de TNFα est corrélée avec l'apoptose du TA (Jin)
  - Accumulation de lymphocytes T polarisés vers la synthèse de TNFα chez les patients lipodystrophiques (Lentin, Clinet 2001).
  - L'augmentation du TNFα provenant du TA attire des lymphocytes T peritumoraux impliqués dans l'apoptose

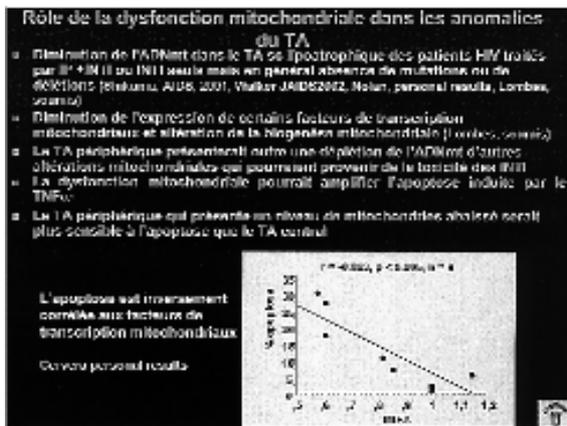
Nous avons nous même trouvé qu'il y a une augmentation de l'expression du TNFα dans le tissu adipeux, corrélée avec l'apoptose chez les patients.

Deux études l'ont étudié au niveau génétique et ont montré qu'il y avait des variants génétiques de ce facteur, et que les patients avec le variant génétique avaient une prédisposition plus importante à faire des lipodystrophies.

Enfin, une étude du groupe de Marylise Goujon à Pasteur a regardé non pas le tissu adipeux, mais les lymphocytes T. Ils ont montré que chez les patients lipodystrophiques il y avait une augmentation des lymphocytes T qui sécrètent du TNF $\alpha$ . Ce qui rejoint ce que je vous ai dit tout au début : la restauration immunitaire aboutit à faire des lymphocytes pas complètement normaux, qui sécrètent trop de TNF $\alpha$ .

On a donc des tas d'arguments à partir du tissu adipeux des patients, à partir des concentrations circulantes, à partir des facteurs génétiques, pour penser que le TNF $\alpha$  va jouer un rôle dans la lipodystrophie et l'apoptose du tissu adipeux.

#### 5.3.4. La toxicité mitochondriale in vivo



(TA sc = tissu adipeux sous cutané)

Pas mal d'études maintenant ont regardé dans le tissu adipeux sous cutané des patients sur des petites biopsies, ce qu'il en était de l'ADN mitochondrial. Toutes les études montrent une diminution de l'ADN mitochondrial dans le tissu adipeux des patients lipodystrophiques. Mais cette diminution n'est pas suffisante pour expliquer qu'on ait un défaut d'ATP. Il n'y a que 50% d'ADN mitochondrial, mais avec ça, la mitochondrie peut encore se débrouiller. Donc d'autres anomalies doivent être associées. Effectivement, dans le travail que nous avons fait avec Anne Lombes montre une anomalie dans la régénération de la mitochondrie : c'est une conséquence de la diminution de l'ADN mitochondrial. Le tissu adipeux périphérique présenterait sans doute moins de mitochondries que le tissu adipeux central. Il serait donc sans doute plus sensible à cette toxicité mitochondriale.

De plus, à propos du phénomène d'apoptose : la mitochondrie joue un rôle important dans la mort cellulaire puisqu'elle va contrôler ce phéno-

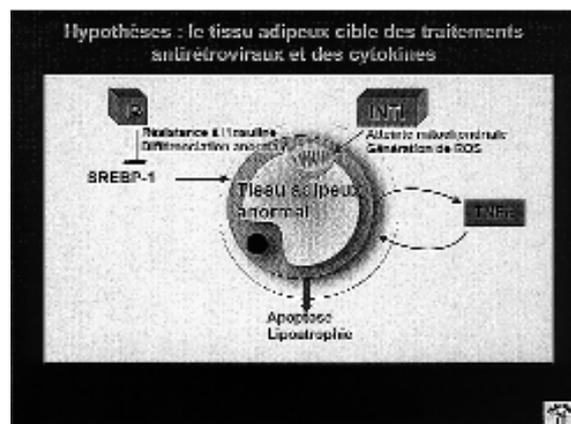
mène. Le TNF $\alpha$  a tendance à faire mourir les adipocytes par apoptose, mais en plus, la mitochondrie sensée contrôler l'apoptose ne va pas bien. Donc avec trop de TNF $\alpha$  et inefficacité des mitochondries amplifie le phénomène d'apoptose. Et encore une fois, c'est plus sensible sur le tissu adipeux périphérique que central.

Vous voyez en bas ce la diapositive un travail qu'on vient de faire, où on a regardé la quantité d'apoptoses par rapport à un marqueur de la mitochondrie, et moins il y a de ce marqueur, plus il y a d'apoptose : la corrélation est très claire.

Vous voyez donc sur le dessin suivant notre adipocyte dans deux cas différents :

- En haut, un adipocyte normal, avec ses cytokines qu'il aime bien sécréter, adiponectine et leptine, qui lui donnent sa sensibilité à l'insuline, et les autres cytokines dont il sécrète très peu, le TNF $\alpha$  et l'IL6. Il va sécréter exactement la bonne quantité d'acides gras libres (FFA = free fatty acids) pour que le muscle et le foie les utilisent.

- Dans les adipocytes soumis aux antirétroviraux, en bas, on aura d'une part les IP qui auront tendance à augmenter la sécrétion de TNF $\alpha$ . Le TNF $\alpha$  va rétroagir sur l'adipocyte : il va diminuer la synthèse d'adiponectine, la bonne cytokine, et donc diminuer la sensibilité à l'insuline. Et quand l'adipocyte devient résistant à l'insuline, il va sécréter trop d'acides gras libres. On se trouve donc devant un phénotype complètement anormal. En plus de cela les analogues nucléosidiques vont entraîner une dysfonction de la mitochondrie, et ajouté à trop de TNF $\alpha$ , les cellules ont tendance à mourir par apoptose. Enfin, vous voyez que le TNF $\alpha$  peut venir de m'adpocyte lui-même, mais aussi des lymphocytes CD4 et CD8, reconstitués, mais qui sécrètent trop de TNF $\alpha$ . On a vraiment un cercle vicieux.



Voilà un petit récapitulatif, avec nos différentes molécules : les IP ciblent le SREBP1, qui est tel-

lement important que les adipocytes sont mal différenciés. Comme le tissu adipeux est mal fichu, il va sécréter du TNF $\alpha$  qui va venir agir en boucle sur l'adipocyte, par un mécanisme appelé « mécanisme autocrine », et induit l'apoptose et des lipoatrophies.

Sur le même adipocyte, vous ajoutez des analogues nucléosidiques, qui agissent sur la mitochondrie et vont amplifier l'effet du TNF $\alpha$ . Ces différents éléments permettent d'envisager pourquoi il y a une lipoatrophie du tissu adipeux périphérique, en réponse aussi bien des IP que des analogues nucléosidiques.

## 6. La lipohypertrophie

### 6.1. Le tissu adipeux central hypertrophique

Comme vous le savez bien, il y a une dissociation entre l'hypertrophie du tissu adipeux viscéral et la lipoatrophie périphérique, puisqu'on peut avoir dans certains cas, une lipoatrophie généralisée, donc pas d'accumulation de tissu adipeux viscéral, comme on peut avoir simplement l'hypertrophie du tissu viscéral sans lipoatrophie périphérique.

Donc il faut envisager que les mécanismes sont relativement différents. On travaille plus sur des hypothèses, parce que personne n'est allé prendre du tissu adipeux viscéral, puisqu'on n'a aucun abord non-chirurgical pour regarder ce qui se passe. C'est donc basé sur un certain nombre d'hypothèses et de travaux qui ont été faits sur des modèles cellulaires ou sur de l'animal.

#### 6.1.1. Première hypothèse : le cortisol et de l'hormone de croissance

Le cortisol

Le cortisol est une hormone qui, en excès, va donner une inflation du tissu adipeux viscéral : l'hypercorticisme, qu'on appelle le syndrome de Cushing, se traduit chez des personnes par un excès de graisse au niveau du tissu adipeux viscéral. On a montré que les adipocytes viscéraux ont beaucoup de récepteurs pour les corticoïdes, et en plus, ils sont capables de synthétiser leur propre cortisol.

On a trouvé il n'y a pas très longtemps qu'il y a dans les adipocytes une hormone d'un nom très compliqué, la 11 $\beta$ HSD1 (soit la « onzébêtahydroxystéroïdedéshydrogénase de type 1 » !) qui a un rôle très important. Parce qu'elle est capable de prendre de la cortisone, qui est un métabolite inactif, et de la transformer en cortisol actif. Ce cortisol actif va agir dans la cellule, entrer dans le noyau, et il va favoriser la différenciation de l'adipocyte, donc son hypertrophie, donc l'hypertrophie du tissu adipeux viscéral. L'hypothèse est qu'en fin de compte, si on fait trop de cortisol dans le tissu adipeux viscéral, même si à l'extérieur (dans le sang), on n'a pas tellement de taux augmentés de cortisol, ça pourrait expliquer ce phénomène d'hypertrophie du tissu adipeux viscéral.

Or ce qu'on a montré, c'est que le TNF $\alpha$  est capable de stimuler cet enzyme. Donc dans un adipocyte qui a déjà beaucoup d'enzymes et qui a tendance à faire du cortisol, s'il y a du TNF $\alpha$  en excès à l'extérieur, ça va encore augmenter la synthèse de cortisol, ce qui augmenterait cette différenciation.

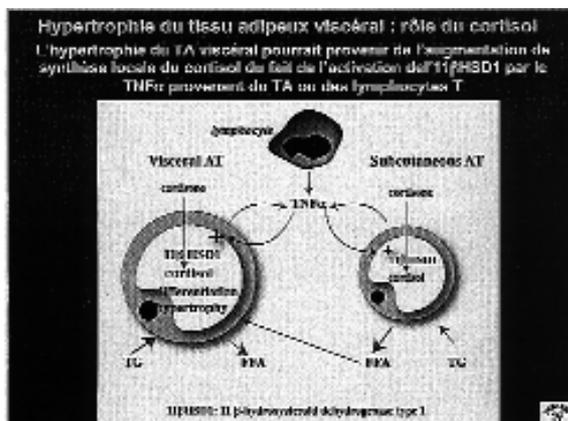
La différence du tissu sous-cutané par rapport au viscéral, c'est que ce tissu n'a pas beaucoup de cet enzyme, donc il n'aura pas tendance à faire beaucoup de cortisol, donc on comprend pourquoi cette activation par le TNF $\alpha$  va avoir un effet principalement sur le tissu adipeux viscéral et pas sur le tissu adipeux périphérique.

On pourrait faire l'hypothèse que l'hypertrophie du tissu adipeux viscéral pourrait provenir de l'augmentation de synthèse locale du cortisol, qui viendrait de l'activation par le TNF $\alpha$  provenant du tissu adipeux lui-même, ou provenant des lymphocytes.

Les gens ayant fait des mesures de taux de cortisol circulant n'ont pas trouvé d'hypercorticisme franc, mais quand on fait des mesures subtiles, qu'on regarde vraiment le taux, plusieurs études ont montré que les taux étaient supérieurs à la normale, ou à la limite supérieure de la normale. Ce qui signifie qu'il y a certainement un hypercorticisme central qu'on ne dose pas en périphérie, qui pourrait être responsable en priorité de l'hypertrophie du tissu adipeux viscéral.

L'hormone de croissance (GH = growth hormon, hormone de croissance en anglais)

C'est une hormone complètement opposée, qui va inhiber au contraire cette même enzyme et empêcher la différenciation des adipocytes viscéraux. Or plusieurs études ont bien montré actuellement qu'il y a un déficit relatif en hormone de croissance chez les patients lipodystrophiques. Il y a des corrélations entre la diminution de l'hormone de croissance et la quantité



de tissu adipeux viscéral.

La preuve à l'envers, une preuve thérapeutique, puisqu'il y a plusieurs équipes qui ont utilisé de la GH recombinante humaine pour traiter les lipodystrophies. Et toutes ces études ont montré une régression du tissu adipeux viscéral. Ce qui montre qu'il y a un déficit, et que quand on le compense, on fait régresser l'hypertrophie. Mais le gros problème de ces traitements est qu'ils induisent des troubles métaboliques. De plus, dans une étude très récente, il a été montré que ces traitements induisaient des cancers dont l'origine n'est pas du tout connue. Et dès qu'on arrête le traitement à l'hormone de croissance, l'hypertrophie du tissu adipeux viscéral revient. Actuellement il n'est donc pas du tout indiqué d'utiliser cette GH recombinante pour le traitement de l'hypertrophie. Mais ça montre bien que dans les anomalies présentes, il y a sans doute une augmentation locale du cortisol, et un déficit relatif de l'hormone de croissance.

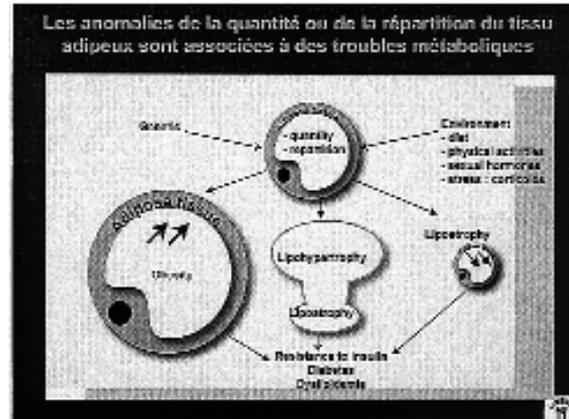
**Pourquoi le TA est-il hypertrophique ? : propositions**

- Altérations hormonales
  - ▲ cortisol local
  - ▲ GH
  - ▼ testostérone
- Aggravation par l'apport de substrats lipidiques
  - Triglycérides alimentaires
  - AGL du TA périphérique lipotrophique
- L'hypertrophie peut être modulée par des facteurs de l'environnement
  - Régime contrôlé en lipides
  - Exercice
- Le TA viscéral peut être en partie responsable des altérations métaboliques

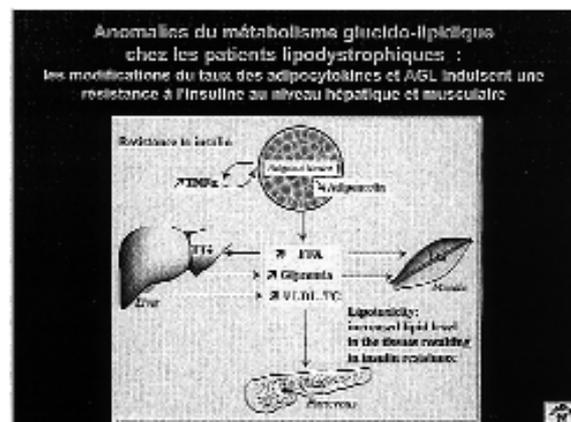
Vraisemblablement, le déficit en testostérone pourrait expliquer l'hypertrophie du tissu adipeux viscéral.

Cet effet va être aggravé par des facteurs exogènes, en particulier par l'alimentation : s'il y a un apport alimentaire en triglycérides excessif, on va avoir tendance à stocker dans le tissu adipeux qui persiste, donc le tissu adipeux viscéral. Le corollaire est que si on a un régime contrôlé en lipides, on peut espérer voir régresser en partie cette hypertrophie du tissu adipeux viscéral. Egalement, si le tissu adipeux périphérique est en cours de lipoatrophie, il va fondre et produire plein d'acides gras libres qui atterriront dans le tissu adipeux viscéral qui va les stocker.

Le tissu adipeux viscéral peut-être en partie responsable des altérations métaboliques, comme cela a été très largement montré dans des études chez des patients diabétiques qui ont une hypertrophie du tissu adipeux viscéral. Cela a été aussi montré chez des patients ayant une lipodystrophie due aux traitements antirétroviraux.



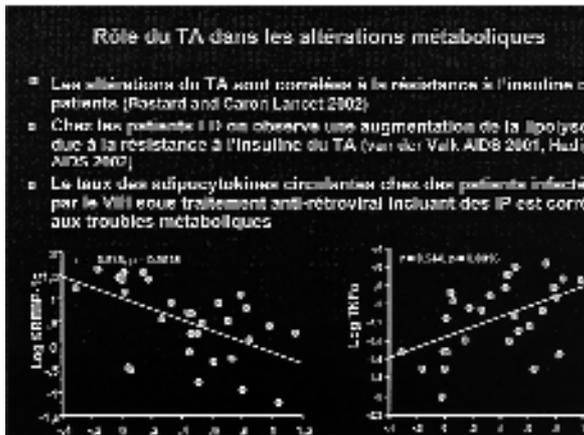
C'est une notion très générale qui a été observée dans tous les cas où on a une altération de la quantité ou de la répartition du tissu adipeux. Chez des patients qui ont une augmentation du tissu adipeux, en particulier les patients qui ont une obésité intraviscérale, les patients qui n'ont pas du tout de tissu adipeux (on travaille avec des patients qui ont des maladies génétiques où ils ont perdu complètement leur tissu adipeux du à des mutations dans certains gènes), ou les patients qui ont des lipodystrophies avec augmentation du tissu adipeux viscéral et perte du tissu adipeux périphérique... ce qu'on observe dans tous les cas, c'est qu'il y a des troubles métaboliques dus à ces anomalies de tissu adipeux, résistance à l'insuline, intolérance au glucose ou diabète, et dyslipidémie avec principalement des hypertriglycéridémies.



On retrouve les raisons de ces troubles métaboliques : on retrouve nos acteurs que je vous ai présentés tout à l'heure.

Le tissu adipeux va commencer à sécréter du TNF $\alpha$ , ce qui est anormal. Ce TNF $\alpha$  va agir sur l'adipocyte en diminuant la sécrétion d'adiponectine. Comme le TNF $\alpha$  induit une résistance à l'insuline et que la résistance à l'insuline du tissu adipeux entraîne trop d'acides gras libérés, le foie et le muscle se retrouvent avec beaucoup trop d'acides gras à manger qu'ils ne peuvent

pas utiliser correctement car il manque l'adiponectine. On stocke donc dans le muscle des triglycérides, et dans le foie (stéatose), ce qui est parfaitement anormal. On a maintenant une lipotoxicité, avec trop de lipides dans des organes qui ne doivent pas en avoir

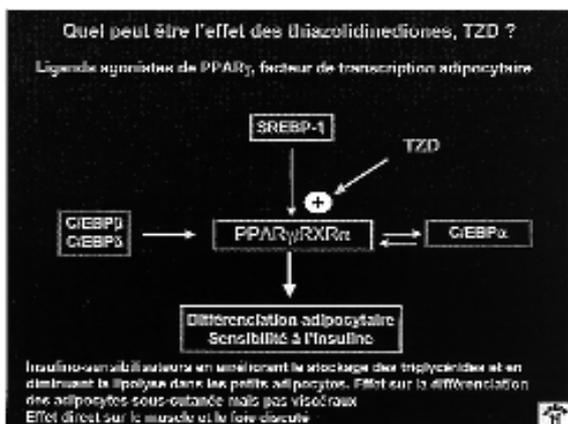


Nous avons pu montrer ici que lorsqu'on regardait le tissu adipeux des patients lipodystrophiques, on a pu corréler les anomalies du tissu adipeux à la résistance à l'insuline : plus notre marqueur SREBP1 est diminué, plus les patients sont résistants à l'insuline. Le paramètre HOMA mesure la résistance. Moins les adipocytes sont différenciés, plus ils sont résistants, et inversement. De même, plus il y a du TNFα dans les cellules, plus les patients sont résistants à l'insuline.

## 7. Les traitements médicamenteux

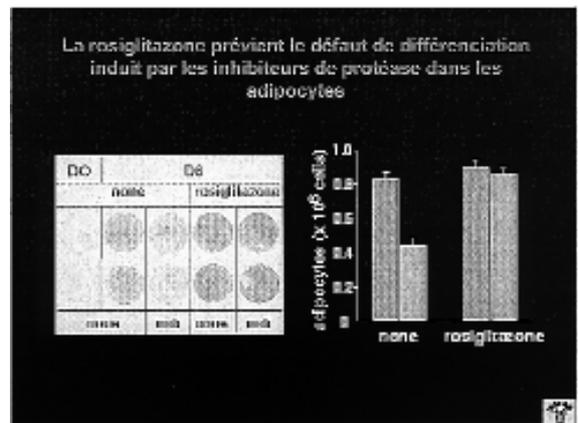
### 7.1. Les thiazolidinediones (TZD)

Actuellement on a une classe médicamenteuse, les thiazolidinediones, ou glitazones, qui est sortie, qui est utilisée dans le traitement des diabètes. C'est utilisé en bithérapie : la rosiglitazone et la pioglitazone.

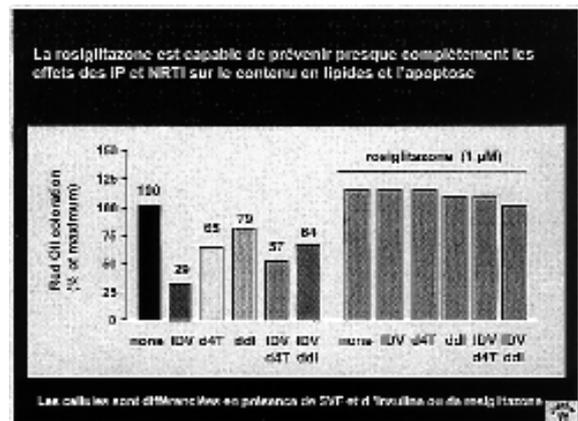


Ces molécules sont des agonistes, donc des

inducteurs très puissants de la molécule PPARγ. Elles vont donc shunter l'étape qui est anormale. Toutes les études faites aussi bien dans les cellules, dans les animaux et même chez les patients, ont montré que ces molécules étaient capables d'augmenter la sensibilité à l'insuline, donc ça améliore le stockage des triglycérides dans les adipocytes et ça diminue la lipolyse. Ça permet de différencier des petits adipocytes bien sensibles à l'insuline. L'effet est principalement au niveau du tissu adipeux, et indirectement sur le muscle et sur le foie.

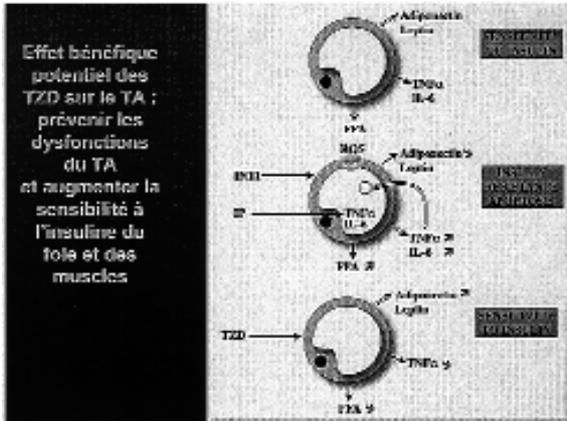


Sur des petites cellules, on a regardé ce qu'il en advenait du contenu en lipides : quand on avait mis de l'indinavir, on avait diminué la quantité de lipides dans les cellules, et lorsqu'on mettait cette molécule, l'indinavir n'avait plus aucun effet et les cellules restaient parfaitement différenciées.



On a fait la même chose avec les analogues nucléosidiques : aussi bien avec la d4T, la ddl ou des associations avec l'indinavir, avec cette molécule tout allait bien, les adipocytes sont parfaitement différenciés et on a complètement inhibé le phénomène d'apoptose. In vitro, ce qui est tout de même très loin de la clinique, ces molécules s'avèrent très efficaces pour traiter les problèmes induits par les analogues et les IP.

7.2. Les hypothèses de fonctionnement des thiazolidinediones



Les hypothèses sont que les thiazolidinediones vont agir en priorité sur les adipocytes. Il a été montré que ces TZD vont inhiber la sécrétion de TNFα et augmenter la sécrétion d'adiponectine. Ils vont permettre de complètement réverser le phénotype anormal induit par les molécules anti-rétrovirales. Si le TNFα diminue, nos adipocytes vont devenir de nouveau sensibles à l'insuline, et le taux d'acides gras libres va redevenir normal, il va diminuer.

On va retrouver sur cet adipocyte en théorie un effet correct, avec les bonnes cytokines sécrétées, leptine et adiponectine. On diminuera la sécrétion délétère du TNFα et on restera à un taux d'acides gras libres correct.

Donc non seulement ça a un effet sur l'adipocyte, mais l'adiponectine va agir à distance sur le muscle et sur le foie, les acides gras libres seront consommés. Donc les TZD vont permettre de réverser l'insulino-résistance au niveau du foie et du muscle.

Plusieurs essais thérapeutiques sont menés actuellement sur les thiazolidinediones en France et à l'étranger. Les premiers résultats sont relativement encourageants, non seulement sur les problèmes de sensibilité à l'insuline, mais également sur les problèmes de lipoatrophie périphérique. Toutes les études ne sont pas concluantes, en général elles sont encore à court terme (6 mois ou 1 an), mais dans plusieurs de ces études, chez certains des patients, on a pu voir une augmentation du tissu adipeux périphérique en réponse à ces classes thérapeutiques.

<p>INSERM U.102 et Hôpital Tenon et Rothschild J. Capeau M. Auslair JP. Bastard M. Caron V. Jan M. Komarobst M. Macchi C. Vigouroux</p>	<p>Collaborations CNRS Jacques Monod J.C. Courvillain B. Buendia Hôpital Rothschild et Tenon W. Rozenbaum P.M. Girard S. Bharakantian TH Nguyen P. Lavenex J. Lubinski P. Convera INSERM U449 H. Vidal M. Laville School of Medicine, Osaka, Japan J. Shimomura</p>
---	---

Ce travail a bénéficié de subventions de l'INSERM, l'ANRS, BMS, MSD, Roche et Vertex

Remerciements

8. Les questions à Jacqueline Capeau

Hugues Fischer :

Merci infiniment, Jacqueline Capeau. Je crois que nous avons souhaité une explication claire et complète sur ce phénomène de lipodystrophie qui nous inquiète depuis longtemps. Je crois que nous avons eu là quelque chose de particulièrement complet et intéressant pour tout le monde. Nous allons passer aux questions complémentaires à cet exposé.

8.1. Encore des choses à découvrir...

Question de Jean-Marc (Actions Traitements) :

J'ai une question sur la ligne thérapeutique : est-ce que l'apparition de boules de graisses en sous-cutané est forcément lié au problème de redistribution des graisses ?

Réponse de Jacqueline Capeau :

Je ne sais pas. J'ai essayé de vous faire quelque chose de clair et de schématique, mais il y a toujours des choses que l'on ne comprend pas bien. Par exemple, il y a un point que je ne comprends pas, c'est pourquoi il y a une hypertrophie au niveau des seins, alors que normalement c'est du tissu adipeux sous-cutané ? Je réponds à ma propre question : les adipocytes du tissu mammaire sont des adipocytes un peu particuliers parce qu'ils sont très sensibles aux hormones. On peut-être se dire que parce qu'il y a des modifications hormonales, c'est peut-être pour ça. Tout n'est pas simple, mais Philippe Le Van va vous montrer qu'en prenant du tissu adipeux au cours de lipoatrophie dans le ventre, et là il persiste, alors que c'est tout de même du tissu adipeux sous-cutané. Les choses ne sont pas aussi simples que ça. Je ne sais pourquoi on a parfois des augmentations de tissu adipeux. Pourquoi la bosse de bison par exemple, qui est du tissu adipeux sous-cutané, qui n'est pas du tissu brun à mon avis, quoiqu'on en ait dit. Tant qu'on ne connaîtra pas mieux la physiologie différente des différents tissus adipeux, on ne pourra pas répondre.

8.2. La bosse de bison

Question de Philippe Le Van :

As-tu l'impression que la bosse de bison, où il y a une lipohypertrophie, il se passe la même chose que pour le tissu adipeux central ou viscéral ?

Réponse de Jacqueline Capeau :

Pour la bosse de bison, j'ai une demi-réponse.

Quand on pense au syndrome de Cushing, qui est donc un hypercorticisme, il y a souvent une perte du tissu adipeux périphérique, mais on voit clairement une bosse de bison. Je pense donc que ces adipocytes là doivent avoir des récepteurs corticoïdes très actifs. Comme ils ont sans doute un peu trop de TNF $\alpha$ , on retrouve notre fameuse enzyme 11 $\beta$ HSD1, qui va commencer à faire du cortisol dans les adipocytes. Je pense que la bosse de bison est un signe d'hypercorticisme central, bien que ça soit du tissu adipeux plutôt périphérique.

À un moment, des gens ont dit que c'étaient des adipocytes bruns. Or les adipocytes bruns, c'est du tissu qui n'existe pratiquement jamais chez l'homme, mais chez les souris et les rats, c'est des adipocytes capables de dissiper l'ATP pour faire de la chaleur. Il y a des protéines spécifiques capables de « casser » l'ATP qu'on fabrique dans les mitochondries, elles font de la chaleur et ça permet à ces animaux d'hiberner. Il y a une protéine caractéristique de ce tissu adipeux brun, qui est une protéine découplante, appelée UCP1 et nous avons regardé : elle n'existe pas dans le tissu adipeux des patients lipodystrophiques, donc on ne peut pas dire que ce sont des cellules qui ont changé et qu'elles dégradent leur chaleur. Je pense plutôt que c'est dû à la physiologie particulière du tissu adipeux de la bosse de bison, comme celle du tissu adipeux des seins. À mon avis ils sont plus hormono-dépendants que le tissu adipeux sous-cutané abdominal et c'est ce qui pourrait expliquer qu'on ait une modification de répartition dans ce sens là.

### 8.3. Quand faut-il agir ?

#### **Question de Hugues Fischer :**

J'ai une question un peu pratique : à un moment donné de votre exposé vous nous avez fait comprendre que pour qu'on puisse restaurer du tissu adipeux qui a disparu, encore faut-il qu'il y ait des cellules précurseurs. Vous avez dit qu'il est intéressant de pouvoir agir suffisamment tôt de manière à ce que ces cellules précurseurs n'aient pas disparu. Comment peut-on savoir qu'il est encore suffisamment temps, comment détecte-t-on la limite à laquelle il faut pouvoir agir ?

#### **Réponse de Jacqueline Capeau :**

Il faut bien voir qu'il y a deux processus de lipoatrophie : celle sous nucléosidiques seuls, qui est plutôt un amaigrissement des adipocytes. Ils sont tout maigres, ils n'ont plus de lipides, on ne les voit pas et on a une lipoatrophie marquée. Celle-là est à mon avis en bonne partie réversible lorsqu'on switche des traitements par exemple. On commence à voir des

articles disant que lorsqu'on switche des analogues de la thymidine vers d'autres analogues, on arrive à récupérer. Dans ce cas là je ne pense pas qu'il y ait de mort cellulaire.

Dans l'autre cas avec les inhibiteurs de protéase, je dirais qu'il faut peut-être essayer d'intervenir soit en switchant, soit en utilisant les thiazolidinediones, qui sont actuellement en essai mais qui sont tout de même intéressantes, avant que le tissu adipeux dans le pli cutané ne soit réduit à deux millimètres. Quand le processus commence à évoluer, il faut essayer de switcher pour une autre classe thérapeutique avant qu'on ait détruit le stock de précurseurs.

### 8.4. Quid des nouvelles antiprotéases ?

#### **Question anonyme :**

Y a-t-il des perspectives d'évolution des antiprotéases pour éviter ces effets ?

#### **Réponse de Jacqueline Capeau :**

C'est clair que toutes les antiprotéases n'ont pas le même effet. Nous en avons testé vraiment à fond 3. Avec l'amprénavir, puisque c'est publié, on n'a aucun effet. Ça dépend des doses, mais dans nos mains, on n'a trouvé aucun effet en terme de différenciation, ni en terme d'insulino-résistance ni en terme d'apoptose. Il faut bien faire attention que dans chaque classe thérapeutique, même si on a un effet classe global, les différentes molécules n'ont pas le même effet. De même avec les analogues nucléosidiques : les différents analogues n'ont du tout le même effet. Tout le monde est d'accord pour dire que les analogues de thymidine sont plus délétères que les autres.

Mon idée est que les inhibiteurs de protéase viennent inhiber une protéase qui pour l'instant n'est pas connue et qui malheureusement ressemble à la protéase virale. Mais tant qu'on ne connaîtra pas cette protéase, on aura du mal à désigner des molécules capables d'inhiber la protéase virale sans inhiber cette protéase cellulaire que malheureusement elles inhibent. Il faudrait essayer de trouver cette protéase. On commence à avoir des vagues idées, puisque ça inhibe la maturation de la lamine, et la lamine est maturée par une protéase inconnue jusqu'à maintenant. Il faudrait qu'on puisse remonter pour savoir quelle est la cible cellulaire des IP, de façon à trouver des molécules qui n'interfèrent pas avec la cible cellulaire, tout en étant efficace au niveau du virus.

#### **Hugues Fischer :**

Les nouvelles antiprotéases en étude clinique de phase III présentent apparemment la particularité de ne pas avoir ce genre d'effets. Il semblerait

que l'atazanavir et le tipranavir n'aient pas les mêmes effets que les antiprotéases que l'on a eues jusqu'à présent sur les adipocytes.

**Jacqueline Capeau :**

Nous allons bientôt avoir l'atazanavir pour faire nos essais. On parle souvent de « troubles lipidiques », mais les « troubles lipidiques » pour moi c'est surtout le foie. L'adipocyte c'est un autre modèle. Nous avons à peu près toutes les antiprotéases sur le marché, parce que les firmes nous les ont données de manière tout à fait officielle. On est en train de comparer les autres mais on n'est pas aussi avancé que pour ces trois là dans les études.

### 8.5. Le rôle de l'alimentation et de l'exercice

**Anonyme :**

C'est une question concernant l'alimentation. Est-on capable aujourd'hui d'affirmer qu'un régime contrôlé en lipides et glucides peut prévenir l'apparition de la lipohypertrophie et éventuellement de l'améliorer si elle est installée ?

**Réponse de Jacqueline Capeau :**

À mon avis, ça permet de diminuer partiellement, mais pas complètement. Un certain nombre d'études ont montré qu'on est capable de faire régresser en partie, mais c'est régime + exercice. C'est clairement les deux facteurs. Il ne faut pas faire de marathon tous les jours, c'est un exercice beaucoup plus raisonnable qui marche. Souvent on ne pense pas à ce qu'on mange : par exemple le coca est une source de calories invraisemblable. C'est vrai que ça permet de prendre des médicaments plus facilement, mais il y a comme ça des calories cachées. Les conseils diététiques sont déjà efficaces sur la réduction partielle de la lipohypertrophie. Le régime avec l'exercice, ce n'est pas toxique, on n'ajoute pas de classe médicamenteuse, et ça marche pas mal. Mais s'il y a un déséquilibre hormonal derrière, il faut peut-être intervenir aussi à ce niveau là pour faire régresser en partie.

### 8.6. Les différences femmes/hommes

**Question de Alice Meier :**

Vous avez parlé de l'influence possible des hormones sur le tissu adipeux. Avez-vous observé des différences entre les hormones de femmes et les hormones des hommes ? Y a-t-il une influence du sexe sur le tissu adipeux ?

**Réponse de Jacqueline Capeau :**

Nous ne l'avons pas observé mais il y a une différence très marquée entre les adipocytes en

termes de réponse aux hormones féminines ou masculines. Tout le monde sait que la répartition du tissu adipeux n'est pas la même chez l'homme et chez la femme, les localisations sont différentes. Un exemple : les femmes ont très peu de tissu adipeux viscéral, alors que les hommes en ont beaucoup plus. Donc l'effet délétère du tissu adipeux viscéral est plus marqué chez les hommes que chez les femmes.

Le statut hormonal des femmes va jouer un rôle important sur le tissu adipeux, et favoriser les différences de phénotype que l'on observe. L'insulino-résistance qui peut résulter la lipodystrophie, va se traduire par un syndrome d'hyper-androgynie. C'est ce qu'on observe chez les femmes qui ont ce qu'on appelle le syndrome des ovaires polykystiques. Dans ce syndrome d'hyper-androgynie, il y a modification de l'équilibre hormonal des femmes, et une tendance à favoriser la synthèse du tissu adipeux viscéral. Les adipocytes sont sensibles aux hormones féminines, ils sont même capables de les mûrir eux-mêmes, ils ont des systèmes d'aromatization.

Tout cela explique que les syndromes lipodystrophiques sont très différents chez les hommes et chez les femmes : les femmes ont plus souvent des lipohypertrophies et les hommes plus souvent des lipoatrophies.

## 9. Exercices physiques et lipodystrophies

**Hugues Fischer :**

Maintenant qu'on a des lipodystrophies, il s'agit de s'en débarrasser, c'est que vont nous présenter nos deux intervenants suivants. Gilles Thöni a eu une approche différente d'un recours à des médicaments, par des choses un peu plus naturelles, puisqu'il a étudié l'effet de l'exercice physique sur la lipodystrophie.

**Gilles Thöni :**

Je viens de Montpellier. J'ai travaillé pendant 4 ans sur les problèmes métaboliques du patient infecté par le VIH sous multithérapie. Je m'intéresse plus particulièrement aux effets de l'exercice, puisque de formation je suis spécialisé dans la physiologie de l'exercice. Je me suis intéressé ces 4 dernières années à la façon dont les patients séropositifs s'adaptent à l'effort, répondent à l'exercice physique qu'on leur propose, et répondent à l'entraînement qu'on a mis en place.

On va s'intéresser aux lipodystrophies. Je vais être plus large que simplement les modifications morphologiques. On va se promener du côté des anomalies métaboliques. On va parler des

stratégies de prise en charge par l'exercice physique. Et je vais essayer de vous montrer dans cette présentation que tous les exercices physiques et tous les sports n'ont pas les mêmes effets. En fonction des effets qu'on recherche, il va falloir chercher plutôt certaines pratiques ou certaines autres. C'est pas très simple, mais je vais naviguer entre le théorique, les résultats de la littérature, et du très pratique, du très concret à la fin de cette présentation.

### 9.1. Une démarche non-médicamenteuse

Environ 1 patient sur 2 présente des modifications morphologiques. Environ 40% des patients sont concernés par l'insulino-résistance. Les problèmes lipidiques touchent entre 30 et 60% des patients selon les différentes cohortes qui sont présentées. Les dysfonctionnement mitochondriaux sont assez difficiles à évaluer ; la prévalence de ces problèmes est peu pertinente actuellement. On a en plus l'ostéoporose et l'ostéopénie, la réduction de la masse osseuse, qui touche entre 30 et 50% des patients.

On va voir en quoi l'exercice physique va permettre de jouer sur tel ou tel paramètre, et ne pas jouer sur d'autres, parce qu'on ne pourra pas tout résoudre avec de l'exercice physique bien évidemment. Je n'aborderai pas les problèmes de switch thérapeutique, suppression des inhibiteurs de protéase ou des inhibiteurs nucléosidiques, mais en plus de ces switch, on a des prises en charge des différents symptômes. On va se retrouver dans une situation où pour chacun des symptômes présentés, on va proposer différents traitements : hormone de croissance pour la lipohypertrophie ou la metformine par exemple, les thiazolidinediones pour les problèmes d'insulino-résistance, les statines pour les dyslipidémies, etc.

Si on met ces différents symptômes dans un tableau avec leurs traitements, on arrive à une multithérapie de prise en charge des symptômes, avec les problèmes d'interactions médicamenteuses qu'on peut obtenir. Nous sommes plutôt partis sur une logique de dire qu'on ne va pas utiliser d'autres produits pharmacologiques, mais que l'activité physique pourrait être une solution alternative au moins partielle à certains des problèmes qui sont présentés.

### 9.2. Les effets connus chez les personnes non infectées par le VIH

Il y a une grosse littérature pour les personnes qui ne sont pas infectées par le VIH sur les effets de l'exercice physique, sur différents problèmes qui sont justement rencontrés dans le cadre de

l'infection à VIH. Tout d'abord on a mis en évidence que l'activité physique régulière permet de réduire la masse grasse viscérale : c'est intéressant parce que c'est celle qui pose le plus de problèmes au niveau métabolique. Ça a été démontré chez des obèses, chez des patients diabétiques.

Je vous présente les résultats d'une étude particulièrement intéressante, qui a été menée par Mourier et coll. en 1997 : 21 sujets présentant un diabète de type 2, le diabète du sujet âgé, qui réalisent 3 séances d'activité physique de type endurance, 45 minutes par séance, à 75% de VO<sub>2</sub>max (c'est l'aptitude physique maximale du sujet en endurance). Plus votre VO<sub>2</sub>max est haute, meilleure est votre condition physique en termes d'endurance. Cet entraînement a été réalisé pendant deux mois. On note chez les sujets qui n'ont pas réalisé l'entraînement que globalement la masse grasse viscérale ne bouge pas tellement, mais on note une baisse de près de 40% de la masse grasse viscérale chez les sujets qui se sont entraînés. On s'est donc dit que peut-être chez les personnes séropositives, il y a quelque chose de ce type là à mettre en place. Pour les paramètres lipidiques, on a une amélioration par l'entraînement chez les sujets VIH-.

On a d'abord des effets chroniques de l'exercice. Faire un exercice physique de manière régulière, répétée à long terme, permet une élévation de l'activité des protéines de transport des lipides, ça améliore les capacités d'oxydation des lipides (donc l'utilisation de ces lipides par les muscles notamment), et ça aboutit à une réduction des dyslipidémies. De plus chaque séance d'exercice physique en soi va induire des effets positifs sur les dyslipidémies. Ainsi, une seule séance d'exercice isolée va permettre une baisse des triglycérides plasmatiques, donc une baisse des concentrations en lipides dans le sang après le repas, la hausse du HDL cholestérol (le « bon » cholestérol) mais c'est un peu controversé, les auteurs ne sont pas tout à fait d'accord là-dessus. Chaque séance d'exercice, par les contractions musculaires qui sont induites par la séance, va favoriser une stimulation de l'activité d'une lipoprotéine lipase, une enzyme qui se trouve au centre du métabolisme des triglycérides. À chaque séance d'exercice, on va stimuler la LPL (lipoprotéine lipase) et donc favoriser l'utilisation des triglycérides ou des acides gras libres circulants.

Par ailleurs, en ce qui concerne l'homéostasie glucidique, c'est-à-dire les problèmes d'insulino-résistance et de diabète, là aussi, une grosse littérature montre que l'exercice physique est plutôt favorable à l'amélioration de la sensibilité à

l'insuline. Là encore, on retrouve des effets chroniques et des effets aigus. Effet chronique, donc répété à long terme, permet une amélioration de l'action périphérique de l'insuline, une baisse de l'insulinémie basale, et un meilleur équilibre glycémique chez les personnes diabétiques. Par ailleurs, une seule séance d'exercice isolée permet l'activation des transporteurs du glucose dont on a parlé avec Jacqueline Capeau ; on favorise donc la captation du glucose circulant grâce à une déplétion glycogénique (le glycogène est le substrat de type sucre à l'intérieur du muscle qui permet d'apporter l'énergie nécessaire pendant l'exercice). Cette déplétion du glycogène va induire une captation du glucose en circulation.

Sur les problèmes de métabolisme oxydatif : on a dit tout à l'heure que la mitochondrie ne va pas bien, au niveau du tissu adipeux, du muscle ou du foie. Dans le cadre de la pathologie VIH avec les multithérapies, on a mis en évidence des anomalies morphologiques et fonctionnelles des mitochondries, avec des déplétions de l'ADN mitochondrial, des problèmes du métabolisme oxydatif. Ceci a été mis en évidence sur le tissu adipeux, mais aussi sur les cellules musculaires.

Or on sait que l'entraînement physique et notamment l'entraînement en endurance, va permettre au niveau global de l'organisme un meilleur apport de l'oxygène vers la périphérie, vers les muscles, et surtout une meilleure utilisation de cet oxygène par le muscle. On sait que l'entraînement va augmenter le nombre de mitochondries au centimètre carré, ainsi qu'une augmentation des enzymes oxydatives au niveau musculaire : c'est intéressant parce que si les mitochondries ne marchent pas très bien, au moins au niveau musculaire on va permettre une amélioration de leur fonctionnement. Mais on risque de ne pas avoir trop d'effet sur le tissu adipeux.

Si on reprend toutes ces anomalies métaboliques, on voit bien avec ces quelques exemples que l'activité physique pourrait être une option non pharmacologique à la prise en charge de quelques uns des symptômes présentés par le patient infecté par le VIH.

### 9.3. Les effets attendus sur les séropositifs sous traitement

La partie méthodologique que je vais vous présenter maintenant décrit les différentes études sur lesquels je me base pour vous présenter les résultats et mes études personnelles, que nous avons réalisées à Montpellier avec une centaine de patients ces quatre dernières années.

#### 9.3.1. Méthodologie

On a 3 études, et malheureusement pas davantage, sur les effets de l'exercice physique dans le cadre des pathologies métaboliques du patient infecté :

On a celle de Roubenoff en 1999. Il utilise une partie de l'entraînement sur des activités d'endurance, une partie sur des activités de type musculation. La deuxième étude (Ierachski) a quand à elle utilisé uniquement des exercices de musculation. Et on verra que des résultats sont quand même relativement intéressants. La dernière étude, de Jones, utilise elle aussi des exercices d'endurance et de musculation.

Dans les travaux que nous avons réalisés à Montpellier, nous avons une vingtaine de patients qui ont accepté de suivre l'entraînement, ce qui nécessite un minimum de contraintes, ce n'est pas un marathon tous les jours, mais il y a une régularité nécessaire si on veut obtenir des effets. Ces patients présentent soit des lipodystrophies soit des troubles métaboliques sans modification morphologique. L'entraînement c'est deux séances par semaine supervisées dans le cadre du protocole, et on demandait aux patients de réaliser une séance libre autonome pendant la semaine, en observant les mêmes consignes que celles suivies à l'hôpital où on a fait l'entraînement. Chaque séance c'est \_ d'heure de sport, deux à trois fois par semaine, mais on a prolongé l'entraînement sur une durée de 16 semaines. Il faut donc maintenir l'activité de façon prolongée pour obtenir des effets. L'intensité qu'on a demandé de respecter, c'est :

Fréquence cardiaque au seuil ventilatoire : c'est une intensité d'effort sur un vélo qu'on peut maintenir tout en discutant avec la personne à côté de vous. Si on accélère un peu, il arrive un moment où si on discute, on n'arrive plus à courir. C'est soit on discute soit on court. On cherche cette intensité là. C'est une intensité qui se situe environ à la moitié de l'intensité maximale que le sujet est capable de développer sur le vélo. Plus intense, il ne peut plus parler, moins intense, il parle trop.

Les 3 objectifs principaux :

- Un objectif d'adhésion : l'exercice a été proposé pour que le patient puisse adhérer à long terme à la pratique physique.
- L'amélioration de l'aptitude physique : certains patients ont dit qu'ils ne voulaient pas d'activité physique, parce qu'ils sont fatigués toute la journée. Mais on se rend compte que en améliorant l'aptitude physique, on améliore la tolérance des gens à faire une exercice physique régulier, et donc ils le font après plus favorablement.
- L'utilisation des lipides, stockés ou circulants

#### 9.4. Les effets pour les malades

Bien entendu il s'agit de ne pas aggraver la situation existante. Donc on s'est posé la question suivante : l'entraînement physique ne va-t-il pas avoir d'effets délétères sur le statut immuno-virologique. Mais on ne trouve aucun résultat dans la littérature en faveur de ce paramètre là : il n'y a pas d'effet délétère ni sur le statut immunitaire ni la charge virale à faire un exercice d'endurance régulier dans les conditions décrites auparavant.

#### 9.5. Pas d'aggravation de la lipoatrophie

C'est une question récurrente des gens qui ont déjà des lipoatrophies périphériques. Il semble que les craintes concernant l'aggravation de la lipoatrophie périphérique par l'exercice physique ne soit pas justifiée. Pour cela il y a des arguments cliniques : dans la littérature ou à Montpellier, il n'y a pas de rapport signalant un patient se plaignant d'une aggravation de la lipoatrophie périphérique après un entraînement.

Les arguments expérimentaux : il a été démontré qu'en cas de lipodystrophie, les patients présentent plutôt une accumulation de triglycérides au sein du muscle en partie associée à l'insulino-résistance. Or les substrats énergétiques utilisés en cours d'exercice physique sont d'une part les acides gras libres circulants et les triglycérides intramusculaires. Ça a été montré chez des gens qui ne sont pas infectés par le VIH. On va donc préférentiellement utiliser dans un exercice physique de longue durée les triglycérides contenus dans les muscles plutôt que les triglycérides contenus dans le tissu adipeux sous-cutané.

On a aussi des données d'imagerie par résonance magnétique (IRM) proposées par lerachesky et coll. On fait par IRM une coupe au niveau de la cuisse et on mesure, comme on peut le faire au niveau de l'abdomen, la surface du tissu adipeux sur toute la cuisse, la surface du tissu adipeux sous-cutané, et la surface du tissu adipeux profond. Globalement il n'y a pas d'évolution après un entraînement de 12 ou 14 semaines, pas de réduction importante du tissu sous cutané au niveau des membres inférieurs.

#### 9.6. Les effets sur le métabolisme oxydatif des mitochondries

En ce qui concerne les problèmes de métabolisme oxydatif, au niveau des mitochondries : l'entraînement favorise une amélioration de leur fonctionnement.

La capacité maximale d'effort pour un sujet donné reflète de son aptitude physique. Plus il est capable de consommer de l'oxygène pendant un effort physique, plus son aptitude physique est bonne. C'est ce qu'on a retrouvé chez

les cyclistes qui ont une très grosse VO<sub>2</sub>max. Or on notera qu'avec l'entraînement, on a une amélioration de la consommation d'oxygène globale du sujet.

On a un paramètre, le seuil ventilatoire, qui reflète plutôt de l'adaptation périphérique des capacités oxydatives au niveau du muscle. Là aussi l'entraînement favorise une amélioration des capacités oxydatives périphérique chez les patients qui se sont entraînés.

En ce qui concerne la lactatémie de repos, dont vous savez qu'elle est souvent un peu élevée chez certains patients, on a mis en évidence une baisse de près de 20% de la lactatémie de repos chez les patients qui se sont entraînés.

#### 9.7. Les effets sur les tissus adipeux

En ce qui concerne la masse grasse abdominale, on reprend les différentes études de la littérature :

- L'étude de Roubenoff : avec un entraînement de type endurance avec un entraînement de type musculation

- L'étude de lerachesky, avec seulement de la musculation et pas d'exercice d'endurance

On note dans les deux études une augmentation de la masse maigre et de la force, ce qui est heureux pour des études comprenant des exercices de musculation. Mais on ne notera une baisse significative de la masse grasse globale, et particulièrement pour le gras situé au niveau du tronc, uniquement dans l'étude qui présente un exercice d'endurance. On peut déjà envisager que s'il n'y a pas d'exercice de type endurance, la masse grasse au niveau du ventre ne bouge pas ou peu.

##### 9.7.1. L'étude de cas de Roubenoff

Une autre étude de Roubenoff est intéressante mais ne s'intéresse qu'à un seul patient : c'est une étude de cas. On a repris le type d'exercice proposé, endurance + musculation + un régime diététique particulièrement sévère suivi pendant 4 mois. D'après les données de départ, le patient est sans doute obèse. On a une amélioration de l'aptitude physique globale et de la force, une baisse de 10% de l'indice de masse corporelle (ce qui nous classe comme « maigre », « obèse » ou « très obèse »). Une baisse du rapport taille/hanches qui reflète de l'accumulation du gras au niveau du ventre. On note une baisse de 33% du gras en kilos, et une baisse de près de 40% du gras abdominal. La personne a perdu beaucoup de poids ; on peut se demander si c'est lié à l'entraînement proposé ou à la diététique particulièrement sévère mise en place. Mais on note une diminution du tissu adipeux total de 43%, une diminution du tissu adipeux sous-cutané de 38% (ce n'est pas un

problème parce que la personne était très obèse) et une baisse de près de 50% du tissu adipeux viscéral. Le patient ne se plaint pas d'une augmentation de la lipoatrophie au niveau des membres.

### 9.7.2. Les résultats de Montpellier

À Montpellier, on a réalisé un CT-scan, une coupe tomodensitométrique, un peu sur le même principe que ce que j'ai décrit au niveau de la cuisse tout à l'heure : on réalise une coupe entre la 4ème et la 5ème vertèbre lombaire, où n va pouvoir mesurer le tissu adipeux total au niveau abdominal, et où on va pouvoir mesurer et différencier le tissu adipeux viscéral du tissu adipeux sous-cutané.

Les résultats montrent une réduction significative de la masse grasse au niveau du tronc après entraînement. On note une baisse significative de la masse grasse viscérale de près de 20% après les 16 semaines d'entraînement. Tous les patients qui ont suivi cet entraînement ont vu une diététicienne qui a réorienté les grosses erreurs diététiques qui peuvent être rencontrées, comme le coca-cola qui est trop consommé et fait trop d'apport de sucres rapides.

Les résultats de Montpellier :

On a des patients contrôle avec juste des conseils diététiques, mais sans entraînement proposé, que l'on a revu à 1 an d'écart.

L'évolution est totalement différente :

- une réduction du tissu adipeux total abdominal dans le groupe qui s'entraîne, et une augmentation du tissu adipeux total abdominal chez ceux qui ne s'entraînent pas
- le même profil au niveau du tissu adipeux viscéral. Vous noterez l'augmentation particulièrement importante du tissu adipeux viscéral chez ceux qui ne s'entraînent pas

### 9.8. Les effets sur la dyslipidémie et le cholestérol :

La première étude (Roubenoff) a oublié de mesurer les paramètres donc on n'a pas les données. Dans la deuxième (Ierachski) et la troisième (Jones) étude, on relève une baisse significative de près de 25% que l'exercice comprenne ou non un exercice de type endurance : ce qui signifie que, que l'on fasse un exercice de type musculation, ou un exercice de type endurance + musculation, on obtient une baisse des triglycérides. Pour le cholestérol, on a une baisse de près de 20% uniquement quand on a un exercice de type endurance. L'augmentation de près de 22% du HDL cholestérol, le « bon » cholestérol, reste non significative parce que dans cette étude, on n'a que 6 sujets et on a des variations assez importantes, mais l'augmentation est inté-

ressante quand même.

Avec nos résultats (Montpellier) : avec uniquement de l'exercice de type endurance prolongé pendant 4 mois, on note une baisse significative des triglycérides, une baisse importante du cholestérol total, et une augmentation significative du HDL cholestérol.

Les marqueurs du risque cardio-vasculaire : ce sont soit des ratios cholestérol total / HDL, soit triglycérides / HDL qui sont utilisés couramment. On a une baisse significative pour ces deux paramètres là. Le risque relatif de maladie cardio-vasculaire est lui aussi normalisé après entraînement. On peut donc dire que l'entraînement de type endurance a favorisé une réduction du risque d'athérosclérose chez les patients suivis.

Si on fait la comparaison avec le patient inactif, on retrouve le même profil que tout à l'heure avec une amélioration chez les patients qui s'entraînent, et une détérioration du profil lipidique 1 an après évaluation chez les patients qui ne s'entraînent pas. Sur les indices du risque cardio-vasculaire, on note le même type de profil.

### 9.9. Les effets sur l'insulino-résistance

Nous n'avons pas mis en évidence de résultats particulièrement intéressants de l'entraînement proposé sur l'insulino-résistance des patients. Nos résultats confirment ceux qui ont été trouvés par l'équipe américaine non publiée, mais une communication avec l'auteur montre qu'ils trouvent les mêmes choses.

Ceci pourrait être lié à des modalités d'entraînement qui ne sont pas intéressantes par rapport à l'insulino-sensibilité des patients, des problèmes de durée (peut-être l'entraînement n'est-il pas assez long), une fréquence pas assez élevée, ou une intensité insuffisante... C'est assez étrange parce que des protocoles du même type ont été réalisés chez des patients obèses ou diabétiques et ce type d'entraînement améliore la sensibilité à l'insuline d'habitude.

Ça peut aussi être un problème lié à l'effectif utilisé, ou alors un problème lié à la spécificité de l'insulino-résistance chez les personnes infectées et multi-traitées.

Donc pas mal de questions par rapport à l'insulino-résistance dont on n'a pas les réponses pour le moment.

Les résultats de l'étude de cas de Roubenoff (l'étude sur un seul patient) : l'insulinémie à jeun du patient très gros qui a bien maigri après un régime drastique et de l'exercice intensif, on relève une baisse de l'insulinémie à jeun de 45%, de la glycémie à jeun de 13% et l'index HOMA baisse de 50%. Encore une fois, est-ce un effet de l'entraînement, un effet diététique,

ces questions restent à poser.

Mais il faudra être vigilants sur d'une étude actuellement en cours, dont les résultats risquent de sortir dans les 6 mois à venir, qui est une étude réalisée par cette même étude américaine, où ils reprennent le protocole musculation + endurance, 3 séances par semaine, avec 2 bras : un bras uniquement avec entraînement, et un bras avec entraînement + rosiglitazone (une thiazolidinedione). Ils ont réalisé une absorptiométrie biphotonique, une imagerie par résonnance magnétique (IRM), des biopsies au niveau du gras abdominal, des muscles, du foie. Ils vont examiner la sensibilité à l'insuline et l'expression des PPAR.

Si on reprend l'ensemble des anomalies métaboliques, on peut dire que :

1. l'entraînement de type endurance a permis de réduire le tissu adipeux abdominal, et particulièrement le tissu adipeux viscéral
2. l'entraînement a participé à la réduction des dyslipidémies, que ce soit les triglycérides, le cholestérol total, une amélioration du HDL cholestérol, laissant envisager une amélioration du risque de maladies cardio-vasculaires
3. le protocole a permis une amélioration du mécanisme oxydatif musculaire et donc laisse envisager que le mécanisme mitochondrial au niveau musculaire a été amélioré.

### 9.10. Les effets sur les problèmes osseux

Actuellement on n'a pas d'étude sur les effets de l'exercice physique sur l'ostéopénie du patient infecté. On en a pas mal chez les personnes chez les personnes en dehors du contexte VIH, qui montrent que l'entraînement physique permet de réduire les problèmes de densité osseuse. Il y a un problème pratique de mise en place de ce type d'entraînement : ce sont des entraînements de très longue durée, en général 1 an, 1 an et demi voir 2 ans pour commencer à obtenir des résultats, donc c'est assez contraignant. Nous avons donc proposé à 24 patients d'explorer leur densité minérale osseuse au niveau du fémur (la DMO fémorale) et on a comparé des gens plutôt actifs, ayant une activité physique régulière, à des gens plutôt sédentaires. L'index Tscore est un index relativement bien lié au risque de fracture à long terme. On note que les patients sédentaires présentent une moyenne de groupe à -1,5 qui est la limite considérée par l'OMS caractérisant les gens comme ostéopénique (donc commençant à présenter des risques de fracture à long terme). On peut donc envisager que l'exercice physique régulier protège la personne infectée comme la personne non infectée du risque de fracture lié à des problèmes osseux.

### 9.11. Les effets sur la lipoatrophie

On a toujours plusieurs arguments en faveur d'une absence d'effet délétère de l'entraînement sur la lipoatrophie périphérique mais les données expérimentales restent à confirmer.

## 10. En attendant de nouveaux médicaments

En attendant les nouvelles générations thérapeutiques dont on a parlé tout à l'heure, avec moins d'effet attendu sur l'insulino-résistance des nouveaux inhibiteurs de protéase, l'important au travers de la pratique physique, c'est la prévention du risque cardio-vasculaire avec les effets secondaires de thérapies actuelles.

Pour cela, et c'est une surprise pour personne :

- il faut avoir une pratique physique régulière.
- il faut faire attention à ce qu'on mange, ce qui va ensemble : la diététique sans exercice et l'exercice sans la diététique ont beaucoup moins d'effets.
- Une troisième chose qui ne fait pas plaisir, c'est la réduction du tabac et de l'alcool, qui participent aussi aux anomalies métaboliques. Tout ça est vrai pour tout le monde, et d'autant plus vrai pour les personnes infectées par le VIH. Mais il faut rester humble par rapport aux améliorations que l'on obtient : quand les anomalies métaboliques sont particulièrement importantes, des thérapies pharmacologiques sont proposées et sont efficaces. Mais on peut associer de façon très positive un exercice physique à ces thérapies pour obtenir un meilleur résultat : les fibrates, les statines ou les hypoglycémifiants si besoin est.

### 10.1. Quoi faire dans quelle situation ?

Si le problème est une accumulation de graisse au niveau du ventre, on conseillera plutôt un exercice de type endurance, prolongé, à intensité modérée, et répété régulièrement.

Si le problème est une dyslipidémie mixte (trop de cholestérol, trop de triglycérides), là aussi, il faudra s'orienter vers des exercices physiques de type endurance.

Si vous présentez une hypertriglycéridémie isolée, vous avez plus le choix dans la mesure où les exercices de musculation comme les exercices d'endurance vont favoriser une baisse des triglycérides plasmatiques.

Si le problème est osseux, les exercices conseillés chez la personne non infectée sont des exercices de type musculation ou exercice avec des impulsions : course à pieds, saut, trampoline et autres. Mais c'est à déconseiller bien sûr chez les gens ayant une ostéoporose importante. Si déjà il y a des problèmes osseux

très importants, n'allez pas faire du trampoline toutes les semaines.

## 10.2. Au-delà des problèmes métaboliques

Si votre problème est une fatigue, une faiblesse musculaire, un sentiment d'isolement, un coup de blues, un besoin d'air, il faut choisir une activité de plein air, n'importe laquelle, si possible en groupe. L'enfermement dans les salles de musculation ne convient pas forcément aux personnes qui présentent des perturbations morphologiques.

Le conseil de base est de prendre plaisir à cette activité. Si le médecin vous dit de faire du vélo mais que vous n'aimez pas ça, vous allez faire plaisir au médecin une semaine ou deux, puis vous allez arrêter.

Il vaut mieux une activité moins centrée sur les problèmes métaboliques que vous avez, mais qui vous fasse plus plaisir, parce que cette activité là vous la maintiendrez.

Sur Montpellier, on a créé une petite structure adaptée, sur la pratique physique des personnes séropositives. Ce projet est pris en charge par un animateur sportif formé aux problèmes du VIH, formé aux problèmes des thérapies antirétrovirales et des complications métaboliques.

Cette personne propose de façon hebdomadaire des séances de natation, des séances de gym d'entretien, de musculation et des séances mensuelles de randonnée, avec une partie très orientée sur les activités de plein air, vélo, ski, raquettes, escalade, équitation...

Mes préoccupations actuelles sont la santé du cœur et la santé des muscles parce que c'est avec cela que je vais pouvoir jouer avec l'outil dont je dispose. Pour cela on a créé un groupe de travail, le « groupe d'évaluation cœur et muscle », pour évaluer, diagnostiquer et agir sur les risques cardiovasculaires, sur le muscle. Ce projet comprend un lien avec deux équipes de cardiologie, une de Paris (à Saint-Antoine) et une de Nîmes.

Ce travail qui vous a été présenté a été réalisé grâce à une collaboration qui me semble intelligente, celle d'un laboratoire d'une faculté des sciences du sport, avec un service de physiologie clinique de l'hôpital, du service de maladies infectieuses, d'une service d'endocrinologie, le tout au sein du CHU de Montpellier.

### Les questions à Gilles Thöni

Question de Jean-Marc (Action Traitements) :

Par quels mécanismes la pratique sportive peut jouer un rôle dans l'ostéopénie ?

### Réponse de Gilles Thöni :

Pour la population générale, on sait que c'est la contrainte mécanique exercée par le muscle sur l'os qui va favoriser la reconstruction osseuse. Donc c'est un procédé assez bien décrit depuis presque un siècle maintenant. C'est le muscle qui travaille sur l'os qui induit des contraintes mécaniques qui favorisent la stimulation de la régénération osseuse, avec la stimulation de l'activité ostéoblastique notamment. C'est pourquoi il faut des exercices de type musculation ou des exercices avec des impulsions répétées, parce que les exercices d'endurance, natation ou vélo, n'apporteront pas ces chocs là.

## 11. Les réparations plastiques

### Hugues Fischer :

Merci beaucoup pour cette présentation. Je vais maintenant donner la parole à Philippe Le Van, qui va nous expliquer ce que l'on peut faire à partir du moment où les solutions qu'on vient de voir ne suffisent pas, en particulier pour les questions de lipoatrophie. Il s'agit d'un côté plus médical, de chirurgie, quand il s'agit de réparer les dégâts des lipodystrophies.

### Philippe Le Van :

Bonsoir. On a donc vu toutes les possibilités par l'activité sportive, pour pallier un peu à ces troubles morphologiques, mais il est bien entendu que toutes les solutions médicales plus appuyées voire chirurgicales ne doivent intervenir qu'en ultime recours. Vous avez vu qu'on peut contrôler un peu son poids et la surcharge adipeuse au niveau sous-cutané ou abdominal par une alimentation, une hygiène de vie et la pratique d'une activité sportive. Malgré tout il arrive que quand ces dépôts de graisse sont très localisés comme des bosses de bison ou des surcharges de graisse autour du cou, des adipomasties (c'est-à-dire des accumulations de graisse au niveau des seins), ou au niveau du tronc, de manière très localisée, on est amené à faire de la chirurgie ou d'envisager une solution chirurgicale.

Je vais donc vous parler des différents traitements envisageables en 2003. Le gros problème est celui des lipoatrophies faciales, où pertes de graisse au niveau du visage. Le visage est quelque chose d'extrêmement important, qu'on ne peut pas cacher, et c'est vraiment la première demande de chirurgie réparatrice. Autant les excès de graisse, les dépôts comme les bosses de bison, les surcharges abdominales etc. peuvent être partiellement contrôlés par des activités physiques que le patient peut faire, autant

tout ce qui est perte, c'est-à-dire fonte de graisse au niveau des fesses ou du visage ne peut pas être compensé par une activité physique. Donc la lipoatrophie du visage reste encore à ce jour du domaine de la chirurgie ou des injections, ce que nous allons voir.

## 12. La réparation de la lipoatrophie faciale

Actuellement, deux techniques existent pour réparer les visages :

Σ Ce qu'on appelle vulgairement « injection de graisse » : il s'agit d'une graisse de tissu adipeux prélevé sur le sujet lui-même, ou technique de Coleman, du nom du chirurgien américain qui l'a décrite pour la première fois. Si on fait une coupe de la peau, on l'épiderme, puis le derme, puis le compartiment graisse hypodermique. En cas de lipoatrophie, c'est une perte localisée de graisses au niveau des pommettes par exemple, de la boule de Bichat, on a un effondrement de ce compartiment graisseux qui provoque le creux avec l'épiderme et le derme qui tombent dans le fond. L'autogreffe adipeuse de la technique de Coleman, ou lipostructure, cherche à restaurer ce compartiment en apportant de la graisse prélevée ailleurs.

Σ On a aussi les produits de comblement qui vont agir sur cette couche intermédiaire dermique, où la présence d'un produit comme ne Newfill® va faire que la couche dermique va s'épaissir au fil des semaines, au fil des injections, jusqu'à doubler, tripler, quadrupler d'épaisseur pour donner un semblant d'épaisseur et tenter d'effacer le creux en superficie.

### 12.1. La technique de Coleman

#### 12.1.1 Le principe

Le principe de la technique de Coleman est de prélever de la graisse chez le sujet lui-même. Il s'agit évidemment de graisse sous-cutanée, bien que parfois on soit tenté avec tous ces excès intra-abdominaux, mais on ne peut pas bien sûr ouvrir le ventre des gens pour prélever de la graisse. On va centrifuger cette graisse, pour séparer l'huile du sang qui vient avec le prélèvement. Par la suite on va la réinjecter ou la greffer au niveau des zones qu'on aura préalablement marquées au niveau du visage par exemple. Évidemment on ne peut pas vouloir tout corriger en une seule fois. Quand le creux est trop important, il faut malheureusement l'envisager en plusieurs fois parce qu'il y a une tolérance au niveau de la zone receveuse qui ne permet pas de mettre trop de graisse. Sinon il y a une fonte quasi inéluctable qui va se produire.

#### 12.1.2. Le déroulement

Pendant que la graisse prélevée est dans une centrifugeuse stérile pendant quelques minutes, le patient est endormi. On centrifuge quelques minutes pour obtenir un prélèvement avec trois phases : huileuse en superficie, du sang en profondeur, et une partie intermédiaire, qui nous intéresse. Cette graisse est ensuite montée dans des seringues et réinjectée avec des canules spécifiques.

On peut observer des fontes très spectaculaires de la boule de Bichat, la fonte de la région temporale et de la région préauriculaire qui démasque l'arcade zygomatique. Nous effectuons donc un bilan clinique standard, avec un bilan préopératoire et des photographies du patient. Dans la quasi-totalité des cas, c'est une anesthésie générale. Le site donneur le plus souvent c'est la graisse sous-cutanée abdominale si elle existe. Sinon, c'est une cause de non indication de ce type de traitement.

#### 12.1.3. Les suites

On n'a pas noté de complication type infection, ni de traumatisme nerveux. Le seul stigmate qu'on relève dans pratiquement tous les cas, c'est un œdème facial plus ou moins important en fonction des gens et de l'ampleur de la zone à corriger.

Il n'y a pas de douleur au niveau de la face ou très peu, par contre on note quelques douleurs au niveau de la zone de prélèvement, qui sont largement supportables et calmées par des antalgiques classiques. Une reprise de l'activité professionnelle avec une exposition en public est rapidement possible à partir du 5ème jour. La graisse abdominale réagit beaucoup plus à la prise de poids que la graisse du visage. Il faut donc dire aux patients de conserver leur poids autant que possible, de manière à ne faire de yoyo ni dans un sens ni dans l'autre.

La coupe par IRM au niveau des pommettes est intéressante chez un patient que nous avons suivi, puisque 6 mois après on voit la présence de graisse alors qu'avant on avait un enfoncement. 18 mois après, on voit une persistance de cette graisse autotransplantée.

### 12.2. Les produits de comblement

#### 12.2.1. Le principe

Le plus connu des produits de comblement est le Newfill®, mais ce n'est pas le seul. On en recense une trentaine actuellement en France. Les produits de comblement ne sont pas des médicaments donc ils ne sont pas soumis à l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) qui concerne

les médicaments et qui est très difficile à avoir. Les produits de comblement dépendent du marquage CE, ce qui est complètement différent. Le principe est d'épaissir la couche dermique au fil des injections de produits de comblement pour obtenir un épaissement de cette couche. C'est un leurre, d'une certaine manière : on repousse vers le haut l'épiderme et on a comme ça un effet visuel de comblement, alors que le compartiment de graisse n'a pas bougé. Ni le Newfill® ni aucun autre produit de comblement ne rapporte de graisse au niveau des joues, c'est important.

Il y a deux catégories : les implants dits « biodégradables » dont fait partie le Newfill® dont le nom est acide polylactique. Il y a aussi les implants non biodégradables, à durée de vie définitive. Cette catégorie de produits, beaucoup de dermatologues ne la conseillent pas, et moi non plus, parce que on ne connaît pas les effets à très long terme de ce type de produits. On peut très bien ne pas tolérer ces produits a posteriori, et il n'y a aucune autre possibilité que la chirurgie pour les retirer, malheureusement, en cas de granulome par exemple.

Il vaut donc mieux se contenter des produits biodégradables qui ont effectivement l'inconvénient d'être bio dégradables, d'un autre côté, en cas de souci, au moins le problème disparaît avec le produit.

### 12.2.2. Des résultats tardifs et variables

Avec les produits de comblement, il faut une sacrée dose de patience pour voir des résultats, parce que pendant les trois premières injections, on ne voit presque rien. Pour les patients que j'ai traités avec du Newfill®, il faut entre 3 et 6 injections pour avoir un bon résultat. Il arrive bien sûr qu'au bout de seulement 3 injections on ait un bon résultat, mais c'est quand même rarement le cas. Ce n'est pas aussi rapide qu'une injection de graisse.

5 injections, ça veut dire qu'entre la première et la 5ème, cinq mois se sont passés, dont il faut être très patient et pas trop paranoïaque en se regardant dans le miroir tous les jours. Les résultats sont très variables en fonction des gens. C'est très difficile d'anticiper un résultat chez un patient en lui disant d'avance combien de séances il faut envisager. Le nombre d'injection est variable en fonction de la nécessité.

### 12.2.3. Le Newfill® toujours en attente de remboursement

Actuellement, la prise en charge de ce type de produits est en grande discussion, je n'ai pas d'écho nouveau. Je ne sais pas si vous avez des

informations nouvelles de la part du ministère quant à son remboursement. Des remboursements peuvent parfois se faire sur entente préalable, mais nominatives et en fonction des caisses de sécurité sociale. Pour l'instant ce n'est pas encore un remboursement généralisé, d'autant plus qu'on ne peut pas savoir le coût final de ce type de traitement, puisque le nombre d'injections varie d'un individu à l'autre.

### 12.3. Où se faire traiter ?

C'est le problème. Pour la technique de Coleman, c'est de la chirurgie, ce qui implique pas seulement le chirurgien, mais toute une équipe, à savoir un hôpital ou une clinique, un anesthésiste et des infirmières, plus un plateau technique où on dispose du matériel. Ce n'est donc pas facile à organiser, d'où la faiblesse de l'offre de soins actuellement et l'engorgement des quelques hôpitaux qui pratiquent ce type de technique.

En clinique c'est possible, mais les tarifs sont variables d'un chirurgien à l'autre ; se munir d'une bonne mutuelle, ça peut aider.

L'offre de service pour les produits de comblement est bien sûr plus importante puisque les acteurs qui interviennent sont plus variés et plus nombreux : les dermatologues le font de plus en plus, beaucoup de médecins généralistes maintenant, les plasticiens bien évidemment, et de plus en plus de médecins infectiologues se sont mis à l'injection. Mais ce n'est tout de même pas une technique que l'on apprend du jour au lendemain, donc il faut vérifier que le médecin qui vous fait l'injection a l'habitude de la faire pour ne pas avoir de souci. Ce n'est pas anodin, quand c'est mal fait ça peut laisser des granulomes ou des irrégularités qui ne sont pas très esthétiques.

Les questions à poser avant de se faire injecter :

- Qu'est-ce que c'est comme produit ? il y a du Newfill® mais il n'y a pas que ça. Beaucoup de patients sont persuadés d'avoir eu du Newfill® alors que ç'en était pas du tout.
- Est-ce résorbable ?
- Combien de temps ça va tenir ?
- Combien de séances faut-il envisager ?
- Quel est le coût global du traitement ? et non pas le coût à la séance parce que parfois ce coût à la séance est intéressant, mais quand on en fait 6 ou 7, ce n'est plus du tout le même budget. Et si il faut recommencer au bout de 10 ou 12 mois c'est encore plus cher.

### 12.4. Les avantages et inconvénients de Coleman :

#### 12.4.1. Les avantages :

- C'est une restitution ad integrum, donc remplacer à l'identique la graisse qui manque par un autre tissu graisseux.
- Pas de risque d'allergie puisque c'est « à soi »
- Possibilité d'utiliser d'emblée des volumes un peu plus importants par rapport aux produits de comblement
- Le résultat est plus rapide
- Il y a une prise en charge de la sécurité sociale

#### 12.4.2. Les inconvénients

- L'hospitalisation et l'anesthésie
- Le peu d'offre de soins actuellement
- L'évolution à long terme de cette graisse toujours soumise à l'influence chimique des traitements qu'on continue de prendre, ou l'influence de traitements qui ne sont pas sortis mais qu'on prendra peut-être un jour

#### 12.5. Les avantages et inconvénients des produits de comblement :

##### 12.5.1. Les avantages :

- Simplicité d'emploi, souvent au cabinet du praticien
- C'est rapide, c'est simplement des piqûres
- Pas d'hospitalisation
- Large offre de soins

##### 12.5.2. Les inconvénients

- Le produit est non autologue, il faut vérifier ce qu'on vous injecte : il y a des numéros de série sur les flacons qui sont très importants pour la traçabilité en cas de problème
- Comme ce ne sont pas des médicaments, la législation est un tout petit peu plus permissive. Ça va évoluer puisque l'AFSSAPS est en train d'expertiser tous les produits sur le marché français afin de faire la part des choses entre les produits sérieux des autres. Mais comme c'est en cours d'expertise, les produits sur le marché continuent à être vendus.
- Le produit n'est pas négligeable avec des produits comme le collagène, puisque c'est d'origine bovine.
- Les injections sont intradermiques donc les volumes sont limités
- Le traitement est long
- Le devenir est incertain pour les produits non résorbables que je déconseille
- Ce n'est pas pris en charge
- Le coût
- Les indications ne sont pas encore reconnues : tous les produits commercialisés n'ont pas l'indication pour la lipoatrophie faciale médicamenteuse, mais l'indication de comblement de rides. Le Laboratoire qui possède le Newfill® a fait cette demande mais n'a pas encore eu de réponse.

## Conclusion

Il y a deux techniques actuellement, la technique de Coleman et les produits de comblement. Il y a un essai à la Pitié Salpêtrière l'année dernière, l'essai Vega sur le Newfill®, sur lequel s'appuie le laboratoire pour obtenir le remboursement que j'espère prochain pour les patients qui souhaiteraient avoir ce type de traitement.

## 13. Les autres réparations sur le corps

Pour les problèmes comme la bosse de bison, les surcharges au niveau du ventre, des seins, les fontes graisseuses des fesses.

### 13.1. Pour les fesses

On pourrait éventuellement envisager la greffe autologue pour combler les fesses, mais les quantités envisagées sont absolument pas les mêmes : de l'ordre de moins de 10ml au niveau du visage, il faudrait des volumes 10, 20 ou 30 fois plus importants au niveau des fesses, ce qui est quasiment impossible dans ce contexte étant donné qu'il y a justement une pénurie de graisse. On peine déjà à retirer 2 malheureuses seringues de 10ml pour faire un visage, pour les fesses c'est quasiment mission impossible. La solution passera sans doute par les implants. Pour l'instant on n'a toujours pas l'autorisation de l'utiliser en France, alors que sur des marchés comme l'Amérique du Nord, l'Amérique du Sud et certains pays européens comme la Grande Bretagne, il n'y a pas de problème. Ce sont les mêmes laboratoires qui font les prothèses mammaires, donc peut-être qu'en passant par là on aura des solutions. La musculation peut un peu aider, même si la graisse ne se trouvait pas au même endroit des muscles, mais pour l'habillement, c'est déjà mieux, on a un galbe. C'est un vrai problème parce que ce n'est pas qu'esthétique : les gens sont très gênés pour s'asseoir parfois, surtout pour les gens avec un métier qui demande d'être assis longtemps. J'ai vu beaucoup de patients avec des escarres ou des débuts d'escarres sur les ischios.

### 13.2. Pour les surcharges graisseuses

C'est la chirurgie classique de l'obésité : en cas d'hypertrophie mammaire, on fait une réduction comme on la ferait chez quelqu'un de séronégatif. En cas de surcharge graisseuse localisée comme l'abdomen ou une bosse de bison, la tentation de la liposuction est là, sauf que, pour en avoir fait beaucoup, je constate qu'on s'y casse rapidement les dents quand on n'y prend

pas garde : comme Mme Capeau l'a dit tout à l'heure, c'est pas une graisse normale. On a vu une coupe histologique montrant les adipocytes encerclés par de la fibrose, ce qui explique que c'est une graisse extrêmement difficile à retirer. La graisse de l'obésité, qu'on accumule en mangeant beaucoup, c'est une graisse qui ressemblerait à du beurre. Mais la graisse chez le sujet séropositif accumulée à une zone donnée, c'est pratiquement du gruyère. Et pour la retirer par aspiration, c'est très difficile. C'est des canules très spécifiques, un peu tranchantes. Les chirurgiens sont un peu prévenus maintenant de cette difficulté.

Au niveau du cou et de la nuque, en l'absence de gêne fonctionnelle, je préconise l'abstention parce que les résultats ne sont pas bons en général. Si vraiment c'est gênant pour la bosse de bison, on tente une lipoaspiration en prenant garde d'avoir le bon matériel. Moyennant une cicatrice, on arrive à retirer le lipome.

Donc si c'est mineur, il faut essayer l'activité sportive, on a vu les bienfaits que ça apporte. Si c'est plus important, on essaie la lipoaspiration, mais il y a des cicatrices assez importantes.

### 13.3. Pour les membres

La perte de graisse rend le réseau veineux particulièrement apparent. Mais il n'y a pas de maladie des veines, pas de varices à opérer. C'est juste que la couche de graisse d'interposition a disparu. Malheureusement, il n'y a pas de possibilité d'effacer ces veines disgracieuses. On peut par la musculation augmenter le volume des membres si nécessaire.

### 13.4. Quand traiter

Il n'y a pas de relation entre l'importance des troubles et le traitement. Je dirais que quand vous n'en pouvez plus, faites vous traiter. On n'a pas à traiter quelqu'un si celui-ci gère bien son problème, le vit plutôt bien et garde un certain recul par rapport à sa maladie. Mais si psychologiquement ça ne va plus, on le traite, quelle que soit l'ampleur du problème.

Le vécu psychologique détermine la priorité du traitement. Sur la lipoatrophie faciale, on préfère avoir une stabilisation des troubles depuis plusieurs mois avant de faire quoi que ce soit. Si le sujet est en train de fondre, on ne saura pas si c'est le traitement qui n'a pas marché ou si il était dans une cinétique de fonte.

La gêne fonctionnelle doit entraîner un traitement plus précoce. Si la bosse de bison est importante et empêche les mouvements cervicaux, les conséquences sur la vie de tous les jours sont importantes et il faut agir.

Dans tous les cas, il vaut mieux attendre, on ne

fait pas de miracle. On est en bout de chaîne, on fait un peu ce qu'on peut. On ne peut pas interférer sur la cause ce qui est très pénible. Ceci explique aussi le risque de récurrence qui n'est pas à négliger.

### 13.5. Actualité du Newfill®

#### **Frank Rodenbourg (TRT-5) :**

Je vais vous parler du Newfill® et du suivi du dossier que fait le TRT-5, notamment pour l'enregistrement et l'ouverture au remboursement. Le développement du Newfill® dans la lipoatrophie du visage a été mise en œuvre par un petit laboratoire français il y a 3 ou 4 ans. Le dossier était bien parti ; c'est ce laboratoire qui était aussi à l'initiative de l'essai Vega dont on a aujourd'hui les résultats à 24 mois de recul. Il y a un an, ce laboratoire a vendu Newfill® à un autre laboratoire, Dermik, une filiale Aventis, et est situé aux États-Unis. C'est Dermik qui poursuit le dossier pour le développer dans l'indication lipoatrophie du visage. Le problème avec ce rachat est que ça nous a fait perdre une année dans la procédure d'enregistrement : Dermik avait demandé à l'ancien propriétaire Biotech de ne pas nous révéler l'acheteur. Nous avons fini par l'apprendre. Nous les avons harcelés pour les contacter, mais ils n'ont pas répondu. Nous avons finalement eu une réunion en fin d'année dernière, mais l'explication c'est que Dermik n'a aucune expérience dans ce domaine. Donc le dossier s'est ralenti.

Depuis le Gmed, l'organisme délivrant le marquage CE, a entre les mains les résultats de Vega à 18 mois. Avec cela ils vont pouvoir faire leur expertise pour décider du marquage CE ou non dans l'indication lipoatrophie du visage. En attendant cette réponse, le TRT-5 a demandé à Dermik un accès au Newfill® dans les hôpitaux que nous avons identifiés, et c'est la liste qui fait partie du dossier qui vous a été remis. C'est seulement les médecins dans les hôpitaux. Ils vont tous avoir 10 kits par mois gratuitement pour traiter des patients. On a donné la liste en début d'année et pour l'instant ça marche dans 5 hôpitaux, donc ce n'est pas très rapide, mais ça avance.

Pour les médecins en ville, on a demandé à Dermik de mettre le produit à disposition à un prix réduit. Aujourd'hui ça coûte 235 euros, et on a demandé une mise à disposition au prix de 100 euros. Mais on n'a pas de progrès là-dessus, et ils nous opposent des raisons réglementaires et marketing pour ne pas le faire : le produit a l'indication de comblement des rides et ils ont peur d'un détournement des produits par des médecins peu scrupuleux.

Mais si le marquage et la négociation pour le

remboursement se passent bien, on pourrait avoir la prise en charge d'ici la fin de l'année. Le nom changera, le packaging aussi, pour éviter le détournement du produit à d'autres fins que la correction de la lipoatrophie du visage.

## **14. Conclusion**

J'espère que vous ne nous en voudrez pas de n'avoir pas pu ménager beaucoup de place aux questions, mais l'exposé de nos invités était riche, dense et j'espère que vous avez trouvé toutes les réponses aux questions que vous vous posez.

Vous êtes tous conviés cordialement à la Réunion Hebdomadaire d'Act Up Paris tous les mardis soir aux Beaux Arts, 14 rue Bonaparte dans le 6ème arrondissement, surtout si vous avez envie de nous aider sur les nombreux sujets sur lesquels on travaille. Pour les sujets plus spécialement médicaux, si vous avez envie de travailler plus spécialement avec la Commission Traitements & Recherche d'Act Up, nous nous réunissons tous les 15 jours le jeudi à 19h30 au local d'Act Up Paris, 45 rue Sedaine dans le 11ème arrondissement.

**Pour vous informer et lutter efficacement contre le sida, Act Up-Paris a progressivement mis en place une série de médias accessibles à tous. Pour permettre à chacun de puiser aux meilleures sources l'information dont il a besoin. Et parce que plus que jamais, information = pouvoir.**

► **action, la lettre mensuelle d'Act Up-Paris**

Action fait le point sur nos réflexions politiques, nos actions, leurs résultats (disponible par abonnement, 7 numéros par an, 15,24 € soit 100 F).

► **action = vie**

Cette publication traite des droits sociaux des personnes atteintes par le VIH. Elle est distribuée dans plus de 120 services hospitaliers à Paris et en Ile de France, sa diffusion s'étend peu à peu aux régions. Elle est également insérée dans Action.

► **protocoles, bulletin d'information sur les essais cliniques en cours**

**Protocoles** présente une information mise à jour régulièrement sur les essais thérapeutiques, les études physiopathologiques et les études de cohorte menées en France sur l'infection à VIH. Vous y trouverez le **résumé des essais en cours, les conditions d'entrée, ainsi que le commentaire critique** des membres de la commission Traitements & Recherches d'Act Up-Paris. Disponible par **abonnement** (équivalent à la couverture des frais d'envoi) : **7,62 € soit 50 Francs pour 6 numéros.**

► **internet**

**www.actupparis.org/**

Retrouvez protocoles en ligne, mais aussi les communiqués de presse, les infos médicales et sociales, les rendez-vous d'Act Up-Paris. **Sur notre site : <http://www.actupp.org/>**

► **la revue de presse hebdomadaire d'act up-paris**

Elle regroupe les principaux articles parus dans la presse française et internationale commentant des actions d'Act Up ou des sujets sur lesquels nous travaillons. Disponible sur demande contre frais de port, 1,52 € soit 10 F.

► **pif, page des idées folles**

**La pif** est le journal interne d'Act Up-Paris, il a pour but d'améliorer la communication interne. La pif est ouverte à tous et à toutes.

► **les "répi" (réunions publiques d'information)**

A Paris, elles ont lieu tous les deux mois depuis deux ans et abordent autant les maladies opportunistes que les traitements antirétroviraux, la nutrition, les essais cliniques, les comptes rendus des principales conférences scientifiques, les droits sociaux etc. Chaque RéPI donne lieu à la publication d'un dossier complet, ainsi qu'à un compte rendu adressés à toute personne qui en fait la demande (contre frais de port, 2,29 € soit 15 F). Des RéPI sont organisées en province.

► **information = pouvoir**

Pour le moment trois brochures ont été éditées dans cette collection d'Act Up-Paris : **La première concerne les essais cliniques** pour les personnes atteintes par le VIH. Pour mieux comprendre le principe des essais, comment ils sont menés, ce que vous pouvez en attendre, les questions que vous devez vous poser avant d'y participer. **La deuxième est un glossaire** ayant pour but de mieux comprendre les termes médicaux, d'interpréter son bilan sanguin, de participer plus activement au dialogue avec son médecin. Une liste des institutions et associations de lutte contre le sida complète ce deuxième numéro ainsi que de nombreuses pages supplémentaires sur les hépatites dans le cadre des co-infections VIH / Hépatites. L'aide à la lecture des bilans a également été complétée pour mieux comprendre les enjeux des examens liés aux hépatites.

**La troisième est un guide des droits sociaux** qui permet une information claire et précise de tous les droits auxquels peuvent prétendre les personnes séropositives. Une liste plus complète des institutions, associations et administrations termine ce recueil.

**Pour en obtenir, écrivez à Act Up-Paris, BP 287 75525 Paris cedex 11. (contre frais de port, 3,05 € soit 20F)**

► **avec le soutien de ensemble contre le sida**

# Sommaire

<b>1. Préambule</b>	2
<b>2. Introduction</b>	2
Intervention de Jacqueline Capeau	
<b>3. La physiopathologie des lipodystrophies</b>	3
3.1. La situation post prandiale	3
3.2. La lipolyse	4
<b>4. Les lipodystrophies</b>	4
4.1.1. Les différents facteurs	4
4.2. Physiologie du tissu adipeux	5
4.2.1. La différenciation à partir de cellules souches	5
4.2.2. Les différents tissus adipeux	6
4.2.3. Le rôle métabolique et endocrine du tissu adipeux	6
4.2.4. La différenciation et la taille des adipocytes	8
4.3. La problématique des lipodystrophies	8
<b>5. La lipoatrophie</b>	8
5.1. L'impact des inhibiteurs de protéase in vitro	8
5.1.1. Les IP ciblent la lamina et le SREBP1	9
5.1.2. L'augmentation des TNFa	10
5.2. L'impact des analogues nucléosidiques in vitro	10
5.2.1. La toxicité mitochondriale	10
5.3. L'impact des traitements chez les patients	11
5.3.1. Observation au microscope	12
5.3.2. Les facteurs de transcription in vivo	12
5.3.3. Le TNFa in vivo	12
5.3.4. La toxicité mitochondriale in vivo	13
<b>6. La lipohypertrophie</b>	14
6.1. Le tissu adipeux central hypertrophique	14
6.1.1. Première hypothèse : le cortisol et de l'hormone de croissance	14
<b>7. Les traitements médicamenteux</b>	16
7.1. Les thiazolidinediones (TZD)	16
7.2. Les hypothèses de fonctionnement des thiazolidinediones	17
<b>8. Les questions à Jacqueline Capeau</b>	17
8.1. Encore des choses à découvrir...	17
8.2. La bosse de bison	17
8.3. Quand faut-il agir ?	18
8.4. Quid des nouvelles antiprotéases ?	18
8.5. Le rôle de l'alimentation et de l'exercice	19
8.6. Les différences femmes/hommes	19

Intervention de Gilles Thöni

<b>9. Exercice physique et lipodystrophies</b>	19
9.1. Une démarche non-médicamenteuse	20
9.2. Les effets connus chez les personnes non infectées par le VIH	20
9.3. Les effets attendus sur les séropositifs sous traitement	21
9.3.1. Méthodologie	21
9.4. Les effets pour les malades	22
9.5. Pas d'aggravation de la lipoatrophie	22
9.6. Les effets sur le métabolisme oxydatif des mito-	

chondries	22
9.7. Les effets sur les tissus adipeux	22
9.7.1. L'étude de cas de Roubenoff	22
9.7.2. Les résultats de Montpellier	23
9.8. Les effets sur la dyslipidémie et le cholestérol	23
9.9. Les effets sur l'insulino-résistance	23
9.10. Les effets sur les problèmes osseux	24
9.11. Les effets sur la lipoatrophie	24
<b>10. En attendant de nouveaux médicaments</b>	24
10.1. Quoi faire dans quelle situation ?	24
10.2. Au-delà des problèmes métaboliques	25

Intervention de Philippe Le Van

<b>11. Les réparations plastiques</b>	25
<b>12. La réparation de la lipoatrophie faciale</b>	26
12.1. La technique de Coleman	26
12.1.1. Le principe	26
12.1.2. Le déroulement	26
12.1.3. Les suites	26
12.2. Les produits de comblement	26
12.2.1. Le principe	26
12.2.2. Des résultats tardifs et variables	27
12.2.3. Le Newfill® toujours en attente de remboursement	27
12.3. Où se faire traiter ?	27
12.4. Les avantages et inconvénients de Coleman	27
12.4.1. Les avantages	27
12.4.2. Les inconvénients	28
12.5. Les avantages et inconvénients des produits de comblement	28
12.5.1. Les avantages	28
12.5.2. Les inconvénients	28
<b>13. Les réparations ailleurs sur le corps</b>	28
13.1. Pour les fesses	28
13.2. Pour les surcharges graisseuses	28
13.3. Pour les membres	29
13.4. Quand traiter	29
13.5. Actualité du Newfill®	29
<b>14. Conclusion</b>	30