



# Prise en charge des patients VIH diabétiques de la file active Nadis Somme-Oise : retour sur les pratiques actuelles et analyse des facteurs de risque

Soumaya Sarah Ould Said

## ► To cite this version:

Soumaya Sarah Ould Said. Prise en charge des patients VIH diabétiques de la file active Nadis Somme-Oise : retour sur les pratiques actuelles et analyse des facteurs de risque. Endocrinologie et métabolisme. 2018. dumas-02115680

**HAL Id: dumas-02115680**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02115680>**

Submitted on 21 May 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITE DE PICADIE JULES VERNE

**FACULTE DE MEDECINE**

**2018/2019**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

N°2018 - 188

Spécialité : Endocrinologie-Diabète-Maladies Métaboliques

**PRISE EN CHARGE DES PATIENTS VIH DIABETIQUES DE LA FILE  
ACTIVE NADIS SOMME-OISE : RETOUR SUR LES PRATIQUES  
ACTUELLES ET ANALYSE DES FACTEURS DE RISQUE**

Présentée et soutenue publiquement le 7 décembre 2018

**Par OULD SAID Soumaya Sarah**

**JURY**

**Président de jury :**

**Monsieur le Professeur Jean-Daniel LALAU**

**Membres de jury :**

**Madame le Professeur Rachel DESAILLOUD**

**Monsieur le Docteur Jean-Philippe LANOIX**

**Directeurs de Thèse :**

**Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMIT**

**Madame le Docteur Salha FENDRI**

***Monsieur le Professeur Jean-Daniel LALAU***

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Nutrition)

Chef du Service Endocrinologie, maladies métaboliques et nutrition

Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie"

(D.R.I.M.E)

Merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Votre bienveillance et votre disponibilité m'auront marquée durant ces années d'internat. Recevez ici l'expression de mon profond respect.

***Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMIT***

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Maladies infectieuses et tropicales)

Responsable du service des maladies infectieuses et tropicales

Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie"

(D.R.I.M.E)

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ce travail. Merci de m'avoir encadrée tout au long de ce travail de thèse, de m'avoir fait découvrir avec beaucoup de patience l'infection au VIH. Je vous remercie pour votre gentillesse et votre disponibilité permanente.

***Madame le Professeur Rachel DESAILLOUD***

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
(Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques)

Vous me faites l'honneur d'accepter de faire partie de mon jury de thèse et de juger mon travail. Je vous remercie pour votre direction pour mon mémoire de DES, pour les enseignements que vous nous avez prodigués durant ces années d'internat et de nous donner soif de toujours plus de savoir. Recevez ici l'expression de mon respect et de ma gratitude.

***Monsieur le Docteur Jean-Philippe LANOIX***

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier  
Maladies infectieuses et tropicales

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger ce travail. Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail et du temps que vous m'avez accordé pour en discuter. Veuillez trouver ici l'expression de mon respect et de mes sincères remerciements.

***Madame le Docteur Salha FENDRI***

Praticien Hospitalier

(Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques)

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ce travail. Je vous remercie pour l'encadrement que vous m'avez apporté pour la réalisation de cette thèse, pour votre disponibilité et vos encouragements. Je vous remercie aussi pour ce que vous m'avez appris durant ces années d'internat, toujours dans une bonne humeur de travail.

A mes parents, pour tout ce que vous avez fait pour nous. A mama, merci pour tout ce que tu as fait pour qu'on en arrive là, de m'écouter évacuer mon stress et de m'avoir toujours poussée à avoir de l'ambition. A ebi, merci pour ce goût du dépassement de soi que tu m'as transmis, merci pour ton aide et ton implication dans ces longues études.

A mon fils, Sûleyman, l'une des plus belles choses qui me soit arrivée... Tu es notre rayon de soleil, ton père et moi sommes si fiers de toi.

A mes sœurs Imane, Maryam et Asma et mon petit frère préféré (le seul en fait haha) Youcef, que je remercie pour tous ces souvenirs que nous avons ensemble et que nous continuons de créer. Merci d'être des tantes et oncle formidables pour Sûleyman.

A ma grand-mère en Algérie, mano j'aurais aimé que tu puisses être présente. Tout ce temps où tu nous racontes ton histoire, notre histoire, me rappelle d'où l'on vient et m'a permis de me construire.

A la mémoire de mes grands-parents décédés : Djeddo, Baba sido Mani Baya, vous n'êtes plus là mais vous laissez une place privilégiée dans nos cœurs.

A ma famille d'Algérie, mes tantes et oncles, mes cousines et mes cousins, je garde de merveilleux souvenirs de tous ces étés en Algérie, et j'espère continuer à vous voir aussi souvent.

A mes beaux-parents, mes beaux-frères Samir Mehdi Ilyes, ma belle-sœur Sarah et ma belle-famille au Maroc et en France, merci pour votre gentillesse et accueil.

A mes amies : Iman, Lara, merci pour votre amitié, votre soutien permanent et votre présence malgré la distance. A Kenza et Samira, nous avons fait nos études de médecine ensemble, partagé les sous colles toujours dans la bonne humeur et maintenant nous voilà toutes les 3 en endocrinologie, merci pour ces années. A Meryam, Meriem, Tinhinan, Fouzia, Sarah et celles que j'ai pu oublier, merci pour tous ces moments qui ont été une bouffée d'oxygène durant ces études.

A Fouzia, merci pour ta présence, ton humour, tes conseils durant ces années. On se comprend si bien que oui on peut dire qu'on est les mêmes !

A Aline, merci pour ton sourire, ta constante bonne humeur et ta gentillesse hors pair !

A Hélène, merci pour ce semestre en néphrologie à tes côtés, on aura bien rigolé, merci pour ta sympathie.

A Nesrine, même collègue même lycée, même fac et il aura fallu attendre l'internat pour apprendre à se connaître réellement, et c'est un réel plaisir !

A notre super nounou Asmae, tu nous auras été d'une grande aide durant cette deuxième partie d'internat avec Sûleyman. Merci pour ta gentillesse, ta douceur avec notre fils et ta grande disponibilité.

A Ghizlane, pour ta grande sympathie, tes conseils et merci à tes enfants Inès et Zyad d'être de merveilleux compagnons de jeu pour Sûleyman.

A Amina, ma co-interne de promo. Nos débuts ne furent en effet pas des plus prometteurs, mais je garde un très bon souvenir de l'internat à tes côtés, les soirées/nuits à papoter aux G4 JNDES RNI... Merci pour ton attitude si détendue qui m'aide à relativiser, de m'avoir écoutée sur ton divan pendant ton semestre en HDJ!

A Nacera, merci pour ta gentillesse et ton humour, j'apprécie nos discussions philosophiques et cela me manquera. Merci à vous deux pour ces fous rires, d'avoir été là durant ces années d'internat et j'espère après !

A mes co-internes : Imane, Thomas, Noémie, Sébastien, Marvin et Elsa, merci pour ces moments sympathiques que l'on passe.

A mes co-internes d'autres spécialités que j'ai rencontrés durant l'internat : Sana pour la bonne humeur que tu as apportée lors de notre semestre en pédiatrie, Aurélie j'ai vraiment aimé passer ce semestre en HDJ à deux, Clémence, Audrey merci pour votre gentillesse et sympathie

A mes anciens co-internes maintenant chefs : Ornella je ne te remercierai jamais assez pour ton aide précieuse pour le mémoire et la thèse, merci pour ta sympathie ton attitude toujours zen qui rassure beaucoup, Marine pour ta sympathie et ton sens de l'humour qui m'aura bien fait rire durant ces années d'internat, Franklin ou celui qui dégaine son téléphone (appareil photo) plus vite que son ombre, Angie pour ta gentillesse, Julie pour ta bonne humeur et ton sourire et Sarah pour ta sympathie.

A mes chefs, Hélène, Agnès et Marie : merci de tout ce que vous m'aurez appris durant ces années d'internat, pour votre disponibilité, votre écoute et sympathie.

A l'équipe paramédicale du service d'endocrinologie du CHU, merci pour ces trois semestres réalisés à vos côtés.

A mes chefs en Néphrologie, Cardiologie à Corbie et à Saint Quentin, merci de m'avoir accueillie dans vos services et de m'avoir énormément appris.

A Madame Bony, merci de m'avoir fait découvrir le monde de l'endocrinologie pédiatrique.

Et enfin, à mon mari Younes, je te remercie pour ton soutien quotidien indéfectible, pour ton aide pour la thèse et le mémoire.

Tu es l'épaule sur laquelle je m'appuie et tu es un papa en or. Merci pour tout ce que tu apportes dans ma vie et celle de notre famille.



## Résumé

**Introduction :** L'infection VIH est une infection virale chronique évoluant sur plusieurs années. Il a été constaté que le diabète de type 2 était plus souvent présent chez les patients infectés du VIH. Les mécanismes sont multiples : une action directe des antirétroviraux et l'infection du VIH en elle-même de par l'inflammation chronique qu'elle induit. L'objectif de notre étude est de déterminer, chez les patients atteints de VIH et ayant développé un diabète de type 2 dans la file active NADIS de la Somme et de l'Oise, le délai de prise en charge du diabète afin d'améliorer les pratiques quotidiennes. Nous avons ensuite regardé la stratégie de prise en charge initiale de ce diabète, et nous avons analysé les facteurs qui pouvaient prédisposer à la survenue plus rapide de diabète.

**Patients et Méthodes :** Il s'agit d'une étude multicentrique observationnelle et rétrospective. Les données ont été recueillies à partir de la base de données NADIS via les dossiers informatisés.

**Résultats :** Le délai moyen de prise en charge du diabète est de  $34,35 \pm 51$  mois. 68,75% des patients diabétiques étaient traités par biguanides et dans la moitié des cas les IP étaient arrêtés. Le délai de survenue du diabète était significativement plus long sous IP cependant ces patients avaient un nadir de CD4 significativement plus bas. Ainsi les IP ne sont pas les seuls traitements pourvoyeurs de diabète. Au plus l'infection du VIH était ancienne, au plus le délai de survenue du diabète était long et ce de manière significative. Cependant il faut tenir compte du fait que la stratégie thérapeutique des antirétroviraux a évolué. Les patients qui, au cours de leur suivi, ont développé un syndrome métabolique avaient un nadir de CD4 plus élevé que ceux qui n'en ont pas développé. Ainsi, il semble que la restauration immunitaire, si celle-ci était nécessaire ou le fait d'empêcher le déficit immunitaire grâce aux antirétroviraux pourrait favoriser le développement d'un syndrome métabolique et d'un diabète.

**Conclusion :** Le diabète de type 2 est une comorbidité fréquemment associée à l'infection du VIH. La prise en charge de celle-ci paraît essentielle au vu des complications qu'elle pourrait induire. Il faut donc une sensibilisation plus forte des infectiologues dans son dépistage. S'il faut se méfier des antirétroviraux pourvoyeurs de diabète, il faut aussi rester vigilant quant à la restauration immunitaire qu'elle induit et qui peut aussi favoriser l'apparition du diabète.

**Mots clés :** VIH, Diabète de type 2, antirétroviraux, inhibiteurs de protéase, restauration immunitaire, nadir CD4, syndrome métabolique

## Table des matières

|                                                                          |           |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Résumé.....</b>                                                       | <b>12</b> |
| <b>Table des matières.....</b>                                           | <b>13</b> |
| <b>Glossaire et abréviations .....</b>                                   | <b>14</b> |
| <b>1. Introduction.....</b>                                              | <b>16</b> |
| 1.1. Généralités sur le VIH .....                                        | 16        |
| 1.2. Généralités sur le diabète de type 2 .....                          | 18        |
| a. Epidémiologie.....                                                    | 18        |
| b. Physiopathologie .....                                                | 19        |
| 1.3. Lien entre VIH et diabète .....                                     | 19        |
| a. Thérapie antirétrovirale combinée.....                                | 20        |
| b. Infection par le VIH.....                                             | 20        |
| 1.4. Prise en charge du diabète et VIH .....                             | 21        |
| 1.5. Objectifs de l'étude.....                                           | 21        |
| a. Paramètre principal étudié .....                                      | 21        |
| b. Paramètres secondaires étudiés .....                                  | 21        |
| <b>2. Patients et Méthodes.....</b>                                      | <b>23</b> |
| 2.1. Population de l'étude .....                                         | 23        |
| 2.2. Logiciel de l'étude et réseau du suivi VIH .....                    | 23        |
| 2.3. Considérations éthiques.....                                        | 24        |
| 2.4. Analyses statistiques.....                                          | 25        |
| <b>3. Résultats.....</b>                                                 | <b>26</b> |
| 3.1. Paramètre principal étudié .....                                    | 28        |
| 3.2. Paramètres secondaires étudiés .....                                | 28        |
| a. Stratégie initiale de prise en charge du diabète .....                | 28        |
| b. Délai de survenue du diabète avec et sans IP .....                    | 29        |
| c. Délai de survenue du diabète en fonction de l'ancienneté du VIH ..... | 29        |
| d. Syndrome métabolique et VIH .....                                     | 30        |
| <b>4. Discussion .....</b>                                               | <b>32</b> |
| 4.1. Epidémiologie.....                                                  | 32        |
| 4.2. Paramètre principal étudié.....                                     | 33        |
| 4.3. Paramètres secondaires étudiés .....                                | 33        |
| a. Stratégie initiale de prise en charge du diabète .....                | 33        |
| b. Syndrome métabolique et VIH .....                                     | 34        |
| c. Délai de survenue du diabète avec et sans IP .....                    | 35        |
| d. Délai de survenue du diabète en fonction de l'ancienneté du VIH ..... | 35        |
| 4.4. Forces et limites de notre étude .....                              | 36        |
| 4.5. Perspectives .....                                                  | 36        |
| <b>5. Conclusion .....</b>                                               | <b>37</b> |
| <b>Bibliographie .....</b>                                               | <b>38</b> |

## **Glossaire et abréviations**

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ARN : Acide ribonucléique

bpu : viral protein u

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CISIH : Centre de l'Information et de Soins de l'Immunodéficience Humaine

COREVIH : Coordination Régionale de lutte contre le VIH

DGOS : Direction générale de l'offre de soins

DOM : Département d'Outre-Mer

DRCI : Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation

GAJ : Glycémie A Jeun

Gp : Glycoprotéine

INI : Inhibiteurs de l'intégrase

INNTI : Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse

INTI : Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse

IP : Inhibiteurs de Protéase

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PVVIH : Patients vivants avec le VIH

rev : régulateur

SIDA : Syndrome d'ImmunoDéficience Acquise

SD métabolique : Syndrome métabolique

tat : transactivateur

TNF : Facteur de Nécrose Tumorale

Vif : Viral infectivity factor

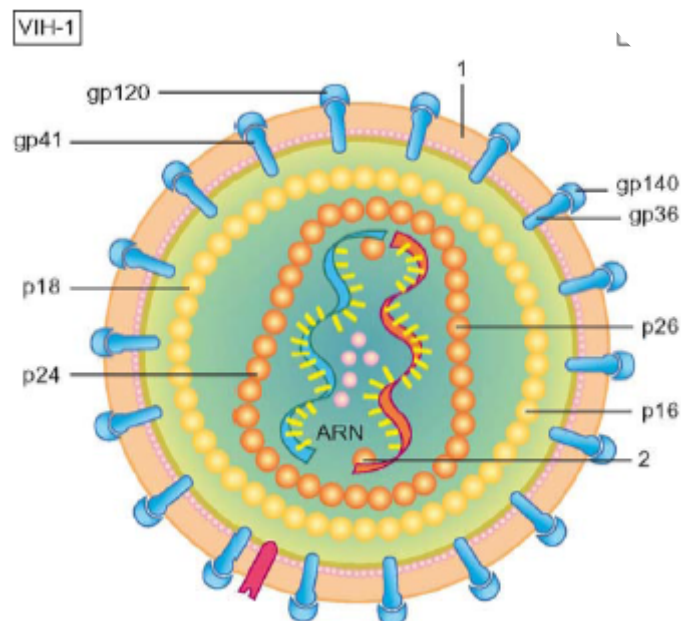
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine



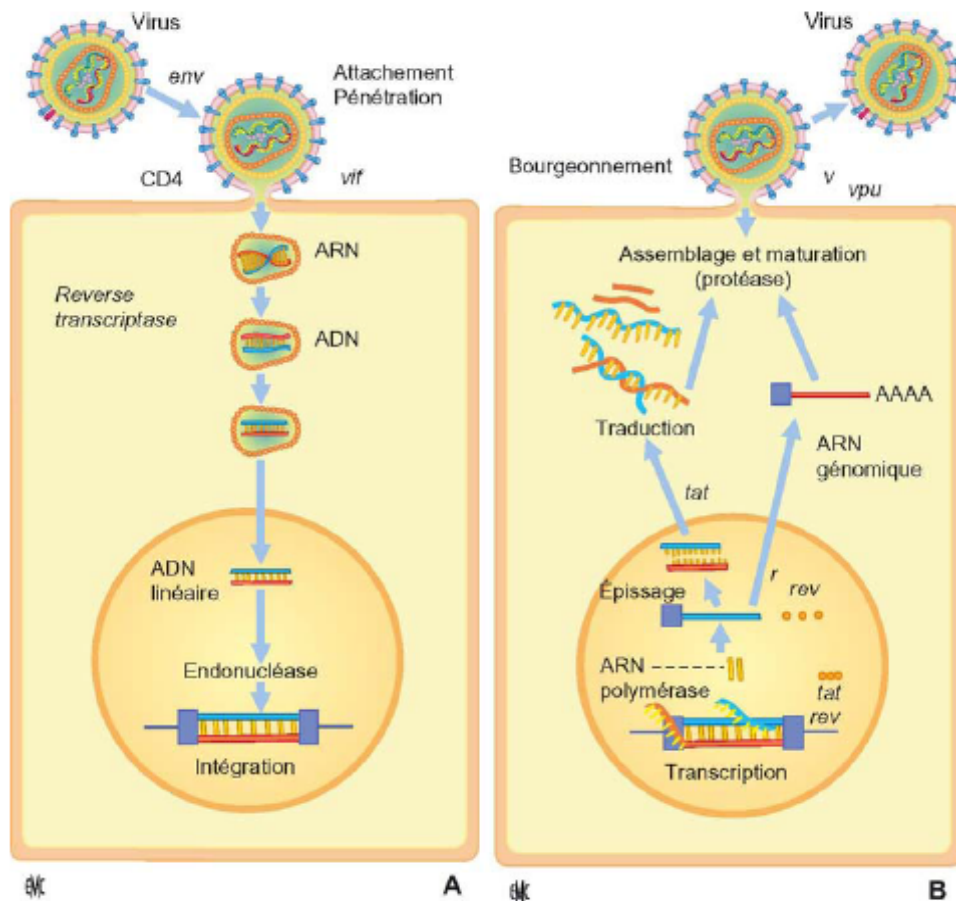
# 1. Introduction

## 1.1. Généralités sur le VIH

Le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) est un rétrovirus de la famille des lentivirus. Il existe une grande variabilité génomique : types VIH-1 (les plus répandus), et VIH-2 (essentiellement en Afrique de l'Ouest) <sup>1</sup> (figure 1). Le cycle de réplication se fait en deux étapes : la première étant la reconnaissance spécifique de la protéine d'enveloppe virale gp120 par le récepteur primaire CD4 de la cellule hôte, la pénétration du virus et se termine par l'attachement de l'acide désoxyribonucléique (ADN) proviral dans le génome cellulaire. La 2<sup>ème</sup> étape consiste en la transcription de l'ADN proviral et s'achève par la sortie de nouveaux virions par bourgeonnement à la surface de cellule (figure 2) <sup>2</sup>.



*Figure 1 - Structure des virus de l'immunodéficience humaine (VIH), ARN : acide ribonucléique ; gp : glycoprotéine. 1. Double couche lipidique ; 2. Transcriptase inverse. Charpentier et al 2012 <sup>2</sup>*



**Figure 2 - Cycle de répllication des VIH.**

*Vif : viral infectivity factor, vpu : viral protein u, tat : transactivateur, rev : régulateur*  
*Charpentier et al 2012*<sup>2</sup>

Il s'agit d'une infection virale chronique évoluant sur plusieurs années. Dès la primo-infection, il existe une répllication active du virus avec diffusion dans l'organisme et un établissement rapide de réservoirs viraux (ganglions, tissus lymphoïdes, etc..). Cela induit des réponses immunes spécifiques humorales et cellulaires entraînant dans un premier temps une réduction et un contrôle de la production virale. Dans un second temps, on observe une destruction progressive du système immunitaire, directement par infection des lymphocytes T CD4 dont le nombre va diminuer progressivement et indirectement du fait d'une activation immunitaire contribuant à leur perte et étant responsable d'une inflammation délétère pour l'organisme. Ceci a pour conséquence le syndrome d'immunodéficience acquise ou SIDA, défini par la survenue d'affections opportunistes liées à une immunodépression cellulaire avancée (taux de CD4  $<200/\text{mm}^3$ ). La durée médiane de progression entre les phases primo-infection et SIDA est de dix ans<sup>3</sup>. Le taux le plus bas des CD4 est communément appelé le nadir des CD4.

En fin d'année 2017, l'OMS recensait 36.9 millions de personnes infectées par le VIH dans le monde. En France, le nombre de patients vivant avec le VIH (PVVIH) a augmenté régulièrement depuis le début de l'épidémie, en raison du nombre annuel de nouvelles contaminations par le VIH toujours supérieur à celui du nombre de personnes séropositives qui décèdent chaque année. Il a été estimé à 153 400 en fin d'année 2013 <sup>4</sup>.

Durant les deux dernières décennies, la prise en charge des patients VIH a connu de nombreuses améliorations, notamment avec l'utilisation de la thérapie antirétrovirale combinée. La stratégie thérapeutique a évolué. En effet, si avant les médecins infectiologues instaurent un traitement antirétroviral devant un taux de CD4 très abaissé, actuellement il est recommandé de proposer systématiquement un traitement antirétroviral quel que soit le nombre de lymphocytes CD4, y compris s'il est  $>500/\text{mm}^3$  <sup>5</sup>. Donc les patients suivis pour infection au VIH correspondent à des typologies différentes :

- Sujets récemment pris en charge : soit à un stade précoce, sans déficit immunitaire marqué, soit anciennement infectés méconnus avec un stade avancé d'immunodépression.
- Sujets suivis depuis de nombreuses années, donc plus âgés que les précédents, et
  - Soit pris en charge tardivement, donc avec un nadir de CD4 bas, de longues années d'exposition aux antirétroviraux, dont les antiprotéases ;
  - Soit pris en charge précocement, et le plus souvent traités par inhibiteurs non nucléosidiques associés aux inhibiteurs nucléosidiques.

Ainsi, l'espérance de vie des patients atteints du VIH a augmenté. En effet durant les deux dernières décennies, le taux de mortalité lié à une infection par VIH a baissé de 85 % aux Etats-Unis <sup>6,7</sup>. Cette augmentation de l'espérance de vie expose dès lors les patients aux pathologies et aux traditionnels facteurs de risque cardio-vasculaires au même titre que la population générale <sup>5</sup>.

## **1.2. Généralités sur le diabète de type 2**

### **a. Epidémiologie**

En 2017, la fédération internationale du diabète estime que 425 millions de personnes dans le monde sont atteintes de diabète, dont 90 % de diabète de type 2, soit 382 millions de personnes <sup>8</sup>. En France, en 2015, 3.7 millions de personnes étaient recensées diabétiques soit 5.4% de la population <sup>9</sup>. 90% d'entre eux ont un diabète de type 2. L'incidence du diabète ne

fait qu'accroître. Une étude réalisée par une équipe américaine a fait une estimation d'augmentation de la prévalence du diabète de type 2 aux Etats-Unis de 25 à 28% pour 2050 <sup>10</sup>.

#### b. Physiopathologie

Le diabète de type 2 est la résultante d'une insulino-résistance associée à une insulino-pénie. L'insulino-résistance est définie comme la diminution de l'action de l'insuline sur les tissus-cibles, muscles, foie et tissu adipeux.

La diminution de l'action de l'insuline sur ses tissus cibles n'est pas responsable d'un diabète si elle est isolée, sans déficit de l'insulino-sécrétion <sup>11</sup>. Tel est le cas de la majorité des sujets obèses.

En revanche, l'insulino-résistance est le révélateur du diabète ou de l'hyperglycémie dans la forme commune de diabète de type 2. Deux de ces situations sont physiologiques : la grossesse (diabète gestationnel révélé par l'insulino-résistance du deuxième trimestre de la grossesse) et le vieillissement. Le vieillissement favorise le développement d'un diabète de type 2 du fait d'une diminution de la masse musculaire, qui est responsable d'une augmentation des besoins en insuline. La prévalence du diabète s'élève ainsi avec l'âge <sup>12</sup> et le vieillissement de la population occidentale, lié à l'amélioration des conditions d'hygiène et de niveau de vie, contribue à l'explosion observée de la maladie.

### 1.3. Lien entre VIH et diabète

Il a été constaté que les patients atteints du VIH sont plus sujets à développer un diabète par rapport au reste de la population <sup>13,14</sup>. Une étude américaine décrivait qu'entre 1994 et 2004, le taux d'hospitalisation pour diabète de type 2 parmi les patients atteints du VIH avait augmenté de 2.2 fois <sup>15</sup>.

On observe, par ailleurs, une augmentation des événements cardiovasculaires et de la mortalité de cause cardiovasculaire chez ces patients. En effet chez les patients atteints du VIH, la présence d'un diabète de type 2 est associé à un taux 2,4 fois plus élevé d'infarctus myocardique et d'atteinte coronarienne <sup>16,17</sup>.

Les mécanismes sous-jacents à l'augmentation du diabète de type 2 chez les patients atteints du VIH sont multiples.

#### a. Thérapie antirétrovirale combinée

La thérapie antirétrovirale combinée est basée sur l'emploi de différentes classes thérapeutiques à savoir : les inhibiteurs des protéases (IP), inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) , inhibiteurs de l'intégrase (INI), inhibiteurs de la fusion (IF), antagonistes du CCR5 (antiCCR5)<sup>5</sup>. Cette thérapie antirétrovirale combinée altère de manière significative l'histoire naturelle des conséquences de l'infection au VIH. En effet, elle a permis une nette amélioration de l'espérance de vie des patients, mais au prix de complications métaboliques comprenant l'insulinorésistance, une intolérance glucidique, un diabète de type 2, une dyslipidémie et des lipodystrophies<sup>18</sup>. Deux classes d'antirétroviraux sont principalement incriminées : les inhibiteurs des protéases et les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse<sup>19</sup>. Les inhibiteurs des protéases induiraient un diabète par effet direct en inhibant la protéine GLUT-4 et par effet indirect en induisant une hyperlipémie et une lipodystrophie<sup>20</sup>. La protéine GLUT-4 est un transporteur du glucose exprimé essentiellement dans les tissus insulino-dépendants comme les tissus adipeux et les muscles squelettiques. Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, quant à eux, induiraient un diabète via une toxicité mitochondriale<sup>21</sup> et indirectement par relargage d'adipocytokines<sup>20</sup>. Par ailleurs, de manière indirecte la thérapie antirétrovirale pourrait conduire à l'apparition d'un diabète. En effet, la restauration immunitaire entraînée, favoriserait la prise de poids, la survenue d'un syndrome métabolique et donc d'un diabète<sup>22</sup>.

#### b. Infection par le VIH

L'infection par le VIH elle-même pourrait potentialiser les troubles du métabolisme glucidique par le biais d'une inflammation chronique.

En effet, de récentes données suggèrent que l'infection par le VIH jouerait un rôle majeur dans l'activation de la réponse immunitaire et des cytokines ce qui pourrait engendrer un syndrome métabolique et un diabète<sup>23,24</sup>. En 2010, Brown et al.<sup>25</sup>, dans une étude cas-témoins, démontrent que des cytokines, comme le facteur de nécrose tumorale (TNF  $\alpha$ ), sont exprimées de manière importante chez les patients atteints du VIH et sont indépendamment associées au développement d'un diabète.

#### **1.4. Prise en charge du diabète et VIH**

A ce jour, les recommandations de prise en charge du diabète chez le patient atteint du VIH s'apparentent à celles du diabète de type 2. De manière plus spécifique, il convient de remplacer les antirétroviraux jugés responsables du diabète par des antirétroviraux réputés présenter un moindre impact métabolique, instaurer les règles hygiéno-diététiques et prescrire des antidiabétiques oraux en cas d'inefficacité du changement de traitement antirétroviral. La thérapeutique de 1<sup>ère</sup> ligne, en l'absence d'insuffisance rénale, est la METFORMINE®<sup>26</sup>. Cependant, il est à noter qu'aucune modification thérapeutique spécifique n'a fait preuve d'une efficacité à large échelle. La collaboration ancienne entre le service d'infectiologie et celui d'endocrinologie et diabétologie au CHU Amiens Picardie a été à l'origine de cette étude sur la qualité de prise en charge du diabète chez les patients suivis pour infection par le VIH.

#### **1.5. Objectifs de l'étude**

##### **a. Paramètre principal étudié**

L'objectif principal de notre étude est de déterminer le délai de prise en charge du diabète de type 2 chez les patients atteints de VIH dans la file active NADIS (Somme-Oise) afin d'améliorer les pratiques quotidiennes.

##### **b. Paramètres secondaires étudiés**

Les objectifs secondaires de notre étude sont de déterminer :

- La stratégie thérapeutique initiale du diabète mise en place dans la file active de patients et sa conformité par rapport aux recommandations actuelles
- La conduite tenue par les infectiologues quant à la prescription des inhibiteurs des protéases (IP) (les plus reconnus dans le développement du diabète de type 2<sup>27</sup> lors de la découverte d'un diabète)
- Le délai de survenue du diabète sous IP versus sans IP

- Le nombre de patients ayant développé un syndrome métabolique (SD métabolique) au cours du suivi, traités par des inhibiteurs de protéases ou non
- L'existence ou non d'une différence dans la sévérité de l'infection du VIH chez les patients ayant développé un syndrome métabolique ou non
- Le délai de survenue du diabète en fonction de l'ancienneté du VIH

## **2. Patients et Méthodes**

### **2.1. Population de l'étude**

Les patients inclus étaient ceux actuellement suivis dans les services d'infectiologie. Le suivi biologique est censé comprendre tous les 3 à 6 mois la mesure de la glycémie à jeun et le bilan lipidique une fois par an. Les critères d'inclusion étaient : les patients suivis dans les services d'infectiologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d'Amiens, âgés de plus de 18 ans, ayant eu une primo infection VIH et ayant développé un diabète de type 2 secondairement à l'infection du VIH, dans la Somme (Amiens et Abbeville) et l'Oise (Creil, Beauvais et Compiègne).

Afin de définir les patients diabétiques, nous avons utilisé les critères de l'HAS à savoir : deux glycémies à jeun  $>7$  mmol/L ou une glycémie  $\geq 11.1$  mmol/L avec des symptômes cliniques évoquant un diabète sucré (polyurie, polydipsie, amaigrissement) <sup>28</sup>. Nous avons exclu les patients diabétiques de type 1, ceux ayant développé un diabète antérieurement à l'infection du VIH, et ceux présentant une intolérance au glucose. Au total, 1197 patients étaient atteints d'une infection au VIH, parmi eux 97 patients avaient au moins une glycémie à jeun  $>7$  mmol/L ou un antécédent de diabète. Parmi les patients exclus, 1 patient était décédé, 5 patients présentaient un diabète de type 1, 16 patients avaient un diabète préexistant à l'infection VIH, 10 présentaient une seule glycémie à jeun  $>7$  mmol/L, 1 patient ne présentait aucune donnée biologique disponible. Au total, 64 patients ont pu être inclus dans notre étude.

### **2.2. Logiciel de l'étude et réseau du suivi VIH**

Les patients atteints du VIH en Picardie sont suivis dans le cadre de la Coordination régionale de lutte contre le VIH (COREVIH). Il s'agit d'une coordination de tous les acteurs de la lutte contre le SIDA, qui assurent collectivement la prise en charge des personnes séropositives et la lutte contre l'infection au VIH en général. Cette coordination remplace le Centre de l'Information et de Soins de l'Immunodéficience Humaine (C.I.S.I.H.). Concernant la prise en charge des patients, un dossier informatisé NADIS concentre toutes les données pour les patients. Les techniciennes d'études cliniques de la COREVIH ont accès à l'ensemble des données de NADIS pour réaliser des études épidémiologiques et renseigner le rapport annuel transmis à la direction générale de l'offre de soin (DGOS). Les données recueillies pour l'étude étaient : l'âge, le sexe, l'année de début du suivi du VIH, l'année de découverte du diabète, l'année de prise en charge du diabète, le traitement mis en place pour le diabète, la mise sous

inhibiteurs de protéase ou non, la durée d'exposition aux IP avant diabète, le nadir des CD4 et les critères du syndrome métabolique à la découverte du VIH et du diabète afin de classer les patients porteurs d'un syndrome métabolique ou non selon les critères définis en 2009 par la Fédération internationale de diabète <sup>29</sup> :

- une obésité abdominale correspondant à un tour de taille supérieur ou égal à 94 cm chez l'homme et 80 cm chez la femme
- une triglycémie supérieure ou égale à 1,50 g/L (ou 1,7mmol/L) et/ou la prise d'un traitement hypolipémiant spécifique
- un taux de HDL-cholestérol inférieur ou égal à 0,40g/l (1,03 mmol/L) chez l'homme et 0,50 g/L (1,29 mmol/L) chez la femme et/ou la prise d'un traitement hypolipémiant spécifique
- une HTA, définie par une pression artérielle supérieure ou égale à 130/85 mmHg et/ou la prise d'un traitement antihypertenseur
- une glycémie à jeun élevée, supérieure ou égale à 1 g/L (5,6 mmol/L) ou traitement antidiabétique

Les patients étaient définis comme porteurs d'un syndrome métabolique s'ils présentaient 3 critères sur les 5. Au moment de la découverte du diabète, on définissait le patient comme porteur d'un syndrome métabolique si 2 sur les 4 autres critères que la glycémie étaient présents. Nous n'avons pu analyser uniquement les dossiers des patients dont au moins 3 à 5 critères du syndrome métabolique étaient renseignés.

Le délai de prise en charge du diabète a été calculé par la différence entre la réelle date de diagnostic du diabète selon les critères HAS et la date de prise en charge par le service.

Nous avons choisi le nadir des CD4 afin de définir la sévérité de l'infection du VIH. En effet le nombre de CD4 est un marqueur clé dans la progression de l'infection VIH<sup>9</sup>.

Par ailleurs, en analysant le délai de survenue de diabète sous IP versus sans IP, nous avons regardé l'âge de ces deux groupes ainsi que le nadir de CD4.

### **2.3. Considérations éthiques**

Notre étude a été soumise à la direction de recherche clinique et d'innovation (DRCI) du CHU d'Amiens. Les patients suivis dans les services utilisant le dossier informatisé NADIS signent un accord pour l'utilisation de leurs données pour des travaux de recherche. Les données ont été enregistrées de manière anonyme.

## **2.4. Analyses statistiques**

Les statistiques descriptives ont été appliquées pour toutes les variables d'intérêt.

Afin de déterminer s'il y avait une différence significative dans le délai de survenue du diabète des patients sous inhibiteurs protéase versus sans inhibiteurs protéase, un test de Mann et Whitney, test non paramétrique pour échantillons non appariés, a été utilisé au vu du faible effectif. Le même test a été utilisé pour regarder si les âges et nadir de CD4 étaient significativement différents dans les groupes patients sous IP et sans IP, et une analyse multivariée a été réalisée.

Le test de Mann et Whitney a aussi été réalisé pour rechercher une différence significative du nadir de CD4 chez les patients qui ont développé un syndrome métabolique.

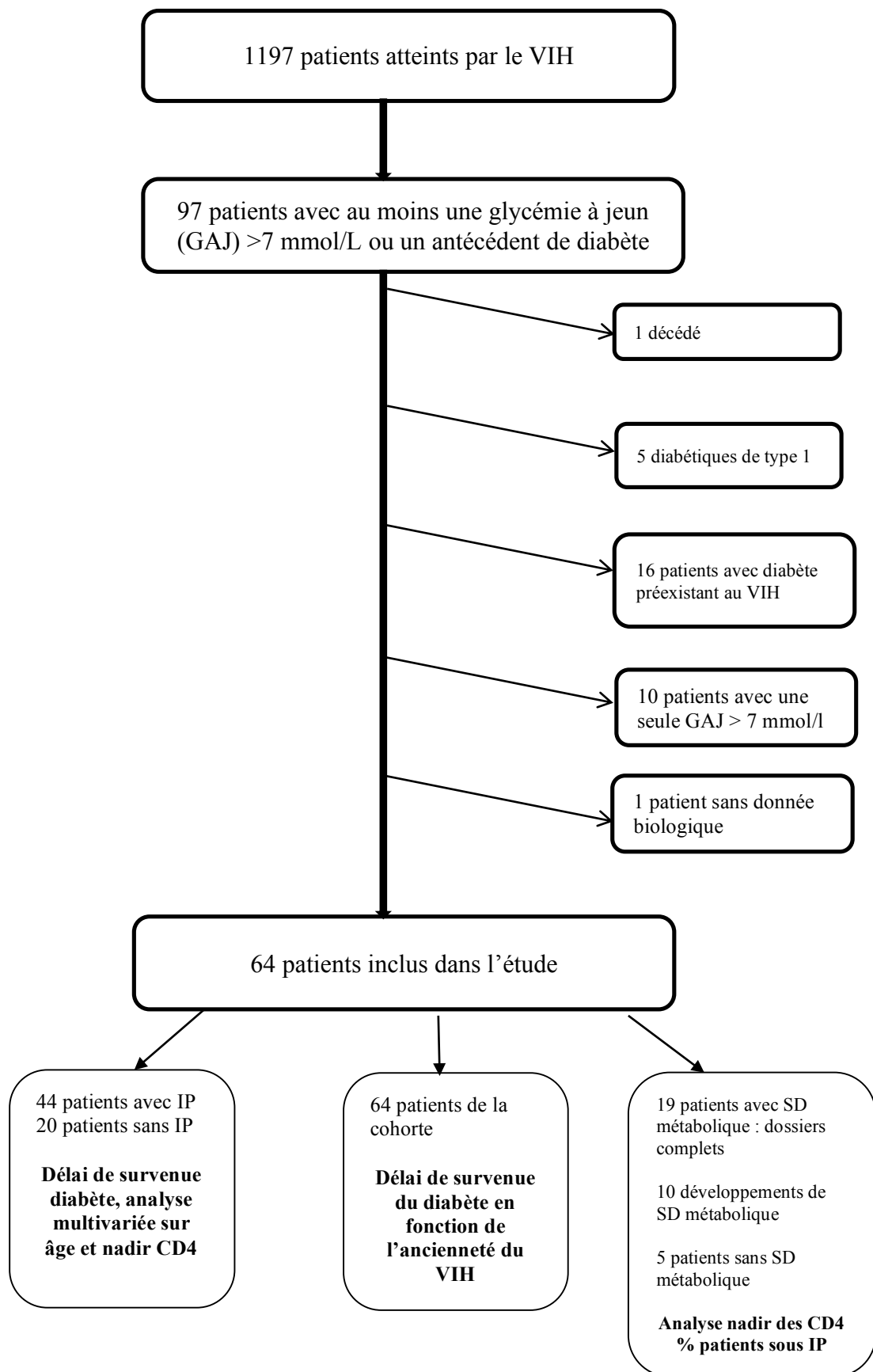
Enfin, nous avons réalisé un modèle de régression linéaire afin de déterminer le délai de survenue du diabète en fonction de l'ancienneté du VIH et nous avons recherché une corrélation entre ancienneté de l'infection du VIH et l'âge afin d'éviter le biais de l'âge.

### 3. Résultats

Au total, dans la population de notre étude, 64 patients sur 1197 ont développé un diabète de type 2 au cours de leur suivi soit 5.3% de la population VIH de notre file active (figure 3). Le sex ratio homme/femme était de 1.9 chez les patients atteints du VIH ayant développé un diabète tandis qu'il était de 1.4 chez les patients atteints du VIH non diabétiques. L'âge moyen était de 56.5 ans chez les patients diabétiques VIH et de 48.7 ans chez les VIH. (Tableau 1)

*Tableau 1 : Critères démographiques de la population*

| Paramètres         | PPVIH       | PPVIH<br>diabétiques de type 2 |
|--------------------|-------------|--------------------------------|
| Nombre de patients | 1197        | 64                             |
| Age moyen - ans    | 48.7 ± 12,4 | 56.5 ± 9.3                     |
| Sexe ratio - H/F   | 1.4         | 1.9                            |



*Figure 3 - Diagramme de flux*

### 3.1. Paramètre principal étudié

Dans la population de notre étude, 48 patients sont diagnostiqués diabétiques de type 2 soit 75%, tandis que 16 sont méconnus diabétiques à ce jour soit 16%. Sur les 75% diagnostiqués, le délai moyen de prise en charge est de  $34.35 \pm 51$  mois.

### 3.2. Paramètres secondaires étudiés

#### a. Stratégie initiale de prise en charge du diabète

Nous nous sommes intéressés à la stratégie initiale de prise en charge au moment de la découverte du diabète. Dans la majorité des cas (68.75 %), le traitement initial qui a été mis en place est un antidiabétique oral de la classe des biguanides (METFORMINE®, GLUCOPHAGE® ou STAGID®). Le tableau 2 décrit les différentes stratégies initiales de prise en charge lors de la découverte du diabète.

*Tableau 2 : Stratégie initiale de prise en charge du diabète de type 2 chez les patients infectés VIH dans la file active NADIS Somme-Oise*

| <b>Stratégie initiale</b>                                 | <b>nb - %</b> |
|-----------------------------------------------------------|---------------|
| <b>Biguanides monothérapie</b>                            | 33 - 68,75    |
| <b>Règles hygiéno-diététiques</b>                         | 6 - 12,50     |
| <b>Bithérapie biguanides + autre classe thérapeutique</b> | 5 - 10,40     |
| <b>Monothérapie d'emblée (sauf biguanides)</b>            | 3 - 6,25      |
| <b>Insulinothérapie d'emblée</b>                          | 1 - 2,10      |

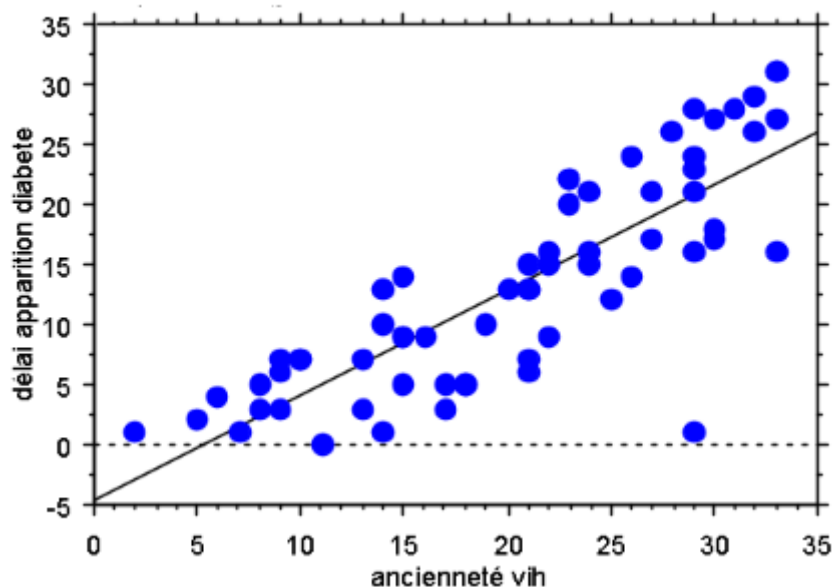
Sur les 48 patients diagnostiqués, 32 patients avaient eu un IP. A la découverte du diabète : les IP ont été arrêtés pour 16 patients soit 50% d'entre eux.

b. Délai de survenue du diabète avec et sans IP

Dans notre file active de 64 patients, 44 patients ont reçu des inhibiteurs de protéase. Le délai moyen de survenue du diabète chez les patients ayant eu des inhibiteurs de protéase est de  $16 \pm 8$  mois, tandis que chez les patients n'ayant pas eu d'inhibiteurs de protéase celui-ci est de  $9 \pm 10$  mois avec  $p=0.024$ , soit un délai de survenue significativement plus long chez les patients sous inhibiteurs de protéase versus les patients sans. Chez les patients sous IP, l'âge est de  $57,5 \pm 8,6$  ans tandis que les patients n'ayant pas d'IP est de  $54,1 \pm 10,4$  ans avec  $p=0,021$ . Le nadir de CD4 chez les patients sous IP est de  $202,9 \pm 194,1$  /mm<sup>3</sup> tandis qu'il est de  $319,7 \pm 234,2$  /mm<sup>3</sup> chez les patients n'ayant pas eu d'IP avec  $p=0,024$ . L'analyse multivariée réalisée sur ces trois covariables à savoir l'âge, la prise d'IP et le nadir de CD4 révèle que le délai de survenue du diabète est influée uniquement par la prise d'IP ( $p=0,014$ ), (âge :  $p=0,332$ , nadir CD4 :  $p=0,820$ ).

c. Délai de survenue du diabète en fonction de l'ancienneté du VIH

Nous avons pris en compte la date de découverte de l'infection VIH, ce qui peut être différent de la date de contamination. Sur la figure 5 se trouve la représentation du délai de survenue du diabète en fonction de l'ancienneté du VIH en années. Le  $r^2$  est de 0,68, ainsi l'équation de régression est adaptée pour décrire la distribution des points et le  $p$  est inférieur



*Figure 5- Délai de survenue du diabète (années) en fonction de l'ancienneté du VIH (années)*

0,0001 ce qui signifie que le délai d'apparition du diabète est significativement plus long chez les patients ayant une infection au VIH ancienne.

Il y a une mauvaise corrélation entre l'âge et l'ancienneté de l'infection au VIH (coefficient de corrélation faible à 0.376).

#### d. Syndrome métabolique et VIH

Sur les 64 patients, seulement 19 présentaient 3 à 5 critères renseignés du syndrome métabolique lors de la découverte du VIH (tableau 4).

*Tableau 4 : Paramètres du syndrome métabolique au début du suivi de l'infection par le VIH sur les 19 patients ayant au moins 3 sur 5 critères renseignés*

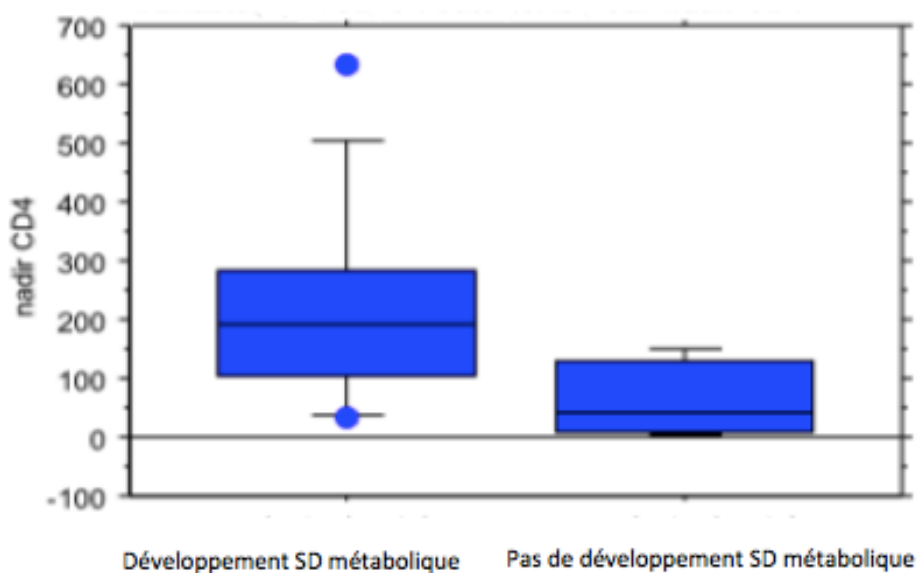
| <b>Paramètres initiaux<br/>du syndrome métabolique</b> | <b>Valeurs<br/>(moyennes±écart-type)</b> |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| <b>IMC - kg/m<sup>2</sup></b>                          | <b>27.3 (±6.8)</b>                       |
| <b>Tour de taille - cm</b>                             | <b>101.1 (±19.3)</b>                     |
| <b>Glycémie à jeun - mmol/l</b>                        | <b>5.31 (±1.20)</b>                      |
| <b>Cholestérol total - g/l</b>                         | <b>2.01 (±0.94)</b>                      |
| <b>HDL-cholestérol - g/l</b>                           | <b>0.50 (±0.24)</b>                      |
| <b>LDL-cholestérol - g/l</b>                           | <b>1.16 (±0.52)</b>                      |
| <b>Triglycérides - g/l</b>                             | <b>1.30 (±0.92)</b>                      |

Sur ces 19 patients, 4 avaient un syndrome métabolique initial. Au moment de la découverte du diabète, 10 patients ont développé un syndrome métabolique sur les 15 qui n'avaient pas de syndrome métabolique initialement, soit 66.7% patients VIH parmi ceux indemnes de syndrome métabolique initialement ont développé un syndrome métabolique au cours du suivi. Nous avons distingué deux groupes : ceux qui ont développé un syndrome métabolique (10) et ceux qui n'en ont pas développé (5). Une différence significative était mise en évidence entre les nadirs moyens des CD4 des patients ayant développé un syndrome métabolique versus ceux n'en ayant pas développé, soit respectivement  $226.1 \pm 178.2/\text{mm}^3$  versus  $66.3 \pm 29.9/\text{mm}^3$ ,  $p=0.027$  (figure 6). Le traitement par IP concernait 60% des patients ayant développé un syndrome métabolique contre 40% des patients n'en ayant pas développé

(tableau 5). Sur les 4 patients ayant un syndrome métabolique au moment la prise en charge de l'infection au VIH, aucun n'a été mis sous inhibiteurs de protéase.

*Tableau5 : Syndrome métabolique, nadir CD4 et inhibiteurs de protéase*

|                                                         | Nombre | Nadir moyen<br>des CD4 - mm <sup>3</sup> | IP (%) |
|---------------------------------------------------------|--------|------------------------------------------|--------|
| <b>Patients ayant développé un SD métabolique</b>       | 10     | 226.1±178.2                              | 60     |
| <b>Patients n'ayant pas développé de SD métabolique</b> | 5      | 66.3±29.9                                | 40     |
| <b>SD métabolique initial</b>                           | 4      | 346.5±192,7                              | 0      |



*Figure 6 - Diagramme en boîte représentant le nadir des CD4 (en mm<sup>3</sup>) des patients ayant développé ou non un syndrome métabolique*

## 4. Discussion

### 4.1. Epidémiologie

Dans notre étude, on note une prévalence de 5.3% de patients ayant développé un diabète de type 2 au cours de leur suivi pour l'infection du VIH. En France, on compte actuellement 5.4 % de diabétiques dont 90% de type 2 soit au total 4.86 % de patients diabétiques de type 2<sup>30</sup>. Ainsi, dans notre file active NADIS Somme-Oise, la prévalence du diabète de type 2 est légèrement plus importante que dans la population en France. Hernandez-Romieu et al.<sup>31</sup>, en 2017, ont réalisé une étude qui comparait deux populations : 8160 patients atteints du VIH et 5604 patients non atteints. La prévalence de diabète chez les patients atteints du VIH était de 10.3% contre 8.3% chez ceux non atteints. Après ajustement sur le sexe, l'âge, l'IMC et les facteurs sociodémographiques, la prévalence du diabète était 3.8% plus élevée dans la population atteinte du VIH comparée à celle de la population non atteinte<sup>31</sup>. Des études discordantes sont toutefois retrouvées dans la littérature. Ainsi, une cohorte danoise<sup>32</sup> notait un risque de diabète associé à l'infection VIH qui s'approchait de celui de la population générale. Dans notre file active, nous avons mis en évidence un taux légèrement plus élevé de diabète cependant d'une valeur moindre par rapport à l'étude d'Hernandez et al.<sup>31</sup>. Ceci pourrait être lié au plus faible effectif de notre file active mais également au fait qu'il ne s'agisse pas d'une étude cas-témoins avec ajustement sur les facteurs de confusion.

Le sex ratio homme/femme dans notre file active est de 1,9 tandis que dans la population VIH Somme Oise non diabétique celui-ci est de 1,4. Une étude menée par Srivanich et al.<sup>33</sup> retrouve 27,5% de prédiabète et une association significative entre « sexe masculin » et diabète. Cependant, une autre étude conduite par Arafath et al.<sup>34</sup> souligne une association entre sexe masculin et prédiabète mais de façon non significative. Il est à noter que dans la population générale en France la prévalence du diabète traité pharmacologiquement est plus élevée chez les hommes (6,4 %) que chez les femmes (4,5 %), à âge égal, à l'exception des départements d'Outre-mer (DOM)<sup>35</sup>. Ainsi on retrouve dans notre file active de population VIH diabétique cette même tendance à une prépondérance masculine dans le développement d'un diabète.

L'âge moyen dans notre file active était de 56,5 ans tandis qu'il est de 48,7 ans chez les VIH non diabétiques. Il est reconnu que le diabète de type 2 dans la population générale survient de manière plus fréquente chez les patients au-delà de 45 ans<sup>36</sup>. Dans l'étude menée par Arafath

et al <sup>34</sup>, un âge moyen de 51 ans chez les patients prédiabétiques versus 44,5 ans chez ceux normoglycémiques était noté, avec une différence significative avant et après ajustement sur les autres facteurs. Ainsi l'âge retrouvé dans notre file active est cohérent par rapport à la littérature.

## **4.2. Paramètre principal étudié**

Le délai moyen de prise en charge du diabète après sa découverte est d'environ 34 mois. Vingt-cinq pourcent des diabétiques ne sont pas diagnostiqués. Ceci peut être en partie dû à la possible méconnaissance des médecins infectiologues de la définition stricte du diabète sucré.

On connaît toutefois les conséquences que le diabète de type 2 peut avoir sur le long terme : macroangiopathiques (à savoir les atteintes cardiovasculaires) et microangiopathiques (néphropathie, neuropathie et rétinopathie diabétiques) <sup>37</sup>. Il est d'ailleurs classique que le diabète de type 2 méconnu soit découvert au décours d'un accident cardiovasculaire.

Par ailleurs, il est admis que l'infection VIH en elle-même cause potentiellement une athérosclérose et des pathologies cardiovasculaires <sup>38,39</sup>.

Ainsi, il convient donc d'être d'autant plus vigilant quant au dépistage du diabète et à sa prise en charge thérapeutique.

## **4.3. Paramètres secondaires étudiés**

### **a. Stratégie initiale de prise en charge du diabète**

Dans notre file active NADIS Somme-Oise, dans la majeure partie des cas, la stratégie initiale est la prescription de biguanides en monothérapie, puis en deuxième position une prise en charge hygiéno-diététique. Les recommandations actuelles pour la prise en charge initiale du diabète de type 2 chez le patient atteint du VIH sont : une prise en charge hygiéno-diététique et l'emploi de METFORMINE® qui doit être utilisée en première intention <sup>26</sup>. Elle permet en effet de diminuer l'insulinémie, l'hypertriglycémie, l'IMC et le rapport taille/hanche <sup>40</sup>. Les recommandations sont donc suivies dans la majeure partie de la Picardie.

Par ailleurs, lors de la découverte d'un diabète, il convient de discuter la modification du traitement antirétroviral <sup>26</sup>. Les inhibiteurs de protéase sont souvent associés à une augmentation globale de la glycémie et de l'index de résistance à l'insuline <sup>41,42</sup>. Par conséquent, l'utilisation d'antirétroviraux récents (inhibiteurs d'intégrase, inhibiteurs du corécepteur CCR5 comme le maraviroc) dont le profil métabolique semble plus favorable que

celui de l'éfavirenz ou des inhibiteurs de protéase peut être proposée et évaluée, même si aucune étude randomisée n'a montré une amélioration de la résistance à l'insuline ou de l'hyperglycémie<sup>26</sup>. Dans notre file active NADIS, on observe que pour la moitié des patients traités par inhibiteurs de protéase, au moment du diagnostic de diabète, ce dernier a été suspendu. Cela reflète l'attitude mitigée et l'absence de consensus clair des sociétés savantes quant à l'arrêt systématique de ce traitement au moment de la découverte du diabète. Par ailleurs, les patients ayant un syndrome métabolique initialement n'ont pas été mis sous inhibiteurs de protéase. Les praticiens tiennent donc compte du syndrome métabolique lors de la stratégie initiale de thérapie antirétrovirale combinée.

#### b. Syndrome métabolique et VIH

Dans notre file active, 66,7% de patients ont développé un syndrome métabolique. Le nadir de CD4 représente un marqueur important de progression dans l'infection du VIH<sup>14</sup>. Il est prédicteur de nombreuses pathologies associées au VIH telles que les troubles neurocognitifs<sup>43</sup>, la cataracte<sup>44</sup>. Il influencerait aussi le développement d'un diabète de type 2<sup>14</sup>. Les patients qui ont développé un syndrome métabolique ont un nadir de CD4 significativement plus élevé. En effet, le nadir de CD4 abaissé signifie que l'infection du VIH a évolué au point d'en arriver au stade de syndrome d'immunodéficience acquise, c'est-à-dire que le patient est plus à risque d'infections opportunistes. On peut supposer que, par ailleurs, dans des circonstances pareilles, le patient est en état de cachexie, d'altération de l'état général. Ce terrain n'est pas favorable au développement d'un syndrome métabolique<sup>45</sup>. Par ailleurs 60% de ceux qui ont développé un syndrome métabolique étaient sous inhibiteurs de protéase tandis que 40% de ceux qui n'ont pas développé de syndrome métabolique étaient sous inhibiteurs de protéase. Les inhibiteurs de protéase sont en effet directement impliqués dans le développement de diabète. En effet ils entraînent une altération de répartition du tissu adipeux ou lipodystrophies, avec lipoatrophie surtout périphérique et hypertrophie du tissu adipeux surtout viscéral, et troubles métaboliques associant dyslipidémie, insulino-résistance et troubles de la tolérance au glucose<sup>45</sup>. Ainsi le diabète est certes secondaire aux effets des antirétroviraux de manière directe mais aussi de manière indirecte de par cette restauration immunitaire.

### c. Délai de survenue du diabète avec et sans IP

Nos données sont en faveur d'un délai d'apparition du diabète plus long chez les patients exposés aux IP ce qui peut sembler paradoxal. En effet, les inhibiteurs de protéases sont une classe thérapeutique reconnue pour son rôle dans le développement d'un diabète de type 2<sup>41,42</sup>. En effet, il a été montré que cette classe médicamenteuse induisait une insulino-résistance in vivo et in vitro<sup>19</sup>. Un traitement par inhibiteurs de protéase seul (indinavir) induirait une réduction de 30% de la sensibilité à l'insuline chez des patients non infectés par le VIH<sup>41</sup>. Cependant ils ne sont pas les seuls incriminés dans le développement d'un diabète au cours du suivi de l'infection du VIH. En effet en 2012, Bigoloni et al.<sup>46</sup> ont mené une étude sur 39 patients lourdement prétraités. La mise en place de traitements épargnant la classe des INTI et certains IP était associée à une augmentation de la glycémie et une diminution de la production d'insuline sur 3 ans de suivi. Dans notre file active, on note un délai de survenue du diabète plus long sous IP. Ceci montre que même si les IP sont connus pour leur rôle dans le diabète, ils ne sont pas les seuls antirétroviraux entraînant cette complication. Par ailleurs, les stratégies thérapeutiques ont évolué, avec une diminution de l'emploi des IP en faveur des INNTI et surtout à présent des inhibiteurs de l'intégrase<sup>5</sup>. Ainsi on constate que les patients sous IP sont plus âgés que ceux n'ayant pas eu d'IP, même si cette différence n'est pas significative et que les patients ayant eu un IP ont un nadir de CD4 significativement plus bas. Cependant l'analyse multivariée montre que seuls les inhibiteurs de protéase influent sur le délai de survenue du diabète.

De plus, ce résultat est probablement biaisé par la stratégie initiale de l'infectiologue. En effet dans notre file active, on observe qu'aucun des patients avec syndrome métabolique à la découverte de l'infection VIH, n'a été mis sous inhibiteur de protéase. Le fait que ces patients porteurs d'un syndrome métabolique, donc plus à risques de développer un diabète, n'aient pas été traités par IP, pourrait expliquer cette discordance dans notre résultat.

### d. Délai de survenue du diabète en fonction de l'ancienneté du VIH

Dans notre file active, on retrouve que le délai de survenue du diabète est significativement plus long pour une longue durée d'infection du VIH. A notre connaissance, c'est la seule étude qui a réalisé ce type d'analyse. La stratégie de prise en charge d'un patient atteint du VIH a changé au fil des années. En effet si avant il était recommandé d'attendre la baisse importante du taux de CD4 avant l'instauration d'un traitement, il est actuellement

recommandé de traiter d'emblée par une thérapie antirétrovirale. Ainsi on peut expliquer ce résultat de par : premièrement, une thérapie antirétrovirale plus incisive et donc une exposition plus rapide à des traitements favorisant la survenue du diabète <sup>5</sup>, deuxièmement, par le fait qu'avec cette stratégie plus incisive d'emblée le patient recouvre probablement plus rapidement son état général, cela favorise une restauration immunitaire plus rapide si celle-ci est nécessaire ou si le taux CD4 initial était correct, cela évite la baisse de celui-ci et donc une altération de l'état général <sup>45</sup>. Par ailleurs, il existe une mauvaise corrélation entre l'âge et l'infection au VIH. Ainsi l'âge ne constitue pas un biais dans l'interprétation de ce résultat.

Ainsi, si le diabète de type 2 chez les patients infectés par le VIH est principalement dû aux traitements anti rétroviraux, on observe d'après notre étude qu'il faut bien tenir compte du fait que chez le patient qui sera vite contrôlé sous antirétroviraux (qu'ils soient ou non pourvoyeurs d'un diabète), la restauration immunitaire rapide induite ou l'éviction d'une baisse importante du taux de CD4 s'accompagnera d'un recouvrement de l'état général et probablement d'un développement d'un syndrome métabolique.

#### **4.4. Forces et limites de notre étude**

Le point fort de notre étude est son caractère multicentrique. Il ne s'agit certes pas d'une étude cas-témoins, mais elle permet toutefois d'avoir un retour direct sur les pratiques quotidiennes des infectiologues en Somme et dans l'Oise.

Les limites de notre étude sont qu'il s'agit d'une étude rétrospective, avec des données initiales du syndrome métabolique rarement renseignées et ainsi de faibles effectifs concernant les analyses en lien entraînant donc une faible puissance.

#### **4.5. Perspectives**

Il serait intéressant de poursuivre cette étude sur le plan interrégional et de réaliser une étude rétrospective afin d'analyser l'incidence du diabète de type 2 en définissant des catégories : en fonction des antirétroviraux mis initialement, de l'âge, du nadir de CD4 et du syndrome métabolique.

## 5. Conclusion

Le diabète de type 2 est une comorbidité fréquemment associée à l'infection du VIH, de par l'infection du VIH en elle-même et les effets directs des antirétroviraux. Cependant le délai moyen de prise en charge de cette pathologie en Somme et Oise est encore trop long. Il faut donc sensibiliser les infectiologues quant au dépistage de celle-ci.

Il faudra être d'autant plus vigilant chez les patients certes sous antirétroviraux reconnus pourvoyeurs de diabète, mais aussi chez les patients présentant déjà des facteurs de risque prédisposant à un diabète à savoir l'âge, un syndrome métabolique initial, et ceux recouvrant rapidement un état immunitaire satisfaisant. Ils seraient en effet plus sujets au développement d'un syndrome métabolique et d'un diabète. Ainsi, il convient de rappeler les recommandations actuelles étant une glycémie à jeun au moment du bilan préthérapeutique, puis une glycémie à jeun tous les 3 ans chez les patients >45 ans<sup>5</sup> ou de manière plus rapprochée si présence d'un syndrome métabolique initial ou développé au cours du suivi.

## Bibliographie

1. Masson E. Virus de l'immunodéficience humaine : cycle viral et épidémiologie [Internet]. EM-Consulte. [cited 2018 Nov 13];Available from: <http://www.em-consulte.com/article/1104907/virus-de-l-immunodeficiency-humaine-cycle-viral-e>
2. Charpentier C, Damond F, Brun-Vézinet F, Descamps D. Virus de l'immunodéficience humaine. Datatraitemc08-50121 [Internet] 2011 [cited 2018 Nov 13];Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/659089>
3. ECN - PILLY [Internet]. [cited 2018 Nov 13];Available from: <http://www.infectiologie.com/fr/ecnpilly-edition-2018-disponible-en-librairie.html>
4. Bressy J. Prise en charge du VIH - Recommandations du groupe d'experts [Internet]. Cons. Natl. Sida Hépat. Virales. 2018 [cited 2018 Nov 13];Available from: <https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/>
5. experts-vih\_initiation.pdf [Internet]. [cited 2018 Nov 21];Available from: [https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/01/experts-vih\\_initiation.pdf](https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/01/experts-vih_initiation.pdf)
6. Coelho AR, Moreira FA, Santos AC, et al. Diabetes mellitus in HIV-infected patients: fasting glucose, A1c, or oral glucose tolerance test - which method to choose for the diagnosis? BMC Infect Dis 2018;18(1):309.
7. National Center for Health Statistics (US). Health, United States, 2013: With Special Feature on Prescription Drugs [Internet]. Hyattsville (MD): National Center for Health Statistics (US); 2014. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209224/>
8. IDF Diabetes Atlas [Internet]. [cited 2018 Nov 13];Available from: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/134-idf-diabetes-atlas-8th-edition.html>
9. Les chiffres du diabète en France [Internet]. [cited 2018 Nov 13];Available from: <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete/chiffres-France>
10. Boyle JP, Thompson TJ, Gregg EW, Barker LE, Williamson DF. Projection of the year 2050 burden of diabetes in the US adult population: dynamic modeling of incidence, mortality, and prediabetes prevalence. Popul Health Metr 2010;8:29.
11. Gerich JE. Insulin resistance is not necessarily an essential component of type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2000;85(6):2113–5.
12. Jain A, Paranjape S. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in elderly in a primary care facility: An ideal facility. Indian J Endocrinol Metab 2013;17(Suppl1):S318–22.
13. Brown TT, Cole SR, Li X, et al. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. Arch Intern Med 2005;165(10):1179–84.
14. Galli L, Salpietro S, Pellicciotta G, et al. Risk of type 2 diabetes among HIV-infected and healthy subjects in Italy. Eur J Epidemiol 2012;27(8):657–65.

15. Kourtis AP, Bansil P, Kahn HS, Posner SF, Jamieson DJ. Diabetes trends in hospitalized HIV-infected persons in the United States, 1994-2004. *Curr HIV Res* 2009;7(5):481–6.
16. Friis-Møller N, Sabin CA, Weber R, d'Arminio Monforte A, El-Sadr WM, Reiss P, Thiébaut R, Morfeldt L, De Wit S, Pradier C, Calvo G, Law MG, Kirk O, Phillips AN, Lundgren JD; Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003 Nov 20;349(21):1993-2003. - Recherche Google [Internet]. [cited 2018 Nov 13];Available from: [https://www.google.com/search?client=safari&rls=en&q=Friis-M%C3%B8ller+N,+Sabin+CA,+Weber+R,+d%27Arminio+Monforte+A,+El-Sadr+WM,+Reiss+P,+Thi%C3%A9baut+R,+Morfeldt+L,+De+Wit+S,+Pradier+C,+Calvo+G,+Law+MG,+Kirk+O,+Phillips+AN,+Lundgren+JD;+Data+Collection+on+Adverse+Events+of+Anti-HIV+Drugs+\(DAD\)+Study+Group.Combination+antiretroviral+therapy+and+the+risk+of+myocardial+infarction.+N+Engl+J+Med.+2003+Nov+20;349\(21\):1993-2003.&ie=UTF-8&oe=UTF-8](https://www.google.com/search?client=safari&rls=en&q=Friis-M%C3%B8ller+N,+Sabin+CA,+Weber+R,+d%27Arminio+Monforte+A,+El-Sadr+WM,+Reiss+P,+Thi%C3%A9baut+R,+Morfeldt+L,+De+Wit+S,+Pradier+C,+Calvo+G,+Law+MG,+Kirk+O,+Phillips+AN,+Lundgren+JD;+Data+Collection+on+Adverse+Events+of+Anti-HIV+Drugs+(DAD)+Study+Group.Combination+antiretroviral+therapy+and+the+risk+of+myocardial+infarction.+N+Engl+J+Med.+2003+Nov+20;349(21):1993-2003.&ie=UTF-8&oe=UTF-8)
17. Worm SW, De Wit S, Weber R, et al. Diabetes mellitus, preexisting coronary heart disease, and the risk of subsequent coronary heart disease events in patients infected with human immunodeficiency virus: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD Study). *Circulation* 2009;119(6):805–11.
18. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2005;352(1):48–62.
19. Samaras K. Prevalence and pathogenesis of diabetes mellitus in HIV-1 infection treated with combined antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999 2009;50(5):499–505.
20. Hadigan C, Kattakuzhy S. Diabetes mellitus type 2 and abnormal glucose metabolism in the setting of human immunodeficiency virus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014;43(3):685–96.
21. Capeau J, Caron M, Vigouroux C, et al. Les lipodystrophies secondaires aux traitements antirétroviraux de l'infection par le VIH. *MS Médecine Sci* 2006;22(5):531–6.
22. Grunfeld C. Understanding the complications of antiretroviral drugs. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2008;47(4):575–6.
23. Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu Rev Med* 2011;62:141–55.
24. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med* 2008;5(10):e203.
25. Brown TT, Tassiopoulos K, Bosch RJ, Shikuma C, McComsey GA. Association between systemic inflammation and incident diabetes in HIV-infected patients after initiation of antiretroviral therapy. *Diabetes Care* 2010;33(10):2244–9.
26. Actualisation 2015 du rapport Morlat | Corevih IDF Nord [Internet]. [cited 2018 Nov

- 13];Available from: <http://www.corevih-idfnord.fr/actualisation-2015-du-rapport-morlat/>
27. Tripathi A, Liese AD, Jerrell JM, et al. Incidence of diabetes mellitus in a population-based cohort of HIV-infected and non-HIV-infected persons: the impact of clinical and therapeutic factors over time. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 2014;31(10):1185–93.
28. Haute Autorité de Santé - Prévention et dépistage diabète de type 2 & maladies liées au diabète [Internet]. [cited 2018 Nov 13];Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1292035/fr/prevention-et-depistage-diabete-de-type-2-maladies-liees-au-diabete](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1292035/fr/prevention-et-depistage-diabete-de-type-2-maladies-liees-au-diabete)
29. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120(16):1640–5.
30. Les chiffres du diabète en France | Fédération Française des Diabétiques [Internet]. [cited 2018 Nov 21];Available from: <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete/chiffres-France>
31. Hernandez-Romieu AC, Garg S, Rosenberg ES, Thompson-Paul AM, Skarbinski J. Is diabetes prevalence higher among HIV-infected individuals compared with the general population? Evidence from MMP and NHANES 2009-2010. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017;5(1):e000304.
32. Rasmussen LD, Mathiesen ER, Kronborg G, Pedersen C, Gerstoft J, Obel N. Risk of Diabetes Mellitus in Persons with and without HIV: A Danish Nationwide Population-Based Cohort Study. *PLOS ONE* 2012;7(9):e44575.
33. Srivanich N, Ngarmukos C, Sungkanuparph S. Prevalence of and risk factors for pre-diabetes in HIV-1-infected patients in Bangkok, Thailand. *J Int Assoc Physicians AIDS Care Chic Ill* 2002 2010;9(6):358–61.
34. Arafath S, Campbell T, Yusuff J, Sharma R. Prevalence of and Risk Factors for Prediabetes in Patients Infected With HIV. *Diabetes Spectr* 2018;31(2):139–43.
35. BEH\_42\_43.pdf [Internet]. [cited 2018 Nov 13];Available from: [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2010/42\\_43/BEH\\_42\\_43.pdf](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2010/42_43/BEH_42_43.pdf)
36. American Diabetes Association [Internet]. [cited 2018 Nov 22];Available from: <https://professional.diabetes.org/>
37. SFEndocrino [Internet]. [cited 2018 Nov 13];Available from: <http://www.sfendocrino.org/article.php?id=693#bIII>
38. Nix LM, Tien PC. Metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular risk in HIV. *Curr HIV/AIDS Rep* 2014;11(3):271–8.
39. Currier JS, Lundgren JD, Carr A, et al. Epidemiological evidence for cardiovascular disease

in HIV-infected patients and relationship to highly active antiretroviral therapy. *Circulation* 2008;118(2):e29-35.

40. Sheth SH, Larson RJ. The efficacy and safety of insulin-sensitizing drugs in HIV-associated lipodystrophy syndrome: a meta-analysis of randomized trials. *BMC Infect Dis* 2010;10:183.

41. Noor MA, Parker RA, O'Mara E, et al. The effects of HIV protease inhibitors atazanavir and lopinavir/ritonavir on insulin sensitivity in HIV-seronegative healthy adults. *AIDS Lond Engl* 2004;18(16):2137-44.

42. ERLANDSON KM, KITCH D, TIERNEY C, et al. Impact of Randomized Antiretroviral Therapy Initiation on Glucose Metabolism: AIDS Clinical Trials Group Study A5224s. *AIDS Lond Engl* 2014;28(10):1451-61.

43. Ellis RJ, Badiee J, Vaida F, et al. CD4 nadir is a predictor of HIV neurocognitive impairment in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS Lond Engl* [Internet] 2011;25(14). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3867631/>

44. Low nadir CD4 cell count associated with increased cataract risk in South Africans taking HIV therapy [Internet]. [cited 2018 Nov 13];Available from: <http://www.aidsmap.com/Low-nadir-CD4-cell-count-associated-with-increased-cataract-risk-in-South-Africans-taking-HIV-therapy/page/2573808>

45. Capeau J, Bastard J-P, Caron M, et al. VIH, lipodystrophies et troubles métaboliques. *Sang Thromb Vaiss* 2003;15(9):487-98.

46. Bigoloni A, Gianotti N, Spagnuolo V, et al. Long-term glucose tolerance in highly experienced HIV-infected patients receiving nucleoside analogue-sparing regimens. *AIDS Lond Engl* 2012;26(14):1837-40.