

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



faculté de médecine



Pierre et Marie CURIE

UPMC

PARIS UNIVERSITAS

Syndrome métabolique chez le patient infecté par le VIH

Jacqueline Capeau

INSERM U893, Université Pierre et Marie Curie

Faculté de Médecine site Saint-Antoine,

Hôpital Tenon, Paris, France

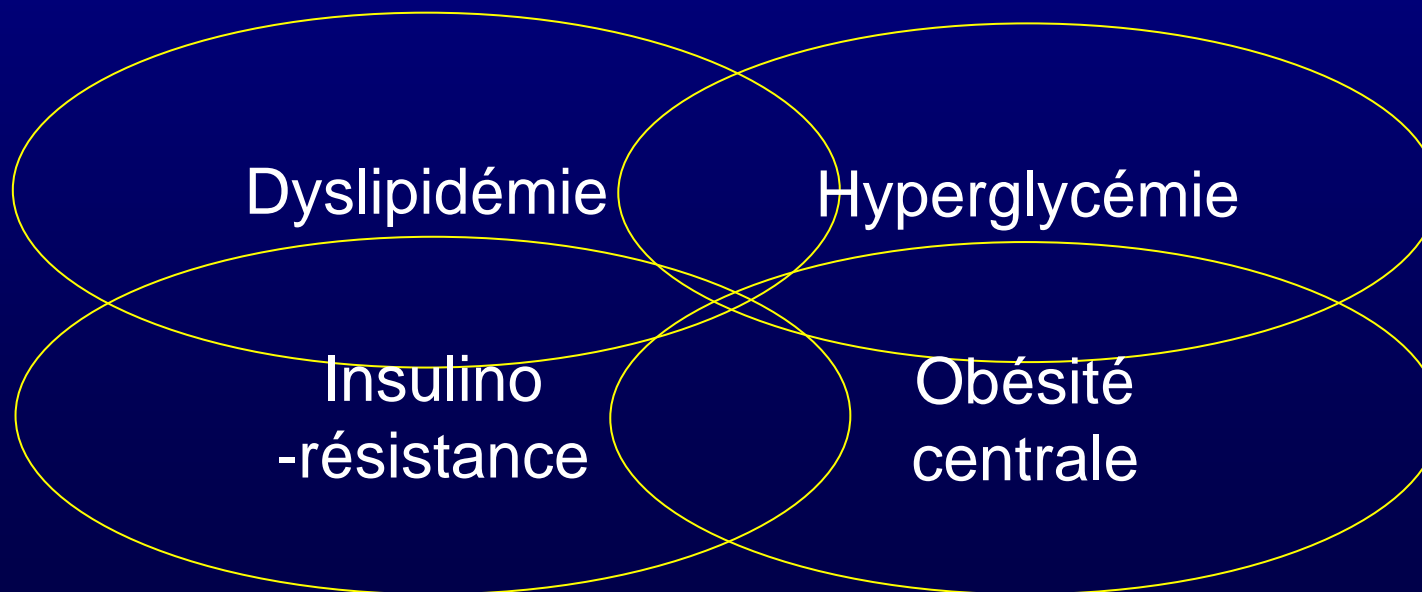


Le syndrome métabolique

- Définition
- Physiopathologie dans la population générale et chez les patients infectés par le VIH
- Diagnostic et prévalence dans la population générale et chez les patients infectés par le VIH
- Prise en charge

Définition dans la population générale

- Le syndrome métabolique peut être défini par une hypertrophie du tissu adipeux viscéral se traduisant par une obésité androïde associée à une résistance à l'insuline responsable de troubles métaboliques.
- Cette association d'une obésité centrale et d'anomalies métaboliques confère un **risque accru de maladie cardio-vasculaire et de diabète**
- Le syndrome métabolique définit l'état d'un sujet avant la survenue d'une atteinte cardio-vasculaire ou d'un diabète



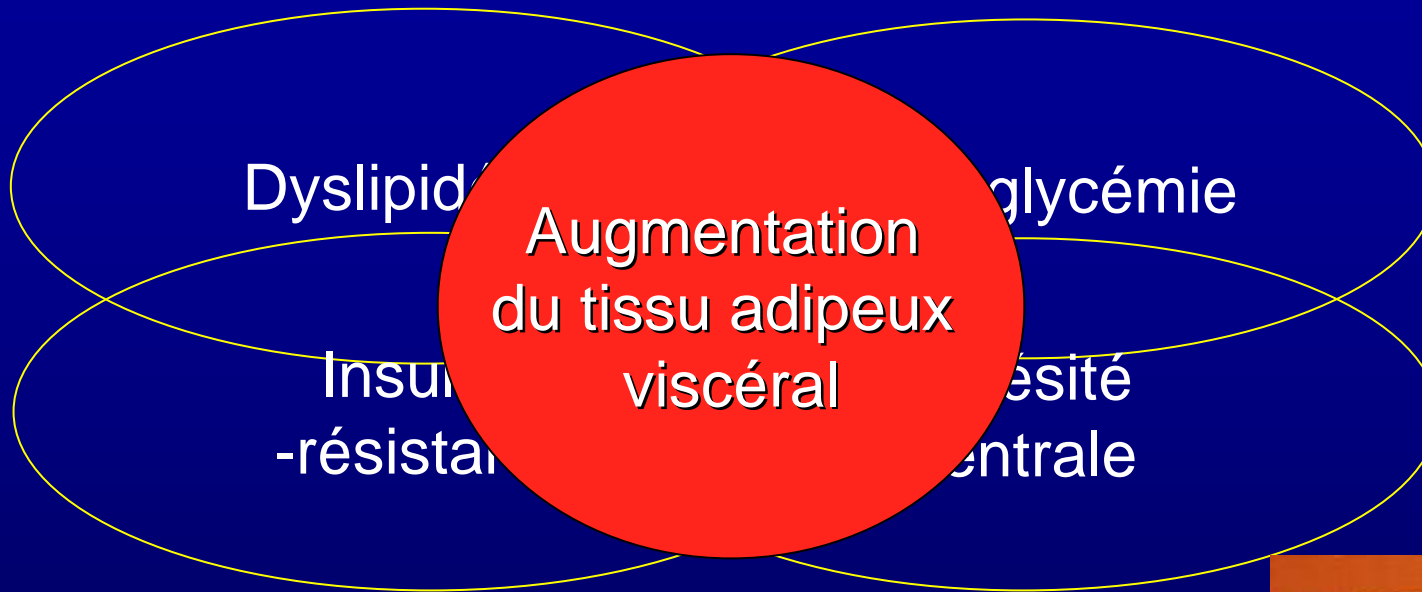
Et chez le patient VIH?

- Cohorte INITIO : 881 patients naïfs mis sous traitement, suivi sur 3 ans
- Définition du syndrome métabolique selon ATPIII 2001

| | RR CVD | signification | RR Diabète | signification |
|------------------------|--------|---------------|------------|---------------|
| SM à l'inclusion | 2.56 | 0.09 | 4.3 | 0.001 |
| SM pendant l'évolution | 2.7 | 0.04 | 4.0 | <0.0001 |

- **Le syndrome métabolique est associé à un sur-risque de maladie cardio-vasculaire et de diabète**
- La valeur prédictive de maladie cardio-vasculaire du syndrome métabolique est meilleure que celle donnée par le score de Framingham

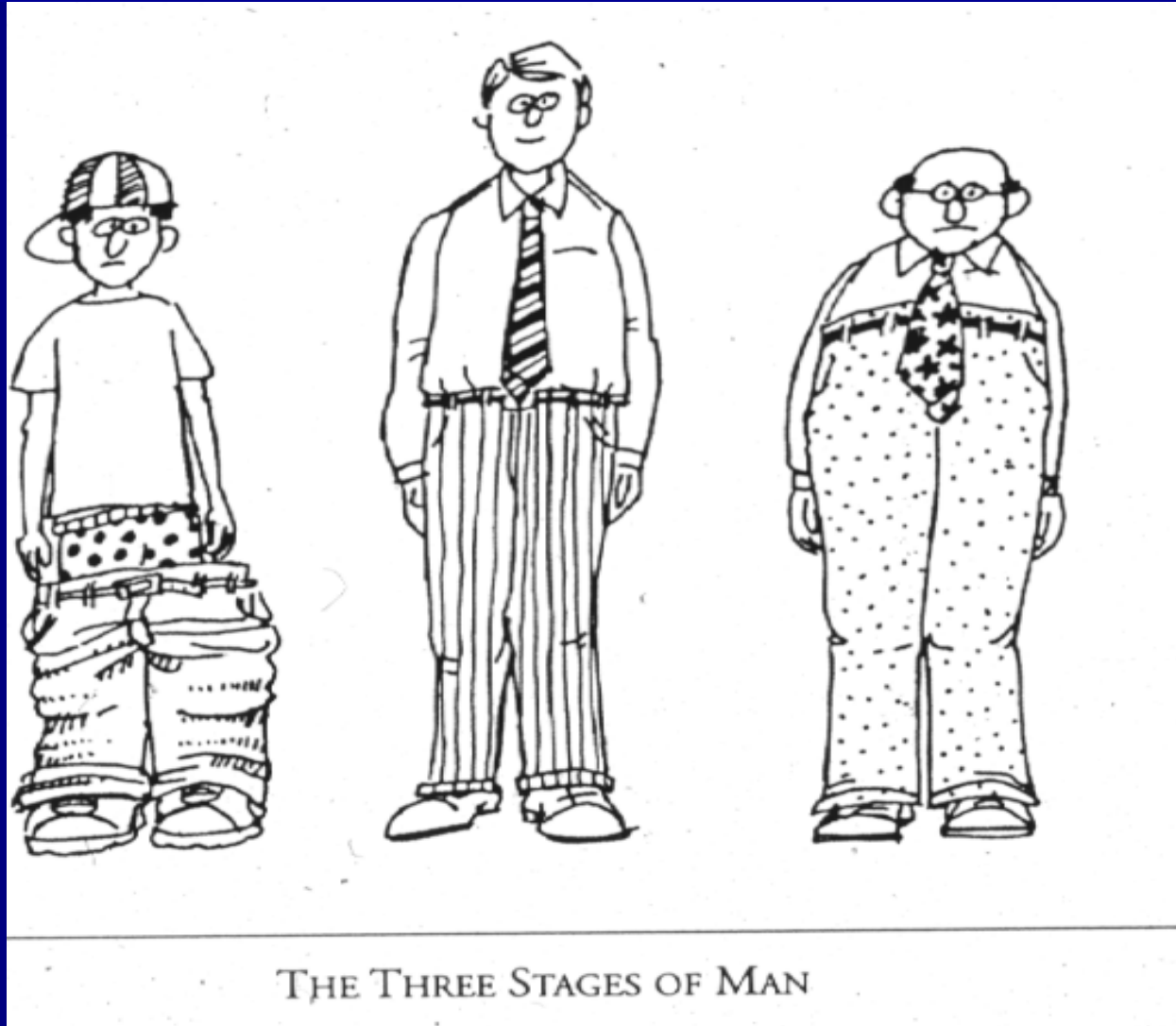
Physiopathologie dans la population générale



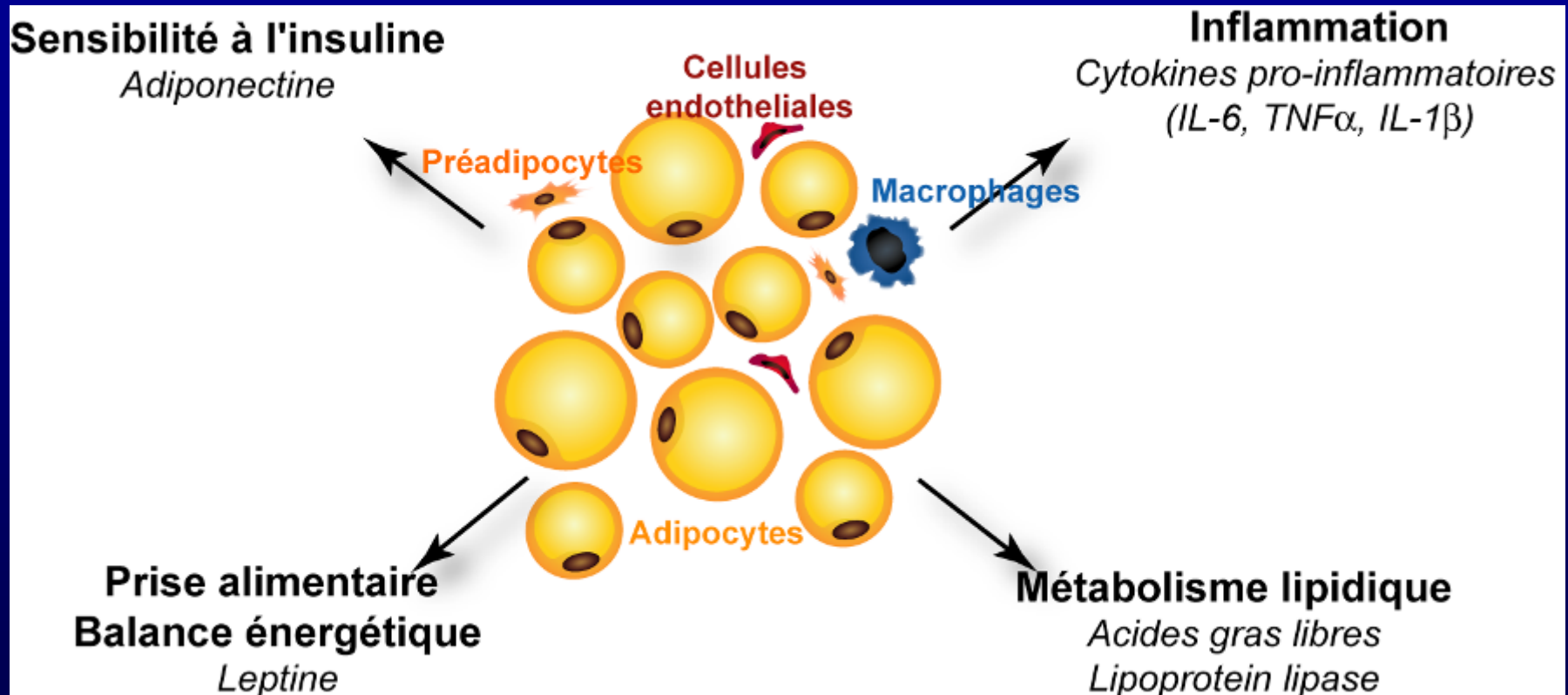
Physiopathologie dans la population générale

- Facteurs de risque

- Age
- Race
- BMI
- Sexe
- Alimentation
- Exercice



Le tissu adipeux : fonctions métaboliques et endocrines

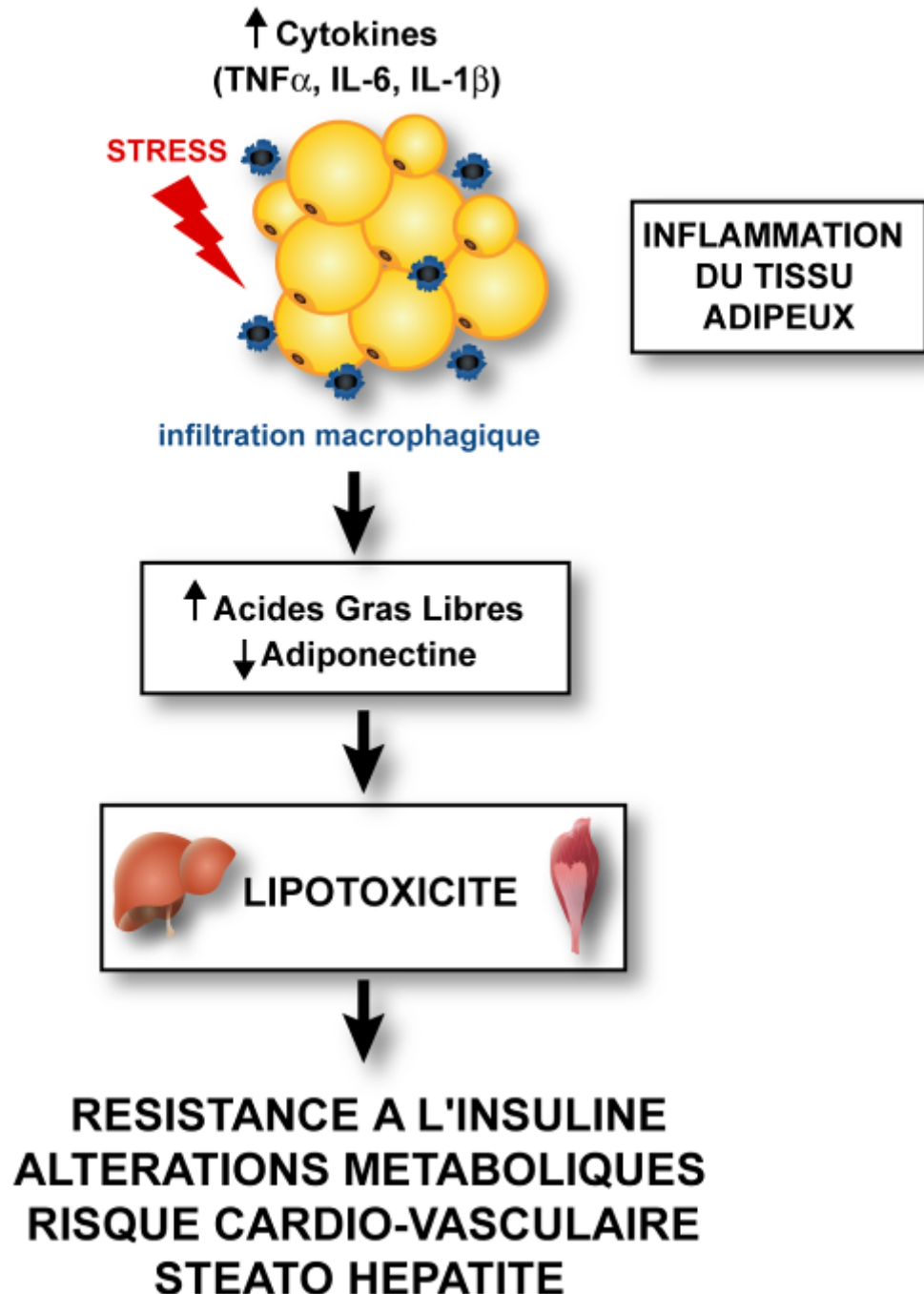


Physiopathologie du syndrome métabolique

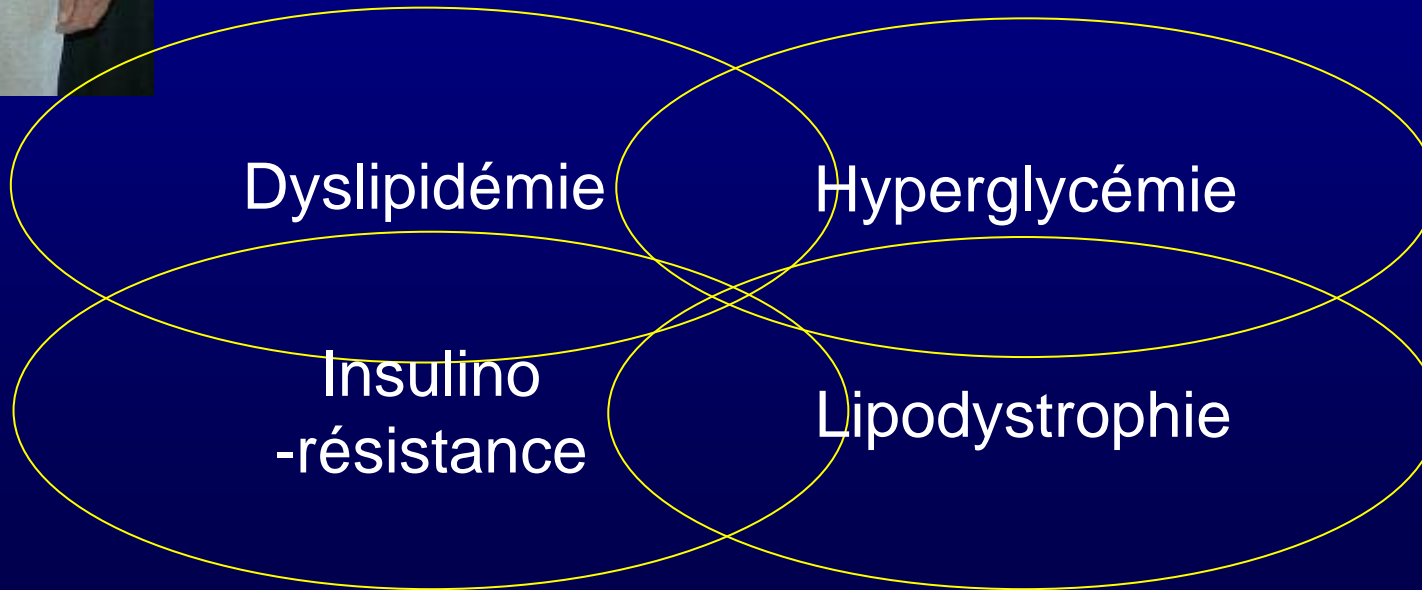
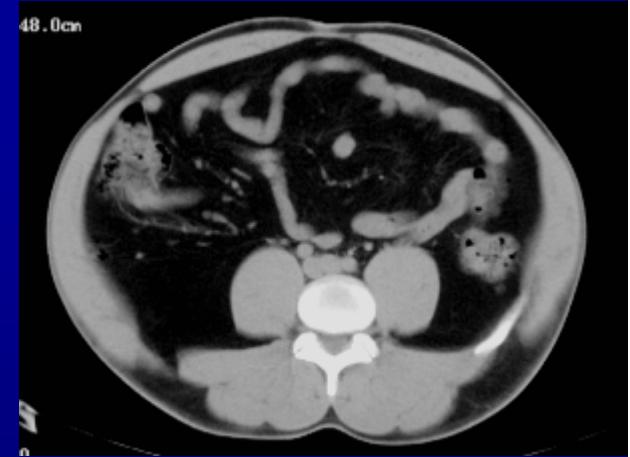
- Résistance à l'insuline

- Augmentation des VLDL et des LDL, diminution des HDL, petites et denses
- Troubles de la régulation glycémique
- Élévation de la tension artérielle

Hypertrophie du tissu adipeux viscéral



Physiopathologie dans la population infectée par le VIH



Facteurs de risque

- Facteurs de risque classiques

- Age
- Race
- BMI
- Sexe
- Alimentation
- Exercice

- Facteurs de risque spécifiques à l'infection

- VIH
- IP
- INTI
- Lipoatrophie périphérique
- Lipohypertrophie centrale

IP et insulino-résistance

PROTEASE INHIBITORS DIFFER IN DEGREE OF INHIBITION OF INSULIN-MEDIATED GLUCOSE UPTAKE

Results of separate studies of a single dose of PI in seronegative volunteers; each study followed identical protocol:

| | |
|-----------------------|------|
| Indinavir | -34% |
| Ritonavir (full dose) | -16% |
| LPV/r | -13% |
| Amprenavir | <-1% |

Acute effects of atazanavir have not been studied, but atazanavir is associated with less insulin resistance in other comparative studies

Noor, Lee, Grunfeld et al, 2002-2007

INTI et insulino-résistance

INSULIN RESISTANCE AND DIABETES AND THYMIDINE ANALOG NRTI

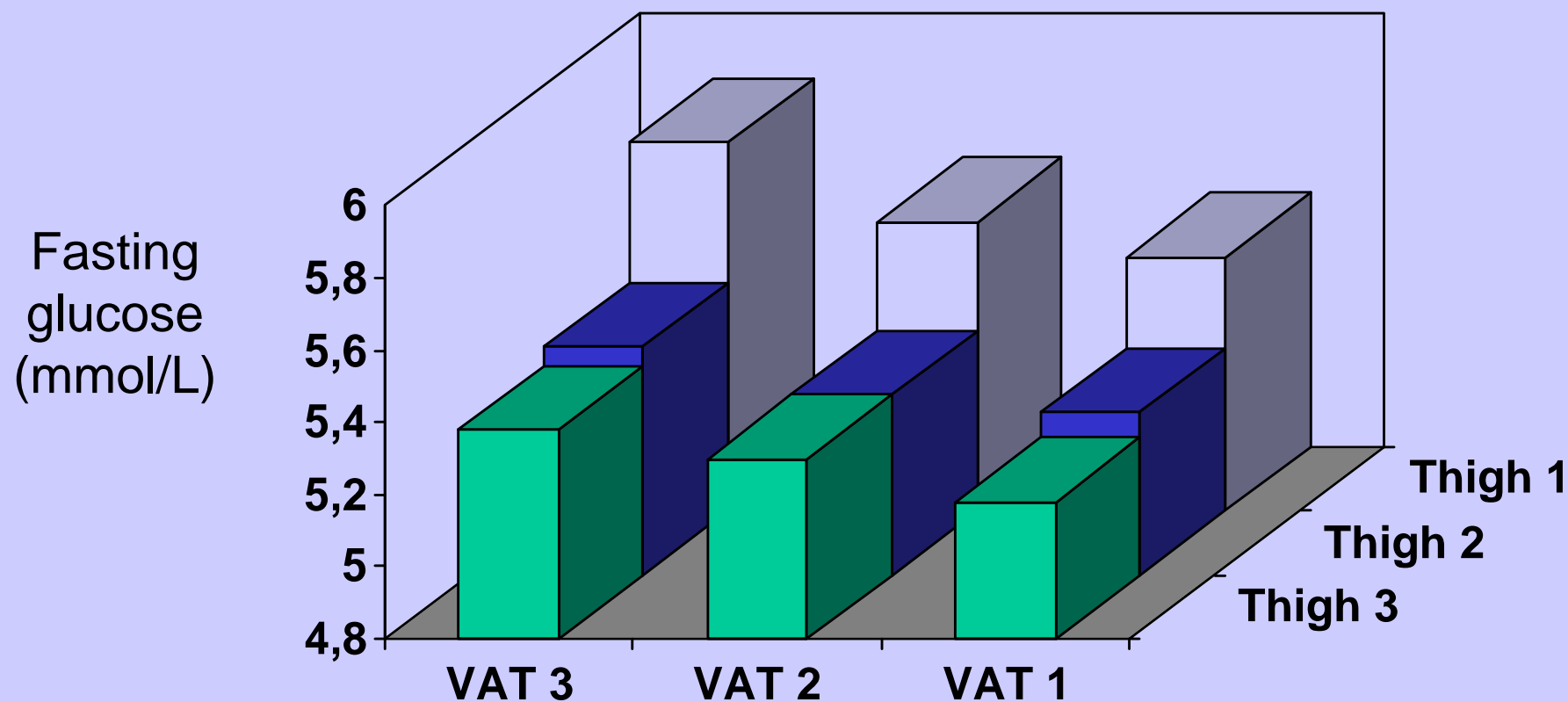
Associations of insulin resistance and/or diabetes with thymidine NRTIs in large cohort studies:

- MACS (2005)
- Swiss Cohort (2007)
- WIHS (2007)
- D:A:D (2008)

In general, d4T > ZDV

Brown Arch Intern Med 2005; Brown AIDS 2005, Ledergerber CID 2007, Tien AIDS 2007, DeWit Diabetes Care 2008

Une faible quantité de tissu adipeux au niveau des jambes est associée à une élévation de la glycémie, indépendamment du tissu adipeux viscéral



Health ABC Study N=2,106, mean age 73; Snijder Diabetologia 2005

K Mulligan



Cardiovascular Disease

Dyslipidemia

Insulin Resistance
↑ Glucose

Inflammation

Lipoatrophy
Central fat
accumulation

HIV

HAART
Specific ARV

Predisposing Factors:
Genetics, Smoking, Sedentary Lifestyle, Diet, Obesity.
Hypertension & Renal Disease



Le syndrome métabolique : diagnostic

Définition NCEP ATPIII 2005

au moins 3 des signes suivants :

- Taille > 102 cm H, 88 cm F
- TG $> 1,7$ mmol/l (1.5 g/l)
- HDL < 1 mmol/l H (0.4 g/l), $1,3$ mmol/l F (0.5 g/l)
- TA $\geq 130/85$ ou traitement
- G à jeun $\geq 5,6$ mmol/l (1 g/l)

Définition IDF 2005

- Obésité abdominale ≥ 94 cm H, 80 cm F

et au moins deux critères

- TG $\geq 1,7$ mmol/l
- HDL < 1 mmol/l H, $1,3$ mmol/l F
- TA $\geq 130/85$ ou traitement
- G à jeun $\geq 5,6$ mmol/l ou diabète



Qu'en est-il des patients infectés par le VIH ?

- La prévalence trouvée dans plusieurs études varie de 14 à 25%
- Elle est =, > ou < à celle de la population générale
- La définition IDF qui requiert le TT élevé trouve en général des prévalences plus faibles que la définition ATPIII et la concordance entre les deux définitions est modeste (*Samaras Diabetes Care 2007*)
- Dans la cohorte APROCO-COPILOTE, qui a suivi des patients mis sous IP en 1997/98
 - Définition NCEP ATPIII : prévalence chez les hommes environ 20% et reste constante à 8 ans, chez les femmes augmente de 20% à 1 an à 27% à 8 ans
 - Définition IDF : chez les hommes passe de 13% à 1 an à 16% à 8 ans, chez les femmes constante à 30% (TT souvent > 80cm). Cette différence n'est pas justifiée par la prévalence de survenue d'un diabète qui augmente de 4% à 1 an à 9% à 8 ans chez les hommes et les femmes
 - Dans la population française définition NCEP ATPIII : chez les hommes de l'ordre de 20%, chez les femmes <10%

Cohorte APROCO-COPILOTE : étude coordonnée par J Capeau et G Chène, responsables scientifiques, C Leport et F Raffi.

Les patients présentant une lipodystrophie ont un profil dysmétabolique équivalent à ceux ayant un syndrome métabolique

| | Metabolic syndrome | | | No metabolic syndrome | | |
|----------------------------|--------------------|-------------|----------------|-----------------------|-----------|----------------|
| | LD + | LD - | <i>P</i> value | LD + | LD - | <i>P</i> value |
| <i>n</i> | 83 | 31 | | 368 | 396 | |
| Total cholesterol (mmol/l) | 5.7 ± 0.2 | 5.5 ± 0.3 | 0.67 | 5.5 ± 2.0 | 5.1 ± 1.0 | 0.002 |
| LDL cholesterol (mmol/l) | 3.0 ± 1.0 | 3.0 ± 1.0 | 0.48 | 3.1 ± 1.0 | 3.0 ± 1.0 | 0.35 |
| HDL cholesterol (mmol/l) | 0.96 ± 0.3 | 1.02 ± 0.28 | 0.33 | 1.1 ± 0.3 | 1.3 ± 0.4 | <0.0001 |
| Triglycerides (mmol/l) | 3.6 ± 2.0 | 2.9 ± 2.0 | 0.09 | 3.2 ± 4.0 | 1.9 ± 2.0 | <0.0001 |
| Glucose (mmol/l) | 5.8 ± 2.0 | 5.7 ± 2.0 | 0.75 | 5.2 ± 1.0 | 4.8 ± 0.7 | <0.0001 |
| Insulin (mIU/l) | 160 ± 179 | 119 ± 67 | 0.22 | 103 ± 167 | 69 ± 95 | 0.002 |
| C-peptide (ng/ml) | 2.7 ± 7 | 2.0 ± 2 | 0.59 | 1.4 ± 2.0 | 1.0 ± 1.0 | 0.003 |
| Insulin resistance (HOMA) | 6.7 ± 9 | 4.2 ± 2 | 0.14 | 3.7 ± 7.4 | 2.2 ± 3.0 | 0.001 |

Le syndrome métabolique du patients VIH

- L'hypertrophie du tissu adipeux viscéral et les troubles métaboliques sont fréquents et, à indice de masse corporelle égal, plus fréquents que dans la population générale. Les patients infectés par le VIH ont un risque cardiovasculaire et de diabète augmenté par rapport à la population générale.
- En cause, un environnement délétère encore aggravé par :
 - Une alimentation mal équilibrée et la prise de sodas très énergétiques.
 - Parfois, une consommation importante d'alcool.
 - Une sédentarité liée à la fatigue entraînée par les médicaments.
 - Le vieillissement de la population.
 - Un tabagisme important (deux fois plus que dans la population générale¹)
 - Les effets propres de certains antirétroviraux (ARV) induisant une dyslipidémie, des troubles de la tolérance glucidique et des lipodystrophies.
- Le syndrome métabolique du patient VIH ? : 3 anomalies parmi les suivantes :
TT > 102 cm H, 88 cm F ou présence d'une lipodystrophie, \nearrow TG, \searrow HDL, \nearrow TA, \nearrow G

Saves M, Clin Infect Dis. 2003;37:292-8.

Prise en charge du syndrome métabolique dans la population générale

- Le principal responsable du syndrome métabolique est la sédentarité.
- Le traitement du syndrome métabolique repose donc, avant tout, sur la reprise d'une activité physique régulière.
- Aucune des modestes anomalies du SM ne justifie la mise en route d'un traitement médicamenteux, mais leur association doit faire redouter la survenue de complications cardiovasculaires et métaboliques majeures avec une morbidité élevée.
- Il est primordial de mettre en place des mesures hygiéno-diététiques et d'adapter la prise en charge thérapeutique des anomalies, même limites.

Les recommandations du Rapport Yéni

Prise en charge des anomalies du métabolisme lipidique (1)

- Il apparaît que l'infection par le VIH d'une part et le traitement ARV d'autre part confèrent au patient un sur-risque cardio-vasculaire en particulier d'infarctus du myocarde
- Anomalies évaluées d'après les recommandations de l'AFSSAPS.
- **1- application des règles hygiéno-diététiques**, avec activité physique régulière, arrêt du tabac, réduction de la consommation de graisses animales, d'alcool ou de produits sucrés.
- **2- IP (ATV ou SQV) ou INNTI (NVP) et INTI (TDF, 3TC ou FTC) moins dyslipidémiant**
- **3- Si persistance de la dyslipidémie, traitement hypolipémiant** : statines (pravastatine ou rosuvastatine), fibrate si hypertriglycéridémie isolée > 4g/l (fénofibrate ou gemfibrosil), huiles de poisson à la dose de 3-4 g/j (si hypertriglycéridémie sévère isolée).

Les recommandations du Rapport Yéni

Prise en charge des anomalies du métabolisme lipidique (2)

- L'efficacité des molécules hypolipémiantes est inférieure à celle obtenue dans la population générale.
- Objectifs :
 - Chez les patients à haut risque CV, moins de 1g/l de LDL.
 - Pour les autres, gradation progressive du niveau de LDL de 0,3 g/l en fonction du niveau de risque.
 - Chez tout patient infecté par le VIH le LDL doit être < 1.9 g/l

Prise en charge des anomalies du métabolisme glucidique

- La glycémie normale à jeun est < 5.6 mmol/l ou 1g/l, le diagnostic de diabète est fait si glycémie >7 mmol/l ou 1.26 g/l
- 1- instauration de règles hygiéno-diététiques.
- 2- modification des molécules antirétrovirales : IP (ATV), INTI (ABC, TDF), INNTI
- En cas de diabète, comme dans la population générale, molécules insulino-sensibilisatrices dans un premier temps (metformine, pioglitazone) puis autres classes thérapeutiques et/ou insuline pour obtenir une HbA1c $< 6.5\%$.

Prise en charge d'une HTA

- Surveillance attentive des chiffres tensionnels si présence d'autres paramètres dysmétaboliques.
- Comme dans la population générale, seuil d'intervention à :
 - 140/90 dans la majorité des cas.
 - 130/80 chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux.
- **Le traitement privilégie les antagonistes du système rénine-angiotensine** (IEC ou antagonistes du récepteur AT1 de l'angiotensine). Chez le patient de race noire inhibiteur calcique et/ou diurétique en première intention.