

Diabète : une épée de Damoclès pour les séropositifs

Parce que certains traitements antirétroviraux perturbent le métabolisme d'absorption du glucose, les personnes séropositives sont davantage sujettes au développement d'un diabète de type 2. Une maladie qui s'installe progressivement, sans bruit. Par quels mécanismes ? Comment interagissent les traitements contre le diabète et le VIH ? Point sur les avancées de la recherche et de la prise en charge médicale.

La définition est simple : on parle de diabète quand la glycémie, le taux de sucre dans le sang, dépasse, à jeun, un seuil critique (supérieur à 1,26 g par litre de sang). La maladie, elle, est complexe, puisqu'il s'agit d'une pathologie chronique qui évolue pendant des années en silence. Entraînant des complications si elle est diagnostiquée trop tard ou si elle est mal contrôlée. Avant le seuil définissant le diabète, il existe un risque important de maladies cardiovasculaires, car le sucre en excès s'attaque aux gros vaisseaux de l'organisme. Au-dessus de ce seuil, sur le long terme, s'ajoute une atteinte des petits vaisseaux sanguins – oculaires et rénaux principalement –, ainsi que des nerfs, laquelle diminue la sensibilité de certains membres.

Le diabète de type 2, qui représente 90 % des cas de diabète dans le monde, est considéré comme l'un des principaux fléaux planétaires. Selon les estimations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), 180 millions de personnes souffraient de diabète en 2006. Un chiffre qui devrait doubler d'ici 2030. Les personnes vivant avec le VIH sont encore plus exposées que la population générale et ce pour de multiples raisons – les plus documentées étant l'action directe de certains antirétroviraux (ARV) et le rôle joué par les lipodystrophies.

Peu de données épidémiologiques. Si les spécialistes s'accordent à dire que le pourcentage de personnes diabétiques chez les séropositifs est supérieur à celui de la population générale, à poids et âge égaux, il est pourtant difficile d'en estimer précisément le nombre. Dans une étude française menée auprès de la cohorte Aproco (Aproco-TM), environ 6 % de la population traitée par ARV présente un diabète de type 2¹. Mais ce chiffre ne reflète certainement pas la prévalence de ce diabète pour l'ensemble des personnes vivant avec le VIH. Comme l'explique le Pr Jacqueline Capeau, de la faculté de médecine de Saint-Antoine (Paris) et qui a participé à cette recherche : « Cette cohorte particulière ne représente pas

la population de personnes séropositives actuelle. Ce sont des patients infectés depuis longtemps et mis sous antiprotéases entre 1997 et 1998. C'est cependant une population importante, car il s'agit de personnes qui ont développé des lipodystrophies et les ont gardées. » Or ces dernières et les antiprotéases jouent un rôle majeur dans la survenue du diabète de type 2 chez les séropositifs.

Selon des données plus récentes¹, aux États-Unis, l'incidence du diabète chez les hommes infectés par le VIH et traités par multithérapies est quatre fois plus importante que chez les hommes séronégatifs, avec un risque évalué à 10 % à quatre ans. Mais là aussi, impossible d'extrapoler au niveau international, car la population américaine se caractérise par un surpoids que l'on ne retrouve pas forcément ailleurs. Et ce dernier est également un des principaux facteurs de prédisposition au diabète de type 2.

Un syndrome accentué par les lipodystrophies. Certains facteurs influent sur le développement d'un diabète de type 2, indépendamment du statut sérologique. Ainsi, certaines familles semblent présenter une prédisposition génétique. Une personne ayant un parent atteint par ce diabète ou dont un membre de la famille proche a contracté une maladie cardio-vasculaire précocement (avant 60 ans) connaît un risque plus élevé de développer un diabète de type 2. Le risque s'accroît également avec l'âge. « Dans la population générale, au sein d'une famille prédisposée, le diabète se déclarera à la cinquantaine. Il se développera plus tôt chez une personne séropositive », précise le Dr Françoise Lorenzini, du CHU de Toulouse. Le

¹ **Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH, rapport 2006. Recommandations du groupe d'experts, sous la direction du Pr Patrick Yeni, avec le soutien du ministère français de la Santé et des Solidarités – www.sante.gouv.fr/htm/actu/yeni_sida/rapport_experts_2006.pdf.**

troisième facteur de risque partagé par l'ensemble de la population est une mauvaise répartition des graisses. Les spécialistes parlent de syndrome métabolique, qui se caractérise par ce que l'on appelle un surpoids androïde (parce que ce profil est fréquent chez les hommes qui prennent de l'âge). Le tissu adipeux se concentre alors dans la partie supérieure du corps, les membres inférieurs restant minces. Ce tissu joue un rôle délétère. Le plus néfaste étant celui, non visible à l'œil nu, qui entoure les viscères. Il déverse dans l'organisme des acides gras qui pénètrent et s'accumulent dans le cœur, le foie, le pancréas, etc. Ces molécules toxiques perturbent le fonctionnement des organes. Ainsi, dans le pancréas, elles diminuent la sécrétion d'insuline. Chez les personnes séropositives, le syndrome métabolique est accentué, principalement du fait des lipodystrophies. « *Chez certains patients, de manière très marquée avec les premières classes d'ARV et les antiprotéases de première génération et moins avec les nouvelles, on constate une redistribution du tissu adipeux, explique le Pr Capeau. Ces patients en ont gagné dans le ventre et perdu dans les jambes et les bras. Et même s'ils ont arrêté ces traitements pris dans les années 1990, ils ont conservé les lipodystrophies. Leur tissu adipeux est à nouveau réparti. Ils continuent donc à avoir un métabolisme anormal. Toutefois, il faut bien préciser que les molécules thérapeutiques ne sont pas toutes égales dans leur mode d'action. Seules certaines agiront ainsi par plusieurs mécanismes compliqués que nous commençons à bien comprendre.* »

L'action des antirétroviraux. Chez les personnes séropositives, certains ARV agissent donc indirectement sur l'insulinorésistance en induisant des lipodystrophies. D'autres augmenteront le risque de diabète de type 2 en modifiant directement la sensibilité à l'insuline. De nombreuses études en attestent, les molécules thérapeutiques les plus néfastes appartiennent à deux familles : les antiprotéases (ou inhibiteurs de protéase) et les inhibiteurs de la transcriptase inverse. L'antiprotéase indinavir est connue pour empêcher la pénétration du glucose dans la cellule. D'autres antiprotéases agissent également sur la résistance à l'insuline, notamment quand elles sont boostées avec du ritonavir, mais leur effet semble moins net. C'est le cas de l'atazanavir boosté (alors que l'atazanavir seul ne pose aucun problème dans ce domaine) et du lopinavir boosté. Selon des études scientifiques, plusieurs inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (NRTI) sont également incriminés. Les plus souvent cités sont le d4T (ou stavudine) et l'AZT (ou zidovudine). Mais les mécanismes par lesquels ces NRTI perturbent le métabolisme du glucose restent mal compris. Enfin, le virus lui-même pourrait réduire la sensibilité de l'organisme à l'insuline. En effet, l'infection virale induit un

GLOSSAIRE

Diabète

Il existe deux types de diabète : le diabète de type 1 (anciennement appelé insulino-dépendant) et celui de type 2 (non insulino-dépendant). Dans l'organisme, le taux de sucre dans le sang (ou glycémie) est régulé par une hormone, l'insuline, produite par le pancréas. Le diabète de type 1, très peu répandu, se caractérise par un déficit majeur de sécrétion de l'insuline que l'on compense par des injections quotidiennes de cette hormone. Le diabète de type 2, beaucoup plus fréquent et favorisé par le surpoids, est dû à un défaut d'action de l'insuline.

Lipodystrophies

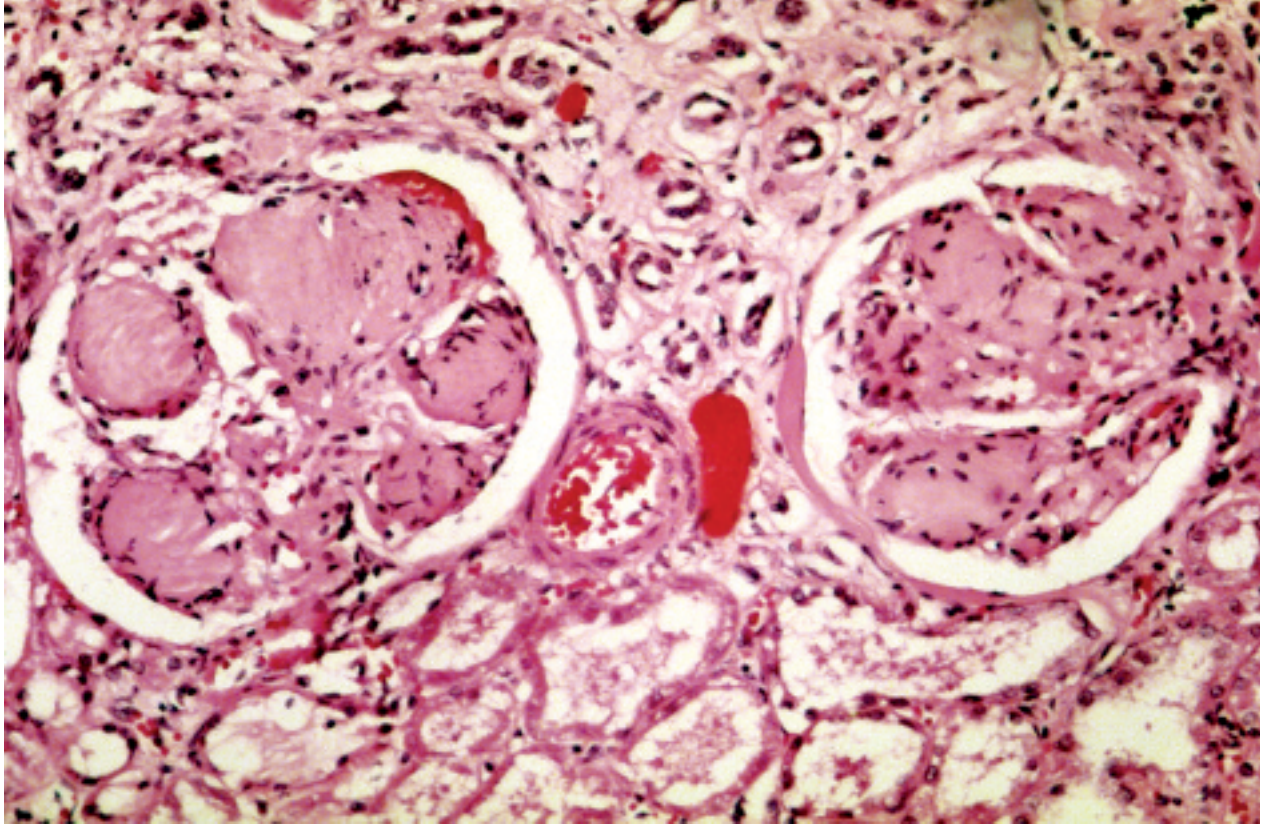
Anomalies de la répartition des graisses provoquées par certains antirétroviraux, notamment des antiprotéases et des inhibiteurs de la transcriptase inverse.

Acidose lactique

Acidité sanguine excessive due à une accumulation d'acide lactique dans le sang. Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse peuvent être toxiques pour les mitochondries (les moteurs énergétiques des cellules), toxicité qui peut conduire à la survenue d'une acidose lactique, même si ce phénomène est rare. L'acidose lactique peut perturber le fonctionnement de divers organes (foie, pancréas, muscles, etc.) et provoquer une atteinte des nerfs (neuropathie).

état inflammatoire chronique, une situation souvent associée à une résistance à l'insuline. Mais, pour l'heure, cette hypothèse n'a été que très peu étudiée. De plus, certains spécialistes supposent que le rôle joué par le virus lui-même dans la survenue du diabète est limité, du moins pour les personnes séropositives qui bénéficient de traitements ARV efficaces. En effet, le terrain d'inflammation générale provoqué par le virus n'est pas trop sévère quand le VIH est bien contrôlé.

Un long processus. On l'a compris, des facteurs propres à l'infection au VIH accentuent d'autres mécanismes plus généraux qui favorisent la résistance de l'organisme à l'insuline. Mais développer une insulinorésistance ne signifie pas forcément devenir diabétique. L'installation d'un diabète de type 2 est le fruit d'un processus étalé sur plusieurs années. Dans un premier temps, face à une insulinorésistance, l'organisme demande au pancréas de sécréter davantage d'insuline pour compenser. Tant que l'insuline se maintient en quantité suffisante, la glycémie demeure à un taux normal. Puis la sécrétion est de plus en plus élevée, on parle alors d'hyperinsulinisme et, petit



à petit, le pancréas s'épuise. Chez une proportion non négligeable de personnes, du fait d'une prédisposition familiale génétique, d'une prise de poids, du vieillissement ou d'autres facteurs, l'insuline, même en excès, deviendra insuffisante pour compenser la résistance. La glycémie augmentera alors très lentement jusqu'à dépasser le seuil de définition du diabète.

Une prise en charge presque classique. Ce processus s'opère lentement même s'il est accéléré en cas de séropositivité. Un diabète peut alors s'installer sans qu'aucun symptôme particulier n'alerte, si ce n'est parfois une fatigue inhabituelle. C'est pourquoi la meilleure prévention consiste à adopter une bonne hygiène de vie et à faire surveiller régulièrement sa glycémie (tous les six mois). Deux méthodes étaient préconisées pour établir un diagnostic de diabète. La première, assez compliquée à mettre en œuvre, consistait à provoquer une hyperglycémie à jeun par ingestion de sucre puis à suivre l'élimination de ce sucre par l'organisme. La seconde, plus simple, procédait d'une simple prise de sang à jeun. Actuellement, seule cette dernière méthode est recommandée, mais il semblerait qu'elle soit moins efficace chez les personnes séropositives et conduite à des erreurs de diagnostic. De même, la mesure de l'hémoglobine glyquée (ou glycosylée), une technique qui donne le reflet de la glycémie moyenne et qui est bien indiquée pour la population générale, pourrait induire une sous-estimation de la glycémie chez les sujets séropositifs selon une étude menée par le Dr Corinne Vigouroux à l'hôpital Tenon (Paris). C'est pourquoi un bilan métabolique global régulier est nécessaire chez les patients

séropositifs, afin de surveiller également d'autres paramètres que le sucre (les triglycérides, le cholestérol, etc.). Une fois le diabète de type 2 diagnostiqué, une prise en charge s'impose. Que l'on soit séropositif ou non, elle passe par un régime adapté et, si cela se justifie, par une perte de poids. Si cela ne suffit pas, on a recours à deux classes de médicaments pris par voie orale : ceux qui font sécréter de l'insuline par le pancréas (les insulinosécréteurs) et ceux qui améliorent l'effet de l'insuline, notamment la metformine. « Chez les patients séropositifs, on privilégie la famille de la metformine, car chez eux le premier déficit est celui de sensibilité à l'insuline, précise le Pr Capeau. De plus, il n'existe pas d'interactions connues avec les ARV. Mais il existe un petit risque d'augmentation du lactate, donc d'acidose lactique. Il faut vérifier ce taux avant de mettre le patient sous metformine. » Enfin, dans certains cas de figure, on peut proposer des injections d'insuline, par exemple aux femmes enceintes pour lesquelles les médicaments par voie orale sont proscrits.

Aujourd'hui, les personnes séropositives ont toujours plus de risque de développer un diabète de type 2 que la population générale, même quand elles disposent des molécules thérapeutiques les plus récentes, moins perturbantes pour le métabolisme du glucose. Près de 80 % des diabètes surviennent dans des pays à moyens ou faibles revenus², où l'infection au VIH sévit particulièrement et où les ARV de seconde ligne manquent. On peut réellement s'inquiéter d'une explosion annoncée du diabète de type 2 dans les pays du Sud, peu armés pour faire face à ces deux fléaux.

² Chiffres OMS.

Une bonne hygiène de vie est indispensable pour contrôler le diabète

Quand on est diabétique et, de surcroît, atteint par le VIH, le premier traitement contre le diabète consiste à adopter une bonne hygiène de vie afin de contrôler sa glycémie et d'éviter les complications.

Privilégier une alimentation saine et équilibrée. L'alimentation joue un rôle primordial dans le traitement du diabète. Une bonne alimentation se compose d'un repas équilibré, trois fois par jour, en évitant le grignotage entre les repas. À chaque repas, il convient de consommer du pain ou un féculent, qu'il s'agisse de céréales (riz, pâtes, semoule, mil, millet, etc.), de pommes de terre et autres racines (igname, manioc, etc.) ou de légumes secs (lentilles, haricots secs, pois secs, etc.). Ces féculents doivent être accompagnés de légumes verts et de fruits, cinq par jour. Une règle d'or : limiter les excès de graisse, à l'origine du surpoids. Manger des protéines animales une fois par jour est suffisant, en privilégiant le poisson, la volaille ou les fruits de mer, moins gras que les viandes. Il est recommandé de cuisiner de préférence avec des huiles végétales insaturées (olive, colza, etc.) ou de la margarine en quantité modérée et d'éviter les graisses saturées (huile de palme, beurre, mayonnaise, etc.). Préférer les laitages (à chaque repas) plutôt que le fromage (pas plus d'une fois par jour). Attention également aux aliments frits, aux ara-

chides ou encore à l'avocat. Il faut également limiter la consommation d'alcool (pas plus d'un verre aux deux principaux repas) et de boissons sucrées. Idéalement, chaque personne séropositive et diabétique devrait consulter un diététicien hospitalier afin d'adapter ce régime type à son profil (besoins caloriques du fait de l'infection au VIH, mais aussi habitudes alimentaires, culture d'origine, etc.).

Pratiquer un sport adapté à son état de santé. En conservant une activité physique régulière, il est possible de stabiliser son poids et de mieux contrôler sa glycémie. Trente minutes de sport d'endurance sont recommandées (vélo de rue ou d'appartement, marche, natation, jogging, etc.), à raison de trois séances par semaine. Pour les personnes séropositives qui n'ont pas pratiqué de sport depuis longtemps, il est conseillé de réaliser un bilan cardiaque avant de débiter une activité sportive. Il faudra ensuite reprendre progressivement, en évitant les efforts trop intenses. Enfin, il faut savoir que le tabagisme est également un facteur de risque important de diabète.

