



Lipodystrophies chez les patients infectés par le VIH : étude sur 4 ans des adipokines, des marqueurs métaboliques et du gène du TNF- α dans la cohorte ANRS APROCO-COPILOTE

JP Bastard, E Lootvoet, E Pereira, M Hellet, MC Meyohas,
C Tsé, C Leport, F Raffi, G Chène, J Capeau

Inserm U680 et Hôpital Tenon
Inserm U593, ISPED
cohorte APROCO-COPILOTE

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

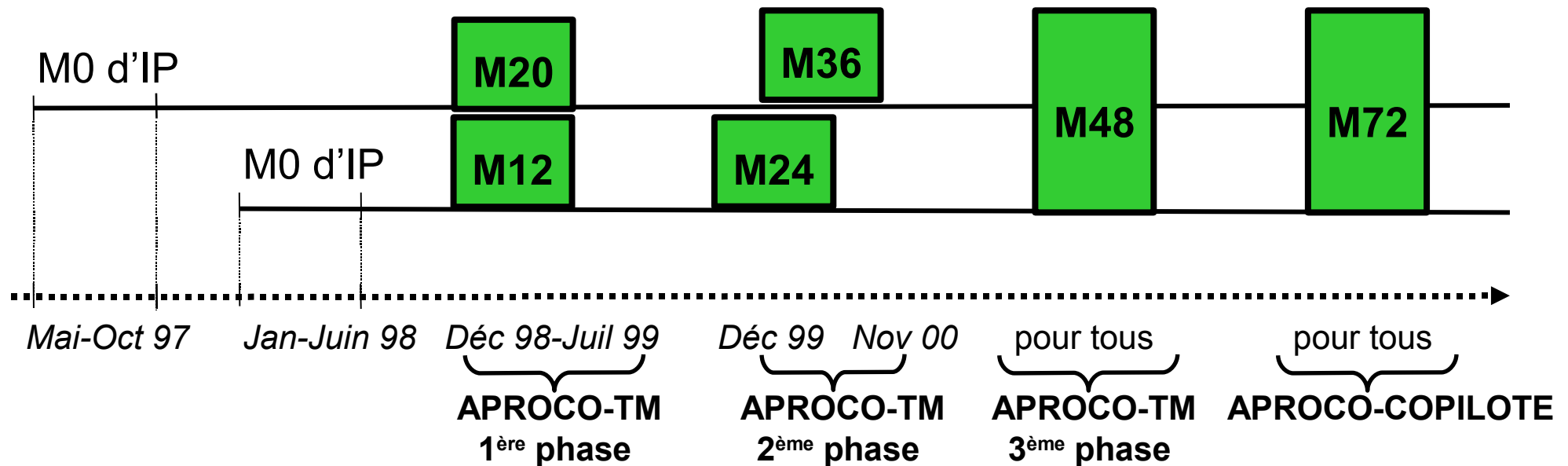


OBJECTIFS

- Etudier la prévalence des anomalies métaboliques et cliniques de lipodystrophie
- Mesurer la prévalence des polymorphismes du promoteur du gène du TNF- α en position -238 et -308
 - Vérifier la prédisposition à la LD chez les patients porteurs du polymorphisme -238G \rightarrow A du promoteur du gène du TNF α
- Etudier l'association entre la présence de lipodystrophie et le taux de certaines protéines sécrétées par le tissu adipeux (adiponectine, leptine, STNFR1) et un marqueur de l'inflammation (CRP-US)

PATIENTS et METHODES (1)

- Sous-groupe de patients de la Cohorte ANRS CO8 APROCO-COPILOTE ayant participé à l'enquête APROCO-TM : Etude transversale des troubles métaboliques chez des patients infectés par le VIH-1 sous traitement
- Disposant d'une sérothèque et d'une DNAtèque
- Patients exclus
 - CRP-US > 10mg/l : statut inflammatoire extrême
 - trop maigres (IMC < 18 kg/m²) ou obèses (IMC > 30 kg/m²)
- Mesures transversales des signes cliniques et biologiques



PATIENTS et METHODES (2)

- Evaluation clinique
 - Lipodystrophie selon l'avis du clinicien
 - lipoatrophie (périphérique) : atrophie du visage, des membres, des fesses, visibilité accrue des veines
 - lipohypertrophie (tronculaire) : accumulation graisseuse localisée à la face, à la poitrine, à la nuque, à la taille abdominale
- Bilan biologique
 - glycémie, triglycéridémie, cholestérolémie totale : après un jeûne de 12h
- Dosages des adipokines
 - méthode ELISA (enzyme linked immunosorbent assay)
- Polymorphismes -238G/A et -308G/A du promoteur du gène TNF α
 - DNAthèque
 - PCR en temps réel sur light cycler de Roche
- Analyse par modèle logistique mixte des facteurs associés à la présence de lipodystrophie
 - Âge, sexe, tabagisme, IMC, tour de taille
 - Durée depuis la 1ère sérologie positive, CD4, ARN VIH
 - Glycémie, insulénémie, triglycéridémie, cholestérolémie, HDL, HOMA, QUICKI
 - Adiponectine, Leptine, sTNFR1, CRP-US, polymorphisme du gène du TNF- α (-238 et -308)

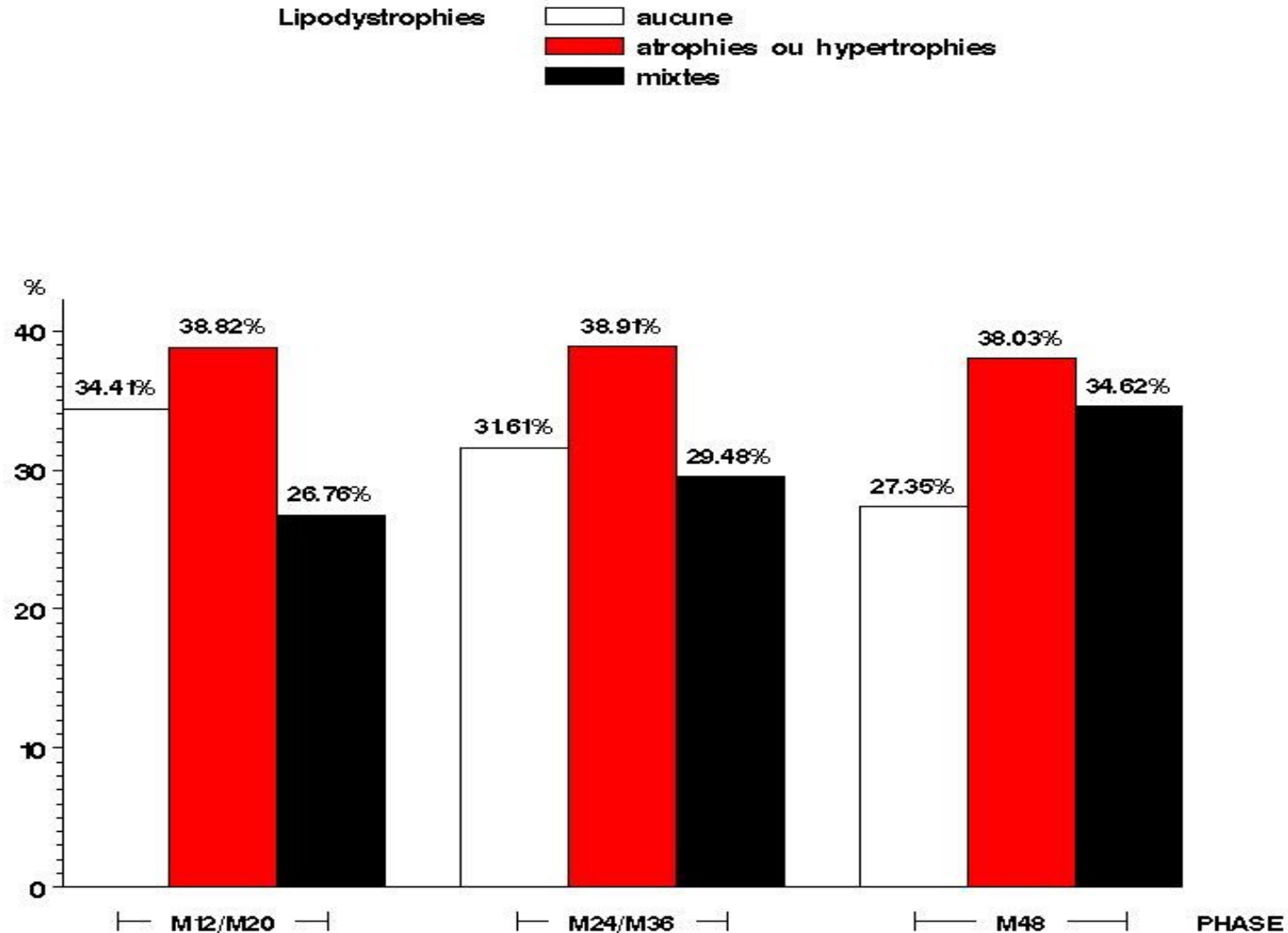
RESULTATS (1)

- 464 patients, soit **920** patients-visites
 - M12/M20 : **343** patients-visites
 - M24/M36 : **338** patients-visites
 - M48 : **239** patients-visites

Caractéristiques des patients	à l'inclusion (J0) N=464
Hommes : n (%)	382 (82)
Age (années) : médiane (Q1-Q3)	37,0 (33,0-44,0)
IMC (kg/m ²) : médiane (Q1-Q3)	22,4 (20,9-24,2)
Stade C : n (%)	223 (49)
Durée depuis 1^{er} diagnostic d'infection VIH-1 (années) n (%)	3,4 (0,3-8,1)
Fumeur n (%)	101 (22)
Taux de CD4 (/mm ³) : médiane (Q1-Q3)	257,0 (120,0-394,0)
ARN VIH (log ₁₀ copies/ml) : médiane (Q1-Q3)	4,5 (3,7-5,2)
Traitement antirétroviral	100% HAART avec IP
Polymorphisme du gène TNFα n (%)	
Position -238 muté	56 (12)
Position -308 muté	115 (25)

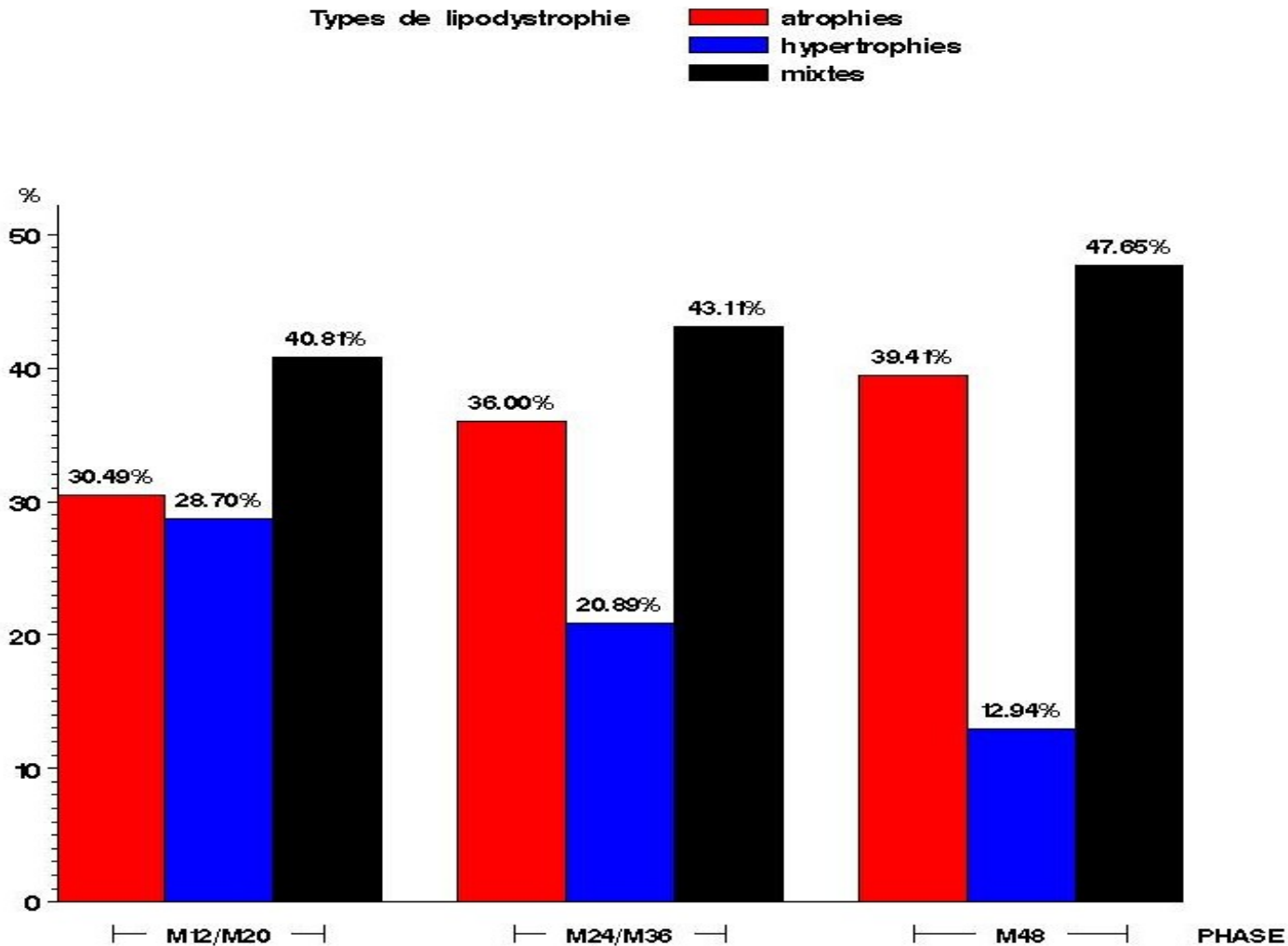
- Le polymorphisme *TNF* -238 n'est associé à aucun paramètre de lipodystrophie, ni clinique, métabolique ou adipokine
- Le polymorphisme *TNF* -308 n'est associé à aucun paramètre de lipodystrophie, ni clinique, métabolique ou adipokine
- Nous ne confirmons pas dans la cohorte APROCO-COPILOTE les travaux montrant une prédisposition génétique à la lipoatrophie liée au polymorphisme *TNF* -238
- Ce résultat est en accord avec l'étude de la cohorte suisse (P Tarr JID, 2005; 191: 1419-26)

La prévalence des lipodystrophies augmente entre les 3 phases de l'étude



Le BMI des patients n'a pas évolué entre les 3 phases et reste faible (22,5-22,8 kg/m²)
Le pourcentage de patients sans lipodystrophie baisse de 34 à 27%

La répartition des formes de lipodystrophie se modifie entre les 3 phases avec une augmentation des formes présentant une lipoatrophie périphérique



La prévalence des formes atrophiques (isolées ou associées à une hypertrophie centrale dans le cadre d'un syndrome mixte) dans la population totale augmente entre les 3 phases : 47% puis 54% puis 63%

RESULTATS (2)

	M12/M20	M24/M36	M48	
Nombre de patients	340	329	234	
Présence de lipodystrophie n (%)	223 (66)	227 (69)	170 (73)	
Type de lipodystrophies n (%)				
atrophies	68 (30)	81 (36)	67 (39)	
hypertrophies	64 (29)	47 (21)	22 (13)	
mixtes	91 (41)	97 (43)	81 (48)	
IMC (kg/m²) médiane (Q1-Q3)	22,4 (20,9-24,2)	22,4 (22,3-24,2)	22,5 (21,0-24,5)	
Triglycéridémie (mg/dl) médiane (Q1-Q3)	139 (98-210)	137 (100-222)	144 (96-218)	=
Cholestérolémie (mg/dl) médiane (Q1-Q3)	224 (194-206)	219 (184-252)	220 (189-257)	
HDL (mg/dl) médiane (Q1-Q3)	43 (36-53)	47 (39-60)	50 (40-66)	↗
Glycémie (mg/dl) médiane (Q1-Q3)	92 (85-99)	92 (85-99)	93 (86-103)	
Insulinémie (mu/l) médiane (Q1-Q3)	7,5 (5,2-12,0)	7,5 (5,0-11,0)	7,3 (4,7-12,0)	
HOMA médiane (Q1-Q3)	1,7 (1,2-2,8)	1,6 (1,0-2,6)	1,6 (1,1-2,9)	
Taux de CD4 (/mm³) médiane (Q1-Q3)	470 (294-646)	465 (310-656)	516 (342-690)	
ARN VIH (log₁₀ copies/ml) médiane (Q1-Q3)	2,3 (1,7-2,7)	2,3 (1,7-2,5)	1,7 (1,7-2,4)	
CRP-US (mg/l) médiane (Q1-Q3)	1,8 (0,8-3,8)	1,9 (0,8-4,1)	1,9 (0,8-4,1)	
Adiponectine (µg/ml) médiane (Q1-Q3)	4,4 (1,9-7,8)	3,6 (1,7-7,3)	3,0 (1,4-5,8)	↘
Leptine (ng/ml) médiane (Q1-Q3)	1,8 (0,8-3,9)	2,1 (0,9-5,2)	2,5 (1,0-6,3)	↗
sTNFTI (ng/ml) médiane (Q1-Q3)	1,1 (0,9-1,3)	1,0 (0,9-1,3)	0,7 (0,5-1,0)	↘

RESULTATS (3)

Lipodystrophie

résultats du modèle logistique mixte multivarié (N=413)

Caractéristiques	ODD RATIO	borne inférieure	borne supérieure	P
Adiponectine (pour 1 µg/ml)	0.88	0.82	0.94	0.0003
Durée depuis 1ere sérologie VIH+ (pour 1 année)	1.10	1.02	1.20	0.0183
Triglycéridémie (pour 0.1 mg/l)	1.58	1.19	2.10	0.0018
ARN VIH plasmatique (pour 1 log10 copie)	0.68	0.48	0.95	0.0238

- La survenue d'un lipodystrophie est indépendamment associée
- au taux d'adiponectine et à la charge virale (effets protecteurs),
 - à la durée d'infection et au taux de triglycérides (effets aggravants)

RESULTATS (4)

Lipo-atrophie

résultats du modèle logistique mixte multivarié (N=421)

Caractéristiques	ODD RATIO	borne inférieure	borne supérieure	P
Adiponectine (pour 1 µg/ml)	0.83	0.77	0.90	<.0001
Age (pour 10 années)	2.01	1.36	2.96	0.0005
Durée depuis 1ere sérologie VIH+ (pour 1 année)	1.11	1.02	1.20	0.0114
IMC (pour 1 kg/m ²)	0.79	0.69	0.90	0.0003
Triglycéridémie (pour 0.1 mg/l)	1.31	1.06	1.60	0.0105

La survenue d'une lipoatrophie est indépendamment associée

- au taux d'adiponectine et à l'IMC (effet protecteur),
- à l'âge, la durée d'infection et au taux de triglycérides (effet aggravant)

Conclusion

- La cohorte APROCO-COPILOTE permet le suivi d'une cohorte de patients infectés par le VIH ayant débuté IP entre 1997 et 1998
- Dans cette population de patients infectés depuis au moins 7 ans et traités par des IP et INTI de première génération, la prévalence des lipodystrophies, et en particulier de la lipoatrophie, est élevée et augmente au cours du temps.
- **La prévalence des lipodystrophies et de la lipoatrophie est reliée à des paramètres personnels (age, IMC), liés à l'infection (durée de l'infection) métaboliques (triglycérides) et des adipokines (adiponectine) mais pas aux polymorphismes du gène du TNF α**

REMERCIEMENTS

Groupe d'étude APROCO-Troubles métaboliques : P. Assayag, JM. Bard, A. Basdevant, J. Capeau, G. Chêne, C. Coussieu, A. Dulioust, S. Gharakhanian, M. Krempf, C. Leport, F. Raffi, W. Rozenbaum, M. Savès

Groupe d'étude APROCO-COPILOTE: Comité de Pilotage : *Investigateurs principaux*: C. Leport, F. Raffi; *Methodologistes*: G. Chêne, R. Salamon; *Sciences Sociales*: J-P. Moatti, J. Pierret, B. Spire; *Virologues*: F. Brun-Vézinet, H. Fleury, B. Masquelier, *Pharmacologues*: G. Peytavin, R. Garraffo; Autres membres: D. Costagliola, P. Dellamonica, C. Katlama, L. Meyer, M. Morin, D. Salmon, A. Sobel ; Comité de validation des Evénements: L. Cuzin, M. Dupon, X. Duval, V. Le Moing, B. Marchou, T. May, P. Morlat, C. Rabaud, A. Waldner-Combernoux; Coordination de projet: F. Collin, Observateurs: JF. Delfraissy, J. Dormont, M. Garré; Coordinateurs du Groupe de Recherche Clinique : V. Le Moing, C. Lewden.

Monitoring et analyse:

C. Alfaro, S. Boucherit, AD Bouhnik, C. Brunet-François, M.P. Carrieri, M. Courcoul, F. Couturier, J.L. Ecobichon, M. François, V. Guiyedi, L. Iordache. P. Kurkdji, JP Legrand, S. Martiren, E. Pereira, M. Préau, C. Protopopescu, C. Roy, J. Surzyn, A. Taieb, V. Villes, H. Zouari.

Promotion: Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les hépatites virales (ANRS, Action Coordonnée n°7).

Soutien: Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT ex APPIT), Sidaction Ensemble contre le Sida, et laboratoires : Abbott, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Glaxo- SmithKline, Roche.

Centres Investigateurs: Amiens (Pr JL. Schmit), Angers (Dr JM. Chennebault), Belfort (Dr JP. Faller), Besançon (Pr JL. Dupond, Dr JM. Estavoyer, Pr P. Humbert), Bobigny (Pr O. Bouchaud), Bordeaux (Pr M. Dupon, Pr Longy-Boursier, Pr P. Morlat, Pr JM. Ragnaud), Bourg-en-Bresse (Dr P. Granier), Brest (Pr M. Garré), Caen (Pr R. Verdon), Compiègne (Dr D. Merrien), Corbeil Essonnes (Dr A. Devidas), Créteil (Pr A. Sobel), Dijon (Pr H. Portier), Garches (Pr C. Perronne), Lagny (Dr P. Lagarde), Libourne (Dr J. Ceccaldi), Lyon (Pr D. Peyramond), Meaux (Dr C. Allard), Montpellier (Pr J. Reynes), Nancy (Pr T. May), Nantes (Pr F. Raffi), Nice (Pr JP. Pr JG Fuzibet, Pr P. Dellamonica), Orléans (Dr P. Arzac), Paris (Pr E. Bouvet, Pr F. Bricaire, Pr P. Bergmann, Pr J. Cabane, Dr J. Monsonogo, Pr P.M. Girard, Pr L. Guillevin, Pr S. Herson, Pr C. Leport, Pr MC. Meyohas, Pr J.M. Molina, Pr G. Pialoux, Pr D. Salmon), Poitiers (Pr B. Becq-Giraudon), Reims (Pr R. Jaussaud), Rennes (Pr C. Michelet), Saint-Etienne (Pr F. Lucht), Saint-Mandé (Pr T. Debord), Strasbourg (Pr JM Lang), Toulon (Dr JP. De Jaureguiberry), Toulouse (Pr B. Marchou), Tours (Pr JM. Besnier).