

MEMOIRE
DU DIPLÔME D'ETUDES SPECIALISEES
DE BIOLOGIE MEDICALE

Conformément aux dispositions du décret du 23 janvier 2003 tient lieu de :
THESE POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

**Syndrome métabolique des patients VIH+ sous traitement
antirétroviral hautement actif au long cours**

Soutenue devant le Jury interrégional

le 23 juin 2008

par Mr **BIRON Antoine**

né 7 mai 1975

Président du jury : Mr le Professeur BARD Jean-marie

Directeur de thèse : Mme le Docteur BOBIN-DUBIGEON Christine

Membres du jury : Mr le Professeur RAFFI François

Mme le Docteur BACH Kalyane

SOMMAIRE

▪	LISTE DES ABREVIATIONS	2
▪	LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES.....	3
▪	INTRODUCTION.....	5
▪	VIH ET DYSLIPIDEMIES	7
1.	GENERALITES SUR LE VIH	7
1.1.	<i>VIH : structure et cycle de réplication</i>	<i>7</i>
1.2.	<i>Les antirétroviraux.....</i>	<i>11</i>
1.3.	<i>Indications thérapeutiques et stratégies d'utilisation des antirétroviraux</i>	<i>16</i>
2.	COMPLICATIONS METABOLIQUES DES PATIENTS VIH+ SOUS HAART	18
2.1.	<i>Rappels sur le métabolisme lipidique.....</i>	<i>18</i>
2.2.	<i>Dyslipidémies et traitements antirétroviraux.....</i>	<i>32</i>
2.3.	<i>Le syndrome métabolique.....</i>	<i>41</i>
▪	CARACTERISATION DU SYNDROME METABOLIQUE CHEZ DES PATIENTS VIH+ SOUS HAART	45
1.	OBJECTIFS DU L'ETUDE	45
1.1.	<i>Caractérisation du profil lipoprotéique</i>	<i>45</i>
1.2.	<i>Etude du statut inflammatoire</i>	<i>46</i>
1.3.	<i>Approche du versant oxydatif.....</i>	<i>47</i>
2.	MATERIELS ET METHODE.....	50
2.1.	<i>Patients et recueil des données</i>	<i>50</i>
2.2.	<i>Critères de diagnostic du syndrome métabolique</i>	<i>51</i>
2.3.	<i>Analyses biologiques au laboratoire.....</i>	<i>51</i>
2.4.	<i>Statistiques</i>	<i>54</i>
3.	RESULTATS	55
3.1.	<i>Prévalence du syndrome métabolique dans la population étudiée</i>	<i>55</i>
3.2.	<i>Principales caractéristiques cliniques et virologiques des patients</i>	<i>56</i>
3.3.	<i>Modèle de régression logistique des paramètres de définition du syndrome métabolique</i>	<i>58</i>
3.4.	<i>Profil lipoprotéique</i>	<i>59</i>
3.5.	<i>Profil glucidique.....</i>	<i>63</i>
3.6.	<i>Relations syndrome métabolique, inflammation et stress oxydant.....</i>	<i>63</i>
3.7.	<i>Apolipoprotéine H et syndrome métabolique</i>	<i>66</i>
3.8.	<i>Analyse par régression logistique multiple.....</i>	<i>68</i>
4.	DISCUSSION.....	69
▪	CONCLUSION.....	77
▪	BIBLIOGRAPHIE	79
▪	ANNEXE	85

■ LISTE DES ABREVIATIONS

ABC	Adenosine triphosphate-binding protein
ACAT	Acyl coA cholesterol transferase
AG	Acide(s) gras
Apo	Apolipoprotéine
β_2GP1	Beta-2 glycoprotéine de type I
CaCL₂	Chlorure de calcium
CE	Cholestérol estérifié
CETP	Cholesterol ester transfer protein
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CROI	Conference on Retroviruses and Opportunist Infections
CT	Cholestérol total
d	Densité
DNID	Diabète non insulino-dépendant
DO	Densité optique
g/L	Gramme par litre
HAART	Highly Active Anti-Retroviral Therapy
HDL	High-density lipoprotein
HL	Lipase hépatique
HTA	Hypertension artérielle
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
IDF	International Diabete federation
IDL	Intermediate-density lipoprotein
IL	Interleukine
IMC	Indice de masse corporelle
INTI	Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse
INNTI	Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse
IP	Anti-protéase
Kda	Kilodalton
LCAT	Lécithine cholestérol acyl transférase
LDL	Low-density lipoprotein
Lp	Lipoprotéine
LPL	Lipoprotéine lipase
LRP	LDL receptor-related proteins
M	mole par litre
mM	millimole par litre
mL	millilitre
min	minute
MW	molecular weight
NaCl	Chlorure de sodium
NCEP-ATP	National Cholesterol Evaluation Program-Adult Treatment Panel
nmole	nanomole
OR	Odd-ratio
PLTP	Protéine de transfert des phospholipides
PON	Paraoxonase
RsTNF₂	Récepteur soluble de type 2 du Tumor Necrosis Factor α
SAPL	Syndrome des anti-phospholipides
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
SM	Syndrome métabolique
SR	Récepteur scavenger
TG	Triglycérides
TNFα	Tumor Necrosis Factor α
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VLDL	Very-low-density lipoprotein

▪ LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Tableaux

Tableau I : Principales caractéristiques des inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)

Tableau II : Principales caractéristiques des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

Tableau III : Principales caractéristiques des inhibiteurs de protéase

Tableau IV : Classification de l'infection pour le VIH (CDC-1993)

Tableau V : Caractéristiques générales des lipoprotéines

Tableau VI : Caractéristiques générales et fonctions des apolipoprotéines

Tableau VII : Estimation du gain en espérance de vie des patients VIH+ sous HAART dans les pays développés

Tableau VIII : Critères de détermination du type d'obésité diagnostiqué en fonction du sexe dans la population générale

Tableau IX : Complications associées au type d'obésité diagnostiqué

Tableau X : Causes de décès chez les patients VIH+ (Enquête Mortalité 2005 en France)

Tableau XI : Critères de diagnostic du syndrome métabolique sur la population générale selon les recommandations du NCEP-ATP III

Tableau XII : Evaluation d'une obésité centrale par la mesure du tour de taille en fonction de l'origine ethnique et du sexe, selon les recommandations IDF

Tableau XIII : Prévalence des patients atteints du SM et fréquence des paramètres de définition du SM dans la population de patients VIH+ sous HAART

Tableau XIV : Principales caractéristiques cliniques et virologiques des patients présentant ou non un SM, comparées selon une analyse univariée

Tableau XV : Régression logistique, selon un modèle univarié, des critères de définition du SM et de l'IMC vis-à-vis du risque de survenue du SM dans la population de patients inclus dans l'étude

Tableau XVI : Principales caractéristiques biologiques des patients présentant ou non un SM, comparées selon une analyse univariée

Tableau XVII : Régression logistique des paramètres biologiques liés au syndrome métabolique

Tableau XVIII : Analyse de corrélation des paramètres inflammatoires et lipidiques par évaluation du coefficient de Spearman

Tableau XIX : Analyse de corrélation de l'apolipoprotéine H et des paramètres lipidiques et inflammatoires par évaluation du coefficient de Spearman chez les patients en syndrome métabolique

Tableau XX : Analyse par régression logistique multiple des paramètres cliniques et biologiques liés au SM

Figures

Figure 1 : Structure du virus de l'immunodéficience humaine de type 1

Figure 2 : Cycle de réplication du VIH-1

Figure 3 : Histoire naturelle de l'infection par le VIH

Figure 4 : Cible d'action des traitements antirétroviraux dans le cycle de réplication du VIH-1

Figure 5 : Choix préférentiels d'antirétroviraux pour le traitement initial de l'infection par le VIH-1

Figure 6 : Représentation schématique d'une lipoprotéine

Figure 7 : Schéma du métabolisme des lipides

Figure 8 : Lipoatrophie et anomalie de répartition des graisses des patients VIH+ sous HAART

Figure 9 : Insulino-résistance et mécanismes responsables des anomalies métaboliques des patients VIH+ traités par HAART

Figure 10 : Concentrations des apolipoprotéines de type C (figure 10A) et E (figure 10B), ainsi que leurs fractions HDL et nonHDL, chez les patients VIH+ sous HAART présentant, ou non, un diagnostic de SM

Figure 11 : Odd-ratio des apolipoprotéines de type C (figure 11A) et E (figure 11B), ainsi que leurs fractions HDL et nonHDL, vis-à-vis du risque de SM chez les patients VIH+ sous HAART

Figure 12 : Odd-ratio des paramètres inflammatoires vis-à-vis du risque de SM chez les patients VIH+ sous HAART

INTRODUCTION

▪ INTRODUCTION

L'association d'antirétroviraux dans le traitement de l'infection VIH a considérablement modifié l'histoire naturelle de la maladie en réduisant de façon significative la mortalité et la morbidité de cette pathologie. Cependant, l'allongement de la durée de vie des patients VIH+ traités par HAART (Highly Active Anti-Retroviral Therapy) s'accompagne de l'apparition de complications métaboliques incluant une anomalie de répartition des graisses, une hypertension artérielle, une dyslipidémie et une insulino-résistance. Ces observations récentes posent la question de l'exposition accrue de ces patients aux maladies cardio-vasculaires.

Le syndrome métabolique, défini initialement dans la population diabétique et associant une hypertension artérielle, une obésité viscérale, une hypertriglycémie, une diminution du HDL-cholestérol et une insulino-résistance, permet d'identifier les patients exposés au risque de développer un diabète de type 2 et au risque cardio-vasculaire. La question de son utilisation dans la population VIH+ est fortement d'actualité.

Le travail que nous avons réalisé s'inscrit dans le cadre d'une étude clinique mise en place au CISIH (Centre d'Information et de Soins de l'immuno-déficience Humaine) du professeur Raffi au CHU de Nantes. Nous nous proposons au travers de ce travail d'estimer la prévalence et les caractéristiques du syndrome métabolique chez des patients VIH+ sous HAART depuis 1 à 4 ans. Cette étude permet également de préciser les facteurs de risque associés au syndrome métabolique, le profil glucido-lipidique et le statut inflammatoire des patients concernés, afin d'améliorer leur suivi et leur prise en charge thérapeutique. En parallèle, notre travail s'est focalisé sur le versant oxydatif du syndrome en étudiant une apolipoprotéine nouvellement décrite, l'apolipoprotéine H, afin d'en évaluer le rôle lors des perturbations métaboliques observées.

La première partie de ce manuscrit rassemble quelques généralités sur l'infection VIH, ses traitements et les conséquences métaboliques engendrées. La description de l'étude clinique et du travail réalisé, ainsi que les résultats et conclusions, sont présentés dans la seconde partie du document.

VIH ET DYSLIPIDEMIES

▪ VIH ET DYSLIPIDEMIES

1. GENERALITES SUR LE VIH

1.1. VIH : structure et cycle de réplication

Les virus de l'immunodéficience humaine (VIH) font partie de la famille des *retroviridae* et se définissent par leur structure et leur mode de réplication.

1.1.1. Structure

Les virions produits par bourgeonnement à la surface des cellules infectées par le virus, sont des particules de 90 à 120 nanomètres de diamètre.

Le core viral comprend deux molécules d'ARN, trois protéines et des enzymes virales : la transcriptase inverse (TI), la protéase et l'intégrase.

La capside virale est constituée de la protéine interne dite majeure, d'un poids moléculaire de 24 Kda : la p24. La protéine de nucléocapside ou p7 est associée aux molécules d'ARN. La protéine de matrice ou p17 est la plus externe et est associée à la protéase.

L'enveloppe virale, qui entoure la nucléocapside, est formée d'une double couche lipidique d'origine cellulaire et de deux glycoprotéines virales : la glycoprotéine transmembranaire gp41, liée par des liaisons faibles à la glycoprotéine d'enveloppe externe gp120, l'ensemble faisant saillie à la surface du virus sous forme de spicules (Figure 1).

Les structures du VIH-1 et 2 sont similaires ; seuls changent les poids moléculaires des différentes protéines et enzymes constitutives de ces virus.

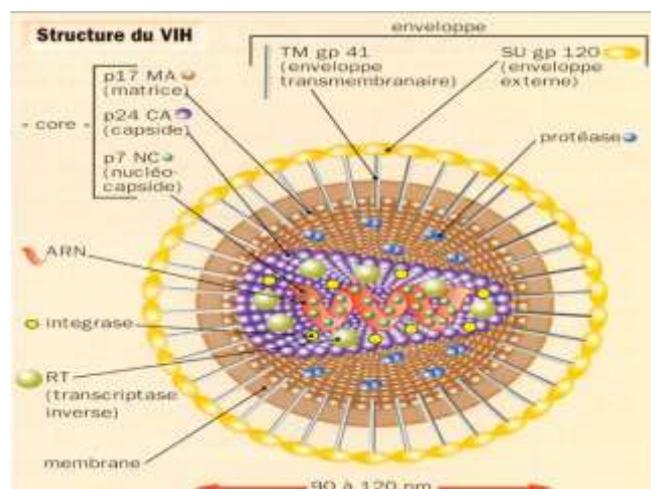


Figure 1 : Structure du virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (extrait de Huraux 2003)

1.1.2. Cycle de réplication

Le virus a un tropisme préférentiel pour les lymphocytes T CD4⁺ et les cellules de la lignée monocyttaire (monocyte/macrophage). La pénétration du virus dans la cellule cible nécessite l'attachement du virion par l'intermédiaire de la gp120 sur le récepteur CD4. Cette liaison de très haute affinité entraîne un changement conformationnel de la gp120 et libère une région spécifique de cette glycoprotéine appelée la boucle V3. Cette boucle se fixe à des co-récepteurs présents à la surface de la membrane cellulaire. Parmi les corécepteurs identifiés, deux semblent majoritairement utilisés par les VIH, CCR-5 et CXCR-4 dont le rôle initial est de fixer les chimiokines secrétées par la cellule.

De cette fixation de la gp120 au co-récepteur résulte le démasquage d'un peptide de fusion appartenant à la gp41. Il s'ensuit une fusion de l'enveloppe virale avec la membrane plasmique cellulaire, et la libération de la capside virale dans le cytoplasme. Après la décapsidation dans le cytoplasme, l'ARN viral est immédiatement rétrotranscrit en ADN double brin par la TI. Cet ADN, sous forme de complexe nucléoprotéique de pré-intégration migre vers le noyau et s'intègre de manière aléatoire sur le génome cellulaire grâce à l'intégrase virale et prend ainsi le nom d'ADN proviral. Cette étape conclut le cycle précoce de la réplication virale.

La deuxième étape, ou phase tardive, va conduire à la libération de nouveaux virus par la cellule sous le contrôle de facteurs cellulaires et de protéines de régulation virale. L'ADN proviral intégré est transcrit en ARN précurseur par l'ARN polymérase II cellulaire. L'état d'activation de la cellule hôte est un facteur clé dans le déclenchement de cette transcription. L'épissage alternatif de l'ARN précurseur permet la génération des ARN codant pour les protéines virales régulatrices et les protéines virales de structure. La traduction des ARN messagers dans le cytoplasme de la cellule donne naissance à des polyprotéines virales codées, d'une part par les gènes *gag* et *pol* et d'autre part par le gène *env*. La polyprotéine *env*, codée par le gène *env*, est clivée par une protéase cellulaire en deux protéines d'enveloppe qui seront glycosylées par les enzymes de la cellule pour donner la gp120 et la gp41. Quant à la polyprotéine *gag-env*, c'est au moment du bourgeonnement du virus hors de la cellule qu'elle va subir un clivage par la protéase virale pour donner les protéines constitutives internes du virus et ses trois enzymes. Cette étape de maturation est indispensable pour que le virus acquiert un caractère infectieux et puisse infecter d'autres cellules (Figure 2).

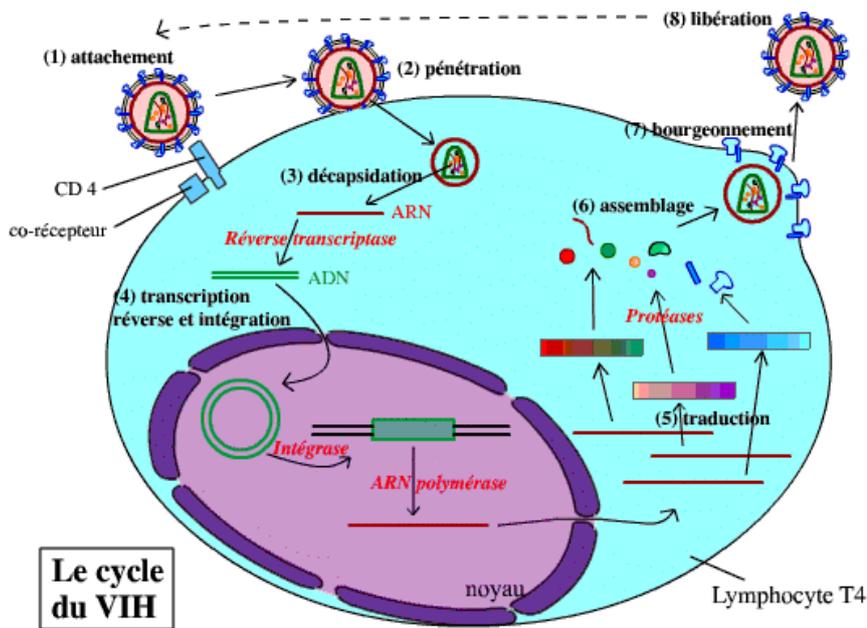


Figure 2 : Cycle de réplication du VIH-1 (extrait de Huraux 2003)

1.1.3. Pathogénèse

Cette infection se caractérise par une réplication continue, en particulier dans les tissus lymphoïdes, d'un virus hautement variable résultant des nombreuses erreurs de copie effectuées par la TI lors du cycle de réplication.

Il a été calculé qu'il survient environ une erreur pour 10 000 bases par cycle de réplication. Or, selon la dynamique très active de la réplication du VIH, on estime à environ 10 milliards le nombre de nouveaux virus produits chaque jour par une personne infectée. Cette variabilité confère au virus un pouvoir d'adaptation lui permettant d'échapper aux réponses immunes et aux thérapeutiques antirétrovirales par la sélection de mutants résistants.

Durant le processus infectieux du virus dans les cellules cibles, le mécanisme de destruction des lymphocytes CD4+ n'est pas parfaitement connu et son origine est probablement multifactorielle.

Interviennent :

- la lyse directe par l'effet cytopathogène du virus,
- la lyse indirecte par l'intermédiaire des lymphocytes T CD8+ cytotoxiques vis-à-vis des lymphocytes CD4+ non infectés mais porteurs passifs de gp virales,

- l'apoptose des cellules infectées,
- l'hyperstimulation cellulaire aboutissant à l'anergie des cellules.

Après exposition au virus, la primo-infection s'accompagne d'un pic de réplication virale avec des titres élevés de virus plasmatique (charge virale), d'une diminution du nombre de lymphocytes CD4+ et d'une augmentation du nombre de lymphocytes CD8+. La réponse immune spécifique T s'accompagne ensuite d'un contrôle de la réplication virale avec une diminution rapide de la charge virale.

Cette primo-infection est suivie d'une phase de latence clinique (10 ans environ en l'absence de traitement) pendant laquelle la réplication virale est stable de même que le nombre de lymphocytes CD4+. A ce stade, la réplication virale est cependant active dans les tissus lymphoïdes où survient une détérioration anatomique et fonctionnelle.

A la phase tardive de l'infection, on observe une perte du contrôle de la réplication virale par le système immunitaire avec une augmentation de la charge virale suivie de la chute du nombre de lymphocytes CD4+ (Figure 3). Lorsque le taux de CD4 devient inférieur à un certain seuil critique, le risque d'infections opportunistes marquant l'entrée du patient au stade SIDA est très important. C'est avant ce stade que le clinicien intervient pour mettre en place une thérapie par anti-rétroviraux afin d'obtenir une réduction de la réplication virale, une restauration du système immunitaire avec stabilisation et augmentation du nombre de CD4+ et ainsi éviter le passage de l'infection au stade SIDA.

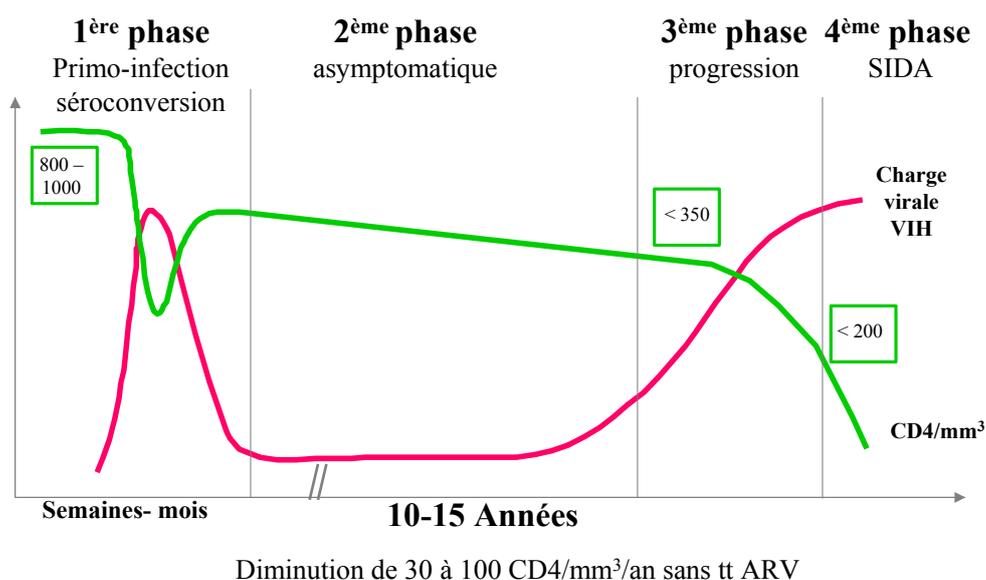


Figure 3 : Histoire naturelle de l'infection par le VIH

1.2. Les antirétroviraux

Les anti-rétroviraux inhibent la réplication virale à différentes étapes du cycle du VIH (Figure 4); ils sont virostatiques et ne permettent pas l'éradication du virus.

Il existe deux grandes classes de traitement antirétroviraux :

- les inhibiteurs nucléosidiques et non nucléosidiques de la transcriptase inverse,
- les inhibiteurs de protéases.

Depuis quelques années, il existe de nouvelles molécules qui enrichissent l'arsenal thérapeutique (inhibiteurs de fusion, anti-intégrases...).

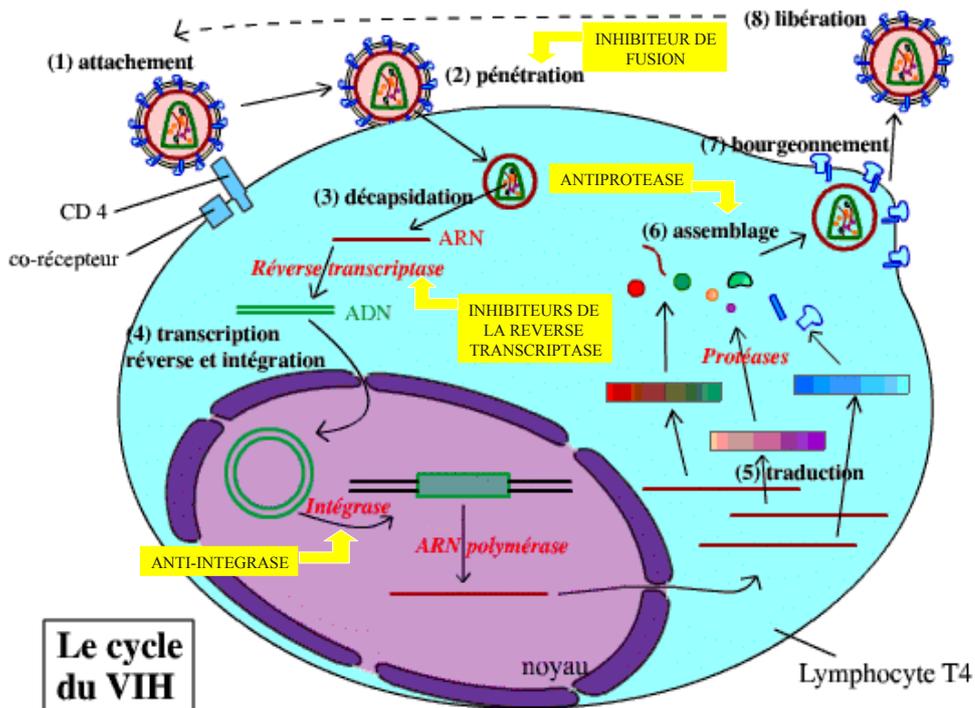


Figure 4 : Cible d'action des traitements antirétroviraux dans le cycle de réplication du VIH-1 (extrait de Huraux 2003)

1.2.1. Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

Ces molécules sont des promédicaments qui doivent être triphosphorylés dans la cellule pour être actifs. Ils entrent alors en compétition avec les nucléosides naturels (Figure 4). Ils sont dépourvus de groupement hydroxyles en 3', de sorte que leur incorporation empêche l'enzyme de procéder à l'incorporation d'un nouveau nucléotide entraînant l'arrêt simple de l'élongation. Le Tableau I présente les principales caractéristiques des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI). La principale toxicité imputée à cette classe de molécules concerne la toxicité mitochondriale due à l'inhibition non spécifique de l'ADN polymérase γ mitochondriale. Plusieurs organes et tissus sont concernés comme le pancréas et les muscles. En particulier, les analogues de la thymidine (AZT, d4T) sont impliqués dans la survenue de lipoatrophies plus ou moins sévères.

1.2.2. Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

Les principales caractéristiques des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) sont présentées dans le tableau II. Les analogues non nucléosidiques agissent par inhibition non compétitive de la TI en se fixant dans une poche hydrophobe située près du site de fixation de l'enzyme (Figure 4). Ce sont des inhibiteurs puissants et très sélectifs du VIH-1, et sont inactifs sur le VIH-2. A ce jour, les INNTI ne semblent pas impliqués dans les mécanismes physiopathologiques à l'origine de lipodystrophies.

1.2.3. Les inhibiteurs de la protéase

Les inhibiteurs de la protéase ou IP bloquent la phase tardive de la maturation virale (Figure 4). Selon le cycle de multiplication du virus, la protéase du VIH clive les polypeptides précurseurs, produits des gènes codant pour les protéines de structure et les enzymes du virion. Par conséquent, les virions produits sous IP sont immatures et incapables d'infecter de nouvelles cellules.

Ces molécules sont métabolisées par le cytochrome P450, ce qui est à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses. De ce fait, les associations de deux IP ou d'IP et INNTI peuvent nécessiter des ajustements posologiques. Les principaux inhibiteurs de protéase ou

antiprotéases (IP) sont décrits dans le tableau III. L'utilisation des IP est associée, à des degrés divers, à une redistribution des graisses, à des troubles de la glycorégulation et à des hyperlipidémies.

1.2.4. Les nouvelles classes de molécules

De nouvelles classes de molécules sont maintenant utilisables pour améliorer la prise en charge thérapeutique des patients VIH+ et permettre de diminuer la multiplication du virus. Ces molécules agissent sur les différentes étapes d'entrée du virus dans la cellule cible (Figure 4):

- fixation sur la molécule CD4 (anti-CCR5),
- fusion entre l'enveloppe et la membrane cellulaire (inhibiteurs de fusion),
- intégration du génome viral (anti-intégrase).

Leur utilisation très récente les exclut naturellement de toute liaison avec la survenue d'un syndrome métabolique chez le patient VIH+.

Tableau I : Principales caractéristiques des inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)

DCI	Nom commercial	Posologie par jour (adulte)	1/2 vie (heures)	Effet secondaires
Zidovudine (AZT)	Rétrovir	2 x 250 à 300mg	1,1	Myélotoxicité Myopathies, nausées
Didanosine (ddI)	Videx	250mg (< 60kg) 400mg (> 60kg)	1,6	Diarrhée, pancréatite Neuropathies périphériques
Zalcitabine (ddC)	Hivid	3 x 0,75mg	1,2	Stomatite, pancréatite Neuropathies périphériques
Stavudine (d4T)	Zerit	2 x 30mg (< 60kg) 2 x 40mg (> 60kg)	1	Cytolyse Neuropathies périphériques
Lamivudine (3TC)	Epivir	2 x 150mg	3 à 6	Myélotoxicité (avec AZT)
Abacavir (ABC)	Ziagen	2 x 300mg	1,5	Hypersensibilité (Hsp)
Ténofovir (TDF)	Viread	245mg	8	Syndrome de Fanconi
Emtricitabine (FTC)	Emtriva	200mg	10	Diarrhée, hypersensibilité Myélotoxicité

Tableau II : Principales caractéristiques des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

DCI	Nom commercial	Posologie par jour (adulte)	1/2 vie (heures)	Effet secondaires
Nevirapine	Viramune	2 x 200mg	25 à 30	Eruptions cutanées, Hsp Hépatites
Efavirenz	Sustiva	600mg	40 à 55	Eruptions cutanées, Hsp Troubles neurosensoriels Augmentation des transaminases

Tableau III : Principales caractéristiques des inhibiteurs de protéase.

DCI	Nom commercial	Posologie par jour (adulte)	1/2 vie (heures)	Effets secondaires
Indinavir/r	Crixivan	2 x 600mg	2	Lithiase rénale, troubles digestifs Anémie hémolytique Augmentation des transaminases et des CPK Intolérance au glucose, lipodystrophies
Saquinavir/r	Invirase	2 x 800mg	2	Troubles digestifs, céphalées Augmentation des transaminases et des CPK Intolérance au glucose
Fosamprénavir/r	Telzir	2 x 700mg	15 à 23	Troubles digestifs, rashes cutanés, paresthésies Intolérance au glucose, lipodystrophies
Lopinavir/r	Kaletra	2 x 400mg	5 à 6	Diarrhée, nausées Hypertriglycéridémie Augmentation des transaminases
Atazanavir/r	Reyataz	2 x 150mg	8,6	Hyperbilirubinémie, troubles digestifs
Tipranavir/r*	Aptivus	2 x 500mg	4,8 à 6	Prurit, éruptions cutanées Troubles digestifs Troubles lipidiques
Darunavir	Prezista	2 x 600mg	15	Diarrhées Hypertriglycéridémie
Nelfinavir	Viracept	3 x 750mg	3,5 à 5	Diarrhée Troubles lipidiques, intolérance au glucose
Amprénavir	Agénérase	2 x 600mg	7,1 à 10	Troubles digestifs, éruptions cutanées Paresthésies Anomalies du bilan hépatique
Ritonavir	Norvir	100 ou 200*mg (Boost)	3 à 5	Troubles digestifs, diarrhée Paresthésies, dysgueusies

1.3. Indications thérapeutiques et stratégies d'utilisation des antirétroviraux

1.3.1. Quand débiter le traitement ?

Le traitement est recommandé chez tous les patients symptomatiques ou au stade SIDA. Chez les patients asymptomatiques ou ayant des manifestations dites du groupe B isolées (Tableau IV), il est recommandé en France de différer le traitement, à condition que les lymphocytes T CD4+ soient stables et supérieurs à 350/mm³. Cette décision peut être reconsidérée dans le cas où la charge virale est très élevée (ARN plasmatique > 100 000 copies/mL).

Le traitement est également recommandé chez les patients dont le taux de lymphocytes T CD4+ est inférieur à 350 par mm³ ou à 20% des lymphocytes totaux, quelle que soit la charge virale. Les patients dont le taux de lymphocytes T CD4+ est supérieur à 350 par mm³ font l'objet d'une surveillance biologique régulière tous 3 ou 6 mois pour évaluer la stabilité de la charge virale et du taux de CD4+. La date du début de traitement est ainsi évaluée par le médecin en fonction de la pente de décroissance des lymphocytes CD4+ et de l'augmentation de la charge virale. Cette décision est individualisée et met en balance les bénéfices escomptés (réduction de la morbidité et de la mortalité induite par l'infection par le VIH) et les risques encourus (complications à long terme).

Lorsque le taux de lymphocytes CD4+ est inférieur à 200 par mm³ ou inférieur à 15% des lymphocytes totaux, le traitement doit être mis en place rapidement pour éviter la survenue d'infections opportunistes.

Tableau IV : Classification de l'infection pour le VIH (CDC-1993)

Nombre de lymphocytes CD4+	Stade A	Stade B	Stade C
	(asymptomatique primo-infection ou polyadénopathie)	(symptomatique sans critère A ou C)	(SIDA)
≥ 500/mm ³ (≥ 29%)	A1	B1	C1
200 à 499/mm ³ (14 à 28%)	A2	B2	C2
< 200/mm ³ (< 14%)	A3	B3	C3

■ Stade SIDA aux Etats-Unis ; ▨ Stade SIDA en France ; % = pourcentage par rapport aux lymphocytes totaux.

Révision 1993 du système de classification de l'infection VIH pour les adultes et adolescents. MMWR 1992 ;41 (N°RR-17) BEH N°11/1993 p36-7.

1.3.2. Stratégies thérapeutiques

Le traitement de l'infection VIH est une association d'antirétroviraux appartenant aux différentes classes de molécules précédemment décrites. Les différentes modalités d'association, décrites dans le dernier « rapport Yeni », sont d'une efficacité globalement équivalente (Hammer *et al.*, 2006).

L'objectif du traitement antirétroviral est de rendre l'ARN plasmatique indétectable au seuil le plus bas (<40 copies/ml) en quelques semaines (3 à 6 mois maximum). Afin d'optimiser la réponse immunovirologique au cours des 6 premiers mois de traitement, il convient d'utiliser d'emblée un traitement assez puissant en associant au minimum trois molécules des différentes classes thérapeutiques décrites précédemment (Figure 5).

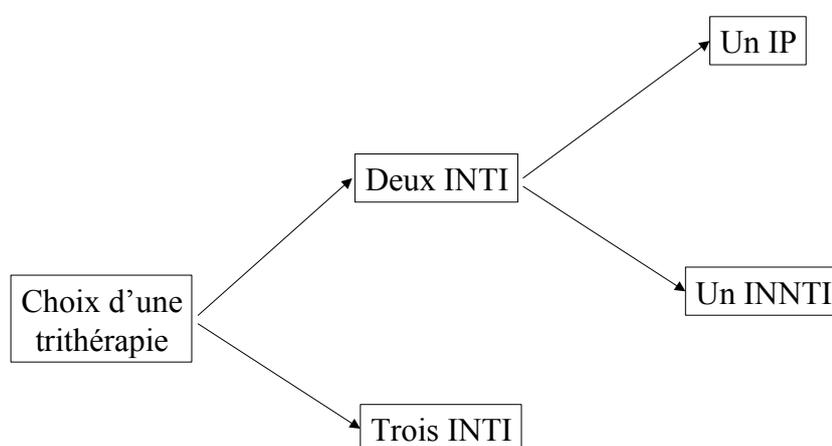


Figure 5 : Choix préférentiels d'antirétroviraux pour le traitement initial de l'infection par le VIH-1 (extrait de Huraux 2003)

Après l'échec d'un traitement initial, les options thérapeutiques ultérieures se réduisent, en grande partie suite à l'apparition de résistances du virus aux antirétroviraux.

Il est généralement admis que la poursuite d'un traitement à vie est un objectif raisonnable pour la prise en charge thérapeutique du patient. Cependant, le traitement antirétroviral induit fréquemment chez les patients un syndrome lipodystrophique combinant des troubles métaboliques tels que des dyslipidémies, une insulino-résistance et une anomalie de répartition des graisses. Les troubles métaboliques auxquels sont désormais exposés les patients traités posent le problème d'une exposition accrue aux maladies cardio-vasculaires. Il est donc important de connaître précisément les causes et la physiopathologie de ces troubles métaboliques, et d'en identifier les facteurs de risque afin d'optimiser la prise en charge des patients à long terme.

2. COMPLICATIONS METABOLIQUES DES PATIENTS VIH+ SOUS HAART

2.1. Rappels sur le métabolisme lipidique

2.1.1. Les lipoprotéines

➤ Structure des lipoprotéines

Les lipoprotéines (Lp) sont des complexes macromoléculaires, pseudomicellaires, solubles dans l'eau, constitués de lipides associés à un ou plusieurs types de protéines spécifiques appelées apolipoprotéines (Apo). Leur rôle est d'assurer le transport et la distribution des graisses d'origine endogène ou exogène dans l'organisme.

Schématiquement, les Lp présentent, pour la plupart, une structure sphérique. Le noyau central est occupé par les lipides apolaires très hydrophobes (triglycérides, cholestérol estérifié), tandis que des composés amphipathiques (phospholipides, cholestérol libre et Apo) assurant la solubilisation, se situent en surface (Figure 6).

La structure des Lp est en perpétuel remaniement : ces particules vont ainsi subir de nombreuses modifications physiologiques tout en circulant dans le sang.

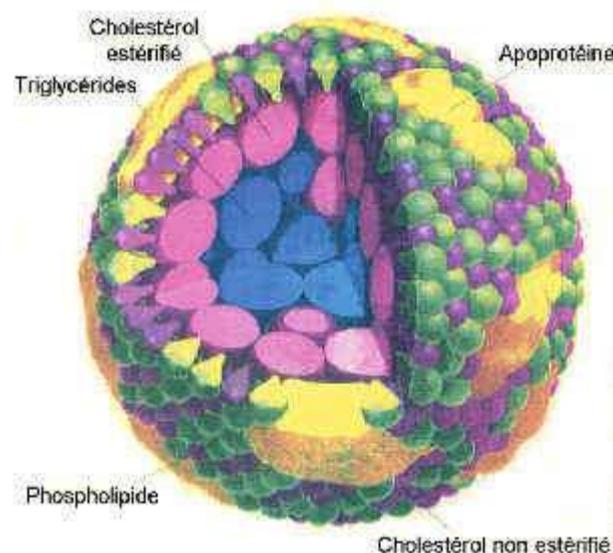


Figure 6 : Représentation schématique d'une lipoprotéine (extrait de Luc 1991)

➤ **Classification des lipoprotéines**

Selon leur composition lipidique et protéique (Tableau V), les Lp ont différentes densités et peuvent ainsi être isolées par mobilité électrophorétique.

Tableau V : Caractéristiques générales des lipoprotéines (d'après Luc 1991)

Lipoprotéine	Densité	Taille (nm)	Masse (10 ⁶ Da)	Composition (% masse) P/PL/CL/CE/TG	Apolipoprotéines principales
Chylomicrons	< 0,96	100-1000	> 150	2 / 5 / 1 / 2 / 90	B48,C,E
VLDL	0,96-1,006	30-70	5-130	10 / 16 / 7 / 13 / 54	B100,C,E
IDL	1,006-1,019	25	4	17 / 20 / 9 / 34 / 20	B100,C,E
LDL	1,019-1,063	20	3	23 / 21 / 11 / 41 / 4	B100
HDL₂	1,063-1,125	10	0,4	42 / 35 / 5 / 13 / 5	A1,A2
HDL₃	1,125-1,210	8	0,2	72 / 20 / 2 / 5 / 1	A1

P = protéine ; PL = phospholipides ; CL = cholestérol ; CE = cholestérol estérifié ; TG = triglycérides

• **Les Chylomicrons**

Ce sont de grosses particules de très faible densité (densité < 0,96), présentes normalement en période post-prandiale uniquement. Ils sont riches en triglycérides (TG) (90% des lipides) et ne contiennent que 2 à 3% de protéines, essentiellement de l'Apo B48 d'origine exclusivement intestinale ainsi que des Apo A1, C2 et C3.

• **Les lipoprotéines de très basse densité**

Aussi appelées VLDL (Very-low-density lipoprotéin), de densité inférieure à 1,006 (0,96 < densité < 1,006), elles sont abondantes dans la circulation quelques heures après un repas. Les VLDL sont de taille inférieure aux chylomicrons. Toutefois, elles sont riches en TG ceux-ci représentant plus de 50% de leurs lipides. Les protéines représentent 10% de leur masse totale : l'Apo B100 d'origine hépatique et les Apo E, C2, C3.

• **Les lipoprotéines de densité intermédiaire**

Aussi appelées IDL (Intermediary-density lipoprotein), de densité comprise entre 1,006 et 1,019. Elles sont habituellement absentes chez un sujet normal à jeun. Elles sont riches en cholestérol (CT), TG et Apo B et E. Elles correspondent à des étapes métaboliques intermédiaires des VLDL aux LDL.

• Les lipoprotéines de basse densité

Aussi appelées LDL (Low-density lipoprotein), elles ont une densité comprise entre 1,019 et 1,063. Très riches en CT (60 à 70% des lipides), elles sont aussi plus riches en protéines (25% de leur masse). Plus leur densité est élevée, plus elles sont riches en CT et en Apo B100 d'origine hépatique. Les Apo C2, C3 et E y sont retrouvées en faible quantité.

• Les lipoprotéines de haute densité

Aussi appelées HDL (High-density lipoprotéin), elles ont une densité comprise entre 1,063 et 1,210. Elles sont séparées en sous-classe : les HDL₂ (1,063 < d < 1,125) et les HDL₃ (1,125 < d < 1,210). Riches en CT (40% des lipides) et en phospholipides (50% des lipides), elles sont composées pour moitié de protéines (50% de leur masse totale). Les Apo sont essentiellement des Apo A1 et A2, ainsi que les Apo C2, C3 et E. D'origine intestinale et hépatique, elles déchargent les tissus périphériques de leur cholestérol inutilisé.

➤ Le contenu protéique des lipoprotéines

Les Apo diffèrent entre elles par leur structure primaire et leur conformation au sein de la particule lipoprotéique (Tableau VI). Leur répartition dans les lipoprotéines est soumise à des remaniements permanents dus à des échanges entre les Lp elles-mêmes ou entre les Lp et les tissus.

Ces Apo participent aux processus métaboliques des Lp : biosynthèse, maturation, transformation, échanges avec les cellules de l'organisme et catabolisme.

• L'Apo A1

C'est une Apo de 28 KDa , constituant majeur des HDL. Elle est synthétisée par le foie et l'intestin grêle. Elle permet la liaison des HDL aux cellules, entraînant ainsi la captation du cholestérol des cellules. C'est un des principaux cofacteurs de la Lécithine Cholestérol Acyl Transférase (LCAT). Elle peut moduler également l'activité de la Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP) dans les échanges avec les Lp riches en TG. Des propriétés anti-oxydantes lui ont été attribuées en participant à la prévention de l'oxydation des LDL.

• L'Apo B100

C'est une Apo de 550 KDa, présente en grande proportion sur les VLDL, les IDL et les LDL. Synthétisée par le foie, l'Apo B100 est essentielle, de par son rôle structural, pour la synthèse et la sécrétion des Lp qui la contiennent. Elle exerce également un rôle fonctionnel pour leur catabolisme, de part sa fonction de ligand vis-à-vis du récepteur des LDL (ou récepteur Apo B/E).

La synthèse et la sécrétion de l'Apo B100 est régulée par les concentrations hépatiques de CT et/ou de TG et d'acides gras (AG).

• L'Apo B48

C'est une Apo de 265 KDa, présente dans les chylomicrons. Elle est synthétisée par l'intestin et participe à l'assemblage des chylomicrons d'origine intestinale.

• L'Apo C2

C'est une Apo de 8,8 KDa, présente en grande proportion sur les VLDL, les chylomicrons et dans la moindre mesure sur les HDL. Elle est synthétisée essentiellement par le foie, et en partie par l'intestin. L'Apo C2 est un activateur de la LCAT et de la lipoprotéine lipase (LPL).

• L'Apo C3

C'est une Apo de 8,9 KDa, présente en grande proportion sur les VLDL, les chylomicrons et les LDL. Elle est synthétisée par le foie et l'intestin grêle. Le rôle in vivo de cette Apo est mal connu. C'est un modulateur du métabolisme des Lp riches en TG. L'Apo C3 réprime l'activité de la LPL, inhibe la captation des remnants de chylomicrons et réduit l'affinité de l'Apo B voisine vis-à-vis des récepteurs de LDL.

• L'Apo E

L'Apo E fait 34 KDa et se présente en majorité sur les VLDL, les chylomicrons et leurs remnants, ainsi que sur les HDL. Elle est majoritairement synthétisée par le foie, surtout dans les situations de forte demande cellulaire en cholestérol. L'Apo E est un ligand caractéristique du récepteur des LDL (ou récepteur Apo B/E), du récepteur des VLDL et du LDL receptor-related proteins (LRP). De ce fait, l'Apo E joue un rôle déterminant dans la captation hépatique des particules issues de la lipolyse, des remnants de chylomicrons et des IDL.

En outre, l'Apo E faciliterait la sortie du cholestérol des cellules spumeuses et jouerait un rôle dans l'inflammation.

• L'Apo H

L'Apo H ou β_2 -glycoprotéine I (β_2 GP1) est une protéine sérique de 55 KDa composée de cinq domaines homogènes. Elle appartient aux Apo mineures, et se présente en majorité sous forme libre dans le plasma. Le rôle de l'Apo H reste encore peu compris de nos jours. L'un des objectifs de notre travail est de préciser les rôles qui incombent à cette Apo.

Tableau VI : Caractéristiques générales et fonctions des apolipoprotéines

Apolipoprotéines	Lipoprotéines principales	Masse (kDa)	Concentration (g/L)	Fonction
A1	HDL	28	0,80-1,50	Activateur LCAT Liaison récepteur HDL Transport inverse du cholestérol
A2	HDL	17	0,30-0,60	Activateur Lipase hépatique
A4	Chylomicrons HDL	46	0,10-0,30	Liaison récepteur HDL Transport inverse du cholestérol
B100	LDL VLDL	550	0,60-1,20	Liaison récepteur LDL
B48	Chylomicrons	265	<0,05	Absorption des lipides alimentaires
C2	Chylomicrons VLDL	8,8	0,03-0,07	Activateur LPL
C3	Chylomicrons VLDL	8,9	0,02-0,06	Inhibition LPL Régulation liaison aux récepteurs LDL
E	Chylomicrons VLDL HDL	34	0,01-0,06	Liaison récepteur LDL Liaison récepteur Apo E Transport inverse du cholestérol
H	-	55	0,15-0,30	Régulation activité procoagulante

➤ **Les protéines de transfert et les enzymes impliquées**

Les Lp subissent des modifications physiologiques dans la circulation sanguine. Ces modifications sont induites par l'action de protéines ou d'enzymes, les protéines assurant le transfert de lipides entre les particules lipoprotéiques et les enzymes la maturation de ces particules. Les Lp ou leurs remnants sont captés par des récepteurs au niveau des tissus périphériques ou au niveau hépatique pour y être dégradés.

• **La lipoprotéine lipase (LPL)**

La LPL est synthétisée par de nombreuses cellules dont les adipocytes, les myocytes et les cardiomyocytes. Elle est présente à la surface luminale des cellules endothéliales de nombreux tissus extra-hépatiques dont les tissus cardiaque, musculaire, squelettique, encéphalique, pulmonaire et adipeux, par liaison aux héparanes sulfates des protéoglycanes. Elle hydrolyse les TG des Lp de type VLDL et des chylomicrons. Elle génère ainsi des acides gras destinés à être estérifiés afin d'être stockés dans les adipocytes ou de fournir de l'énergie aux cellules musculaires et cardiaques. Son action s'accompagne de la conversion des Lp riches en TG en remnants de chylomicrons, IDL et LDL. S'ajoute à cela le transfert des Apo et des phospholipides vers les HDL. Elle est activée par l'Apo C2 et est inhibée par l'Apo C3 ou l'Apo E.

• **La lipase hépatique (HL)**

La HL est synthétisée dans les hépatocytes. Elle exerce une triple fonction de phospholipase et de mono- et triglycéride lipase. Elle hydrolyse les triglycérides des IDL et des remnants de chylomicrons et favorise leur épuration par le foie. Elle est à l'origine également de la conversion des HDL₂ en HDL₃.

• **La Lécithine Cholestérol Acyl Transférase (LCAT)**

La LCAT est synthétisée par le foie. Elle permet l'estérification du cholestérol libre à la surface des HDL mais aussi à la surface des LDL. Cette réaction est stimulée par l'Apo A1. La LCAT participe donc à la maturation des HDL, en agissant sur la transformation des HDL naissantes en HDL₃, puis en HDL₂. Elle participe également au transport inverse du cholestérol.

- **La protéine de transfert du cholestérol estérifié (CETP)**

La CETP est synthétisée dans les tissus hépatique, adipeux, et intestinal. Elle facilite le transfert ou les échanges des esters de cholestérol, triglycérides et phospholipides entre les HDL et les Lp riches en TG. Elle joue ainsi un rôle essentiel dans le transport inverse du cholestérol en augmentant l'épuration hépatique du cholestérol estérifié (CE). Cette action s'effectue en stimulant le transfert du CE des HDL vers les Lp de basse densité (VLDL et LDL) qui seront ensuite captées par les récepteurs hépatiques aux LDL (récepteur B/E et LRP).

- **La protéine de transfert des phospholipides (PLTP)**

La PLTP est synthétisée principalement au niveau hépatique, et surtout associée aux HDL dans le plasma. Elle contribue au transfert des phospholipides des Lp riches en TG vers les HDL pendant la lipolyse, ainsi que des échanges entre lipoparticules de type HDL. Son inactivation bloquerait les transferts de phospholipides à l'origine d'une réduction de la taille des HDL.

➤ *Les récepteurs cellulaires des lipoprotéines*

- **Les récepteurs LDL**

La famille des récepteurs LDL (LDL-R, VLDL-R, LRP) comprend un ensemble de protéines transmembranaires présentant une homologie structurale. Ces protéines sont présentes à la surface cellulaire et reconnaissent l'Apo E de façon spécifique. Le complexe Ligand LDL-récepteur ainsi formé est internalisé sous forme de vésicule intracellulaire ou endosome. Une diminution du pH dans l'endosome favorise une dissociation du complexe et permet de recycler le récepteur qui est transporté à la surface pour à nouveau y jouer son rôle. Ces récepteurs sont responsables de la plupart de la captation des LDL plasmatiques en condition normale. Les LDL subissent secondairement une dégradation enzymatique libérant le cholestérol, qui ensuite sera métabolisé.

- **Le VLDL-R** : Il est exprimés principalement sur les tissus extra-hépatiques avides en acides gras (tissus musculaire, adipeux et cardiaque), présente une spécificité pour l'Apo E. Il permet la captation des Lp riches en TG (VLDL, IDL, remnants de chylomicrons).

- **Le LDL-R** : Il a pour ligand l'Apo B100 et l'Apo E. Il permet la captation des Lp riches en cholestérol comme les LDL, et également des Lp riches en TG (VLDL, IDL).
- **Le LRP** : Il est impliqué dans la clairance des remnants de Lp enrichis en Apo E.

• **Les récepteurs de type scavenger (SR)**

On distingue plusieurs types de récepteur de type scavenger :

- **Le SR-A1** : C'est le récepteur éboueur des macrophages. Il permet la captation des LDL modifiées (oxydation, acétylation), et également des remnants de chylomicrons. Ce récepteur n'étant pas régulé, en situation pathologique se produit une accumulation de cholestérol dans les macrophages ou les cellules musculaires lisses à l'origine de la formation de cellules spumeuses.
- **Le SR-B1** : Ce récepteur lie les HDL avec une grande affinité et permet ainsi un transfert des esters de cholestérol depuis les HDL vers les cellules hépatiques et stéroïdiennes.

• **Les transporteurs Adenosine triphosphate-Binding Cassette (ABC)**

Le récepteur ABC de type A1 permet un transfert actif des lipides (cholestérol et phospholipides) des cellules endothéliales (en particuliers des macrophages) vers les HDL naissantes portant l'accepteur apolipoprotéique Apo A1.

2.1.2. Le métabolisme lipidique

L'assimilation et la répartition des lipides s'effectuent grâce à trois Lp principales :

- les chylomicrons intervenant en période post-prandiale ou voie exogène,
- les VLDL prenant le relais en dehors des périodes post-prandiales ou voie endogène,
- les HDL permettant le transport inverse du cholestérol des tissus périphériques vers le foie.

L'intervention des différentes Lp et Apo dans le métabolisme lipidique ainsi que les différentes enzymes citées précédemment sont représentées de façon schématique dans la figure 7.

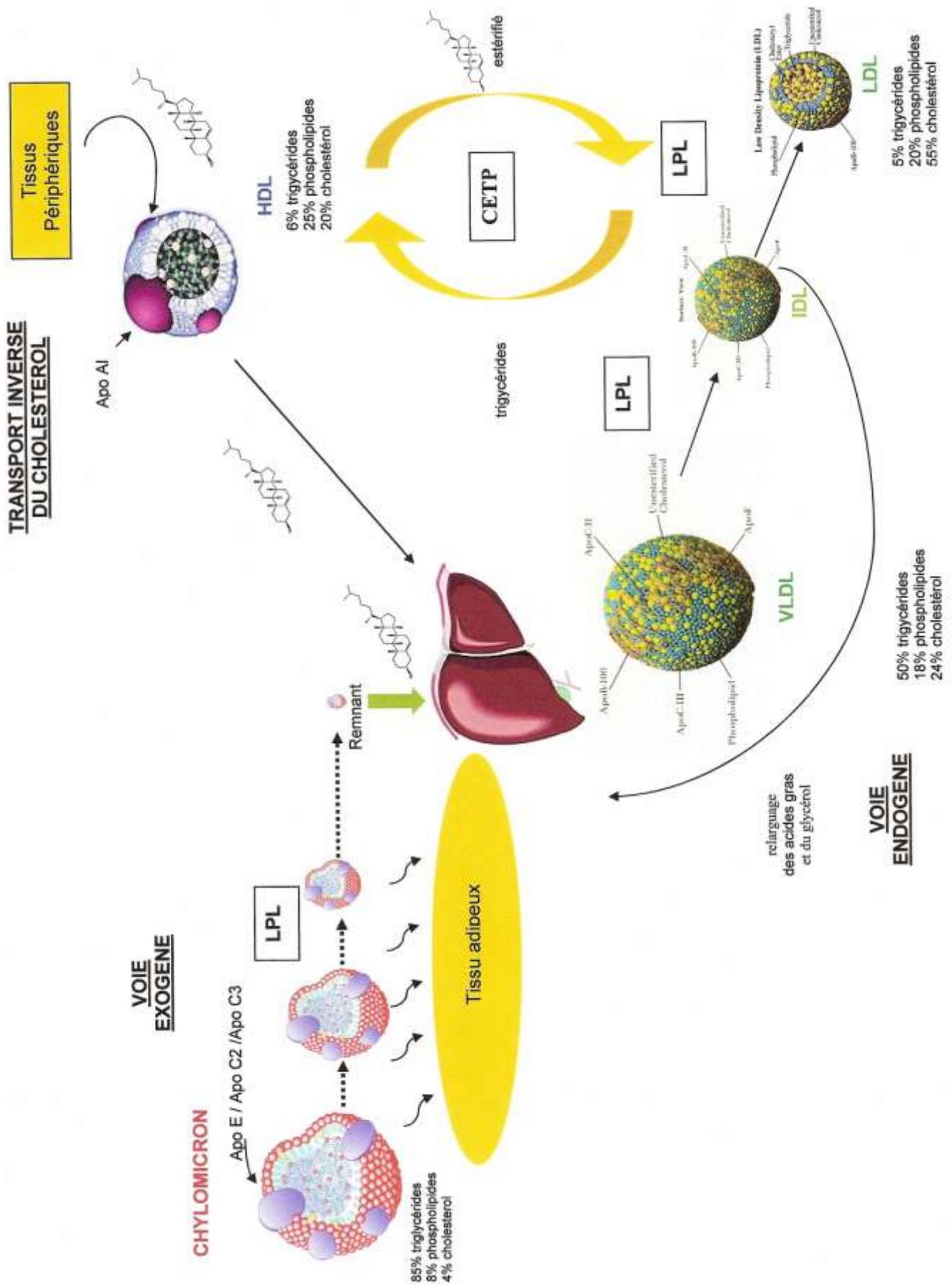


Figure 7 : Schéma du métabolisme des lipides
 LPL=lipoprotéine lipase ; CETP=protéine de transfert du cholestérol estérifié

➤ **Voie exogène**

En période post-prandiale, les chylomicrons sont chargés de transporter les lipides alimentaires jusqu'au foie et aux différents tissus. Les chylomicrons sont synthétisés par l'intestin et se chargent en TG et en cholestérol alimentaires par l'intermédiaire de l'Acyl coA cholesterol transferase (ACAT). Dans la lymphe, ces Lp, riches en cholestérol libre et en TG, se chargent en Apo C2, Apo E et en CE par échange avec les HDL. Dans le sang, elles subissent une lipolyse, *via* la LPL dont l'Apo C2 est le cofacteur, pour devenir des remnants de chylomicrons déchargés de leurs TG. L'hydrolyse des TG fournit du glycérol au foie, et des AG libres aux tissus périphériques. Dès lors, le remnant, chargé en CE, est capté par le foie par l'intermédiaire des LRP pour la synthèse de VLDL, d'acides biliaires et de HDL.

➤ **Voie endogène**

En dehors des périodes post-prandiales, les VLDL sont chargées du transport des lipides endogènes, notamment les TG d'origine hépatique. De la même façon que les chylomicrons, les VLDL s'enrichissent dans la lymphe en Apo E et Apo C2 *via* les HDL. Ensuite, la LPL provoque leur catabolisme au profit des cellules musculaires et adipeuses qui récupèrent les AG libres, le glycérol et les phospholipides libérés. Dans le même temps, par échanges successifs avec les HDL, les VLDL se chargent en cholestérol estérifié (*via* la CETP), en phospholipides (*via* la PLTP) et en Apo (C et E) pour se transformer en IDL. En fonction des besoins, les cellules musculaires et adipeuses peuvent capter les VLDL et les IDL *via* les LDL-R spécifiques des Apo E et B présents sur ces molécules. Le catabolisme rapide des IDL sous l'action de la HL aboutit à l'obtention des LDL, riches en Apo C, E et en Apo B, qui seront, au final, endocytées par le foie par l'intermédiaire des LDL-R.

➤ **Transport inverse du cholestérol**

Dans le métabolisme lipidique, le rôle joué par les HDL est central. En effet, les HDL₃ épurent les tissus périphériques de leur cholestérol libre par l'intermédiaire de l'ABC-A1 et l'estérifient *via* la LCAT. Ce phénomène aboutit à la formation des HDL₂.

Ces HDL₂, riches en cholestérol estérifié, ont trois rôles :

- échange du CE contre le cholestérol libre des LDL,
- échange du CE contre les TG des VLDL et des chylomicrons sous l'action de la CETP,
- captation par le foie *via* le SR-B1 permettant l'apport du CE au foie pour la synthèse d'acides biliaires.

Ainsi, ce retour du cholestérol vers le foie par l'intermédiaire des HDL provoque une inhibition de la synthèse hépatique endogène, limitant de ce fait la quantité de cholestérol dans le sang.

2.1.3. Les troubles du métabolisme lipidique

➤ **Dysfonctionnements lipidiques**

Il existe deux grands types de dysfonctionnements lipidiques : les hyperlipoprotéïnémies, majoritaires, et les hypolipoprotéïnémies, minoritaires. Les hyperlipoprotéïnémies primaires sont liées directement à des anomalies du métabolisme des lipoprotéines. Les hyperlipoprotéïnémies secondaires ne sont qu'une des nombreuses manifestations d'un trouble métabolique associé. Il existe des formes multiples de ces hyperlipoprotéïnémies secondaires, issues notamment du dysfonctionnement lipidique consécutif à l'obésité et au diabète non insulino-dépendant.

La plupart des dyslipidémies sont associées au risque cardio-vasculaire. L'accumulation de lipides dans le sang, en association avec une prolifération des cellules musculaires lisses et des cellules endothéliales, conduit à un épaissement de la paroi des artères : c'est l'athérosclérose. Le lien entre les anomalies du métabolisme lipidique et le risque de survenue d'accidents cardio-vasculaires est clairement établi.

• Les facteurs de risque

Au niveau lipidique, les facteurs de risque cardio-vasculaires sont une augmentation du cholestérol total, du LDL-cholestérol et/ou une diminution du HDL-cholestérol. D'autres facteurs de risque non lipidiques sont également reconnus : les antécédents familiaux ou personnels de maladie artérielle coronarienne ou périphérique, l'hypertension artérielle, le tabagisme, le diabète ou encore l'obésité. Enfin, certains facteurs de risque sont plus controversés : l'âge (homme > 45 ans, femme > 55 ans), la ménopause précoce sans traitement substitutif, la sédentarité ou encore l'hypertriglycéridémie en présence d'un diabète ou d'une obésité.

• Diagnostic d'une hyperlipidémie

Le diagnostic d'une hyperlipidémie est fondé sur la mesure à deux reprises et après douze heures de jeûne sans interaction médicamenteuse : des concentrations plasmatiques de cholestérol total, des triglycérides, de HDL-cholestérol, de LDL-cholestérol. Il est possible de déterminer les concentrations plasmatiques de l'Apo B (corrélée positivement avec la fraction athérogène du cholestérol : LDL-cholestérol) et de l'Apo A1 (corrélée positivement avec la fraction anti-athérogène du cholestérol : HDL-cholestérol) et il faut observer l'aspect du sérum.

➤ Dyslipidémies liées à l'insulinorésistance

L'insulinorésistance induit des anomalies aussi bien dans le métabolisme exogène et endogène des Lp que dans le transport inverse du cholestérol.

• Sur les VLDL

Au niveau des tissus adipeux, l'insuline stimule l'activité de la LPL et induit une augmentation de l'expression de cette enzyme au niveau transcriptionnel et post-transcriptionnel. De plus, elle inhibe la lipolyse des TG stockés dans les adipocytes et favorise, parallèlement, leur synthèse *in situ* entraînant ainsi une diminution des acides gras libres. Dans le cas de l'insulinorésistance, l'activité anti-lipolytique de l'insuline est réduite et la concentration d'acides gras libres s'élève. Au niveau des hépatocytes, le flux d'acides gras favorise la synthèse des TG et augmente la sécrétion des VLDL. Le catabolisme des VLDL est

quantitativement normal. Il peut être cependant diminué en cas de déséquilibre glycémique important, consécutivement à une diminution de l'activité de la LPL. L'augmentation de la production des VLDL et la diminution de leur catabolisme induisent une augmentation de la concentration plasmatique de TG.

• Sur les LDL

Au cours de l'insulinorésistance, l'activité de la LPL est diminuée. La lipolyse des VLDL en LDL étant réduite, la production de LDL est diminuée. Chez les sujets sains, l'insuline favorise le catabolisme des LDL, vraisemblablement par augmentation du nombre de LDL-R. Au cours de l'insulinorésistance, elle le diminue et les LDL sont plus facilement oxydés. Cette oxydation des LDL s'accompagne d'une modification de l'Apo B100, alors mal reconnue par le LDL-R. L'épuration cellulaire des LDL est alors diminuée. La concentration de LDL-cholestérol peut augmenter en cas de déséquilibre glycémique important mais est généralement normale. En effet, au cours de l'insulinorésistance, la diminution de la clairance des LDL s'accompagne d'une diminution de leur production. Cependant, ces LDL circulantes sont plus aptes à l'oxydation. Elles deviennent plus petites et plus denses, donc plus athérogènes, puisqu'elles sont captées par les macrophages susceptibles de se transformer en cellules spumeuses.

• Sur les HDL

Le rôle de l'insuline dans le métabolisme des HDL est important. Au cours de l'insulinorésistance, les anomalies observées résultent de quatre mécanismes :

- la diminution de l'activité de la LPL qui induit une diminution de la clairance des chylomicrons et des VLDL et donc une baisse de la production des HDL₃,
- la réduction de la synthèse de l'Apo A1 au niveau de l'hépatocyte et peut être au niveau de l'entérocyte, ainsi que celle de la concentration plasmatique de HDL-cholestérol, principalement de la sous fraction HDL₂,
- l'augmentation des activités de la CETP et la PLTP entraînant l'enrichissement des HDL₂ en TG par un transfert accru des TG des VLDL vers les HDL et un transfert des esters de cholestérol des HDL vers les VLDL mais aussi vers les LDL petites et denses lorsque l'hypertriglycéridémie augmente,

- la stimulation de la HL. Les HDL₂ enrichies en TG sont un bon substrat pour la HL. Cette enzyme, stimulée, réduit la taille des HDL, augmente leur catabolisme et pourrait expliquer en partie l'abaissement de leur concentration.

➤ **Athérosclérose et conséquences cardio-vasculaires**

L'athérosclérose est un processus lent s'étalant sur des dizaines d'années. Cependant, il peut être accéléré dans certaines circonstances. Son évolution est marquée par trois principaux stades :

- **la lésion athéromateuse**, caractérisée non seulement par un dépôt de lipides dans les macrophages, situés juste sous l'endothélium, mais aussi dans le tissu conjonctif et les cellules musculaires. Ces macrophages, gorgés d'esters de cholestérol, sont aussi appelés des cellules spumeuses,
- le deuxième stade de l'athérosclérose est marqué par l'apparition de **la plaque fibreuse**. Les macrophages engorgés se détruisent et libèrent des substances activatrices de l'inflammation et de la prolifération cellulaire (cytokines pro-inflammatoires). Les cellules musculaires sont alors activées, sécrètent une matrice collagène et deviennent à leur tour spumeuses avant de mourir. Les débris cellulaires s'encapsulent dans la coque collagène, donnant la plaque fibreuse qui fait saillie dans la lumière artérielle,
- le stade ultime de l'athérosclérose est constitué par une plaque instable. Le processus lésionnel, une fois installé, fragilise la barrière endothéliale : à partir d'un certain stade d'évolution, les plaques d'athérosclérose ont tendance à se fissurer en surface. La lésion va déclencher l'activation des thrombocytes. Ces derniers sécrètent alors des plaquettes qui vont s'accumuler localement et favoriser la formation brutale d'un **thrombus**.

Chez le sujet sain, le macrophage, comme l'ensemble des cellules périphériques, est capable de capter le cholestérol. Les esters de cholestérol contenus dans ce dernier subissent une hydrolyse et des réestérifications cycliques. Le cholestérol non estérifié peut être pris en charge par les HDL. Si le sang est pauvre en HDL, le macrophage ne se vide pas de son cholestérol et risque de se transformer en cellule spumeuse. L'athérogénèse pourrait être considérée comme le résultat d'un débordement des fonctions physiologiques normales du macrophage.

2.2. Dyslipidémies et traitements antirétroviraux

Depuis l'apparition des thérapeutiques hautement actives ou HAART, l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine est devenue chronique pour la majorité des patients. La maladie et le virus sont désormais mieux contrôlés par les traitements anti-rétroviraux actuels. Ainsi, le confort de vie des patients traités s'est nettement amélioré. De plus, selon une estimation récente dans les pays développés, l'espérance de vie d'un patient VIH+ débutant un traitement anti-rétroviral en 2005 a augmenté de dix ans par rapport à celle d'un même patient ayant débuté un traitement en 1996 (Tableau VII).

Parallèlement à cela, des complications inconnues jusqu'alors, sont apparues dans le cadre de l'évolution de la maladie sous contrôle thérapeutique.

Tableau VII : Estimation du gain en espérance de vie des patients VIH+ sous HAART dans les pays développés (d'après Hogg, CROI 2007, Abs.972)

Date initiation HAART	Effectif	Incidence observée de décès* (pour 1000 patients-années)	Espérance de vie sous HAART (âge = 20 ans au début du traitement)
1996-1999	14993	45,1	24,3 ± 0,8
2000-2002	9895	35,1	27,1 ± 0,9
2003-2005	3614	27,8	33,2 ± 0,8

* Taux de mortalité standardisé sur l'âge chez les patients VIH+ mis sous HAART entre 1996 et 2005, et recevant le traitement depuis plus d'un an .

2.2.1. Lipodystrophies et dyslipidémies

➤ Modification de répartition des graisses

Des anomalies du métabolisme des glucides et des Lp, associées ou non à une répartition inhabituelle des graisses, ont été observées et regroupées sous le terme de lipodystrophie dont les manifestations cliniques principales sont la lipoatrophie et la lipohypertrophie.

Cliniquement, près de 60% des patients présentent une atrophie périphérique localisée au niveau de la face et des fesses ou une accumulation, dite centrale, de graisses au niveau de la poitrine, de l'abdomen ou de la nuque (bosse de bison) (Carr *et al.*, 1998 ; Carr *et al.*, 1999). Sous traitement antirétroviral pris au long cours, la modification de répartition des graisses se caractérise donc par une lipoatrophie des graisses sous-cutanées et une accumulation des

graisses au niveau viscéral. Des facteurs liés à l'infection, à l'hôte (âge, sexe, index de masse corporelle ou IMC) sont impliqués dans la physiopathologie de ce phénomène, mais le traitement par HAART semble également jouer un rôle majeur.

Une étude prospective sur des patients VIH+ débutant un traitement a permis d'étudier la modification de répartition des graisses en fonction de la durée d'exposition (Mallon *et al.*, 2003). Les résultats montrent que les phénomènes de lipoatrophie apparaissent dès les 6 premiers mois de traitement. S'ensuit une perte progressive de la graisse sous-cutanée de l'ordre de 14% par an (Figure 8). Le phénomène d'accumulation de graisse au niveau viscéral est plus tardif. Il touche environ 20 à 25% des patients sous HAART depuis au moins un an (Martinez *et al.*, 2001).

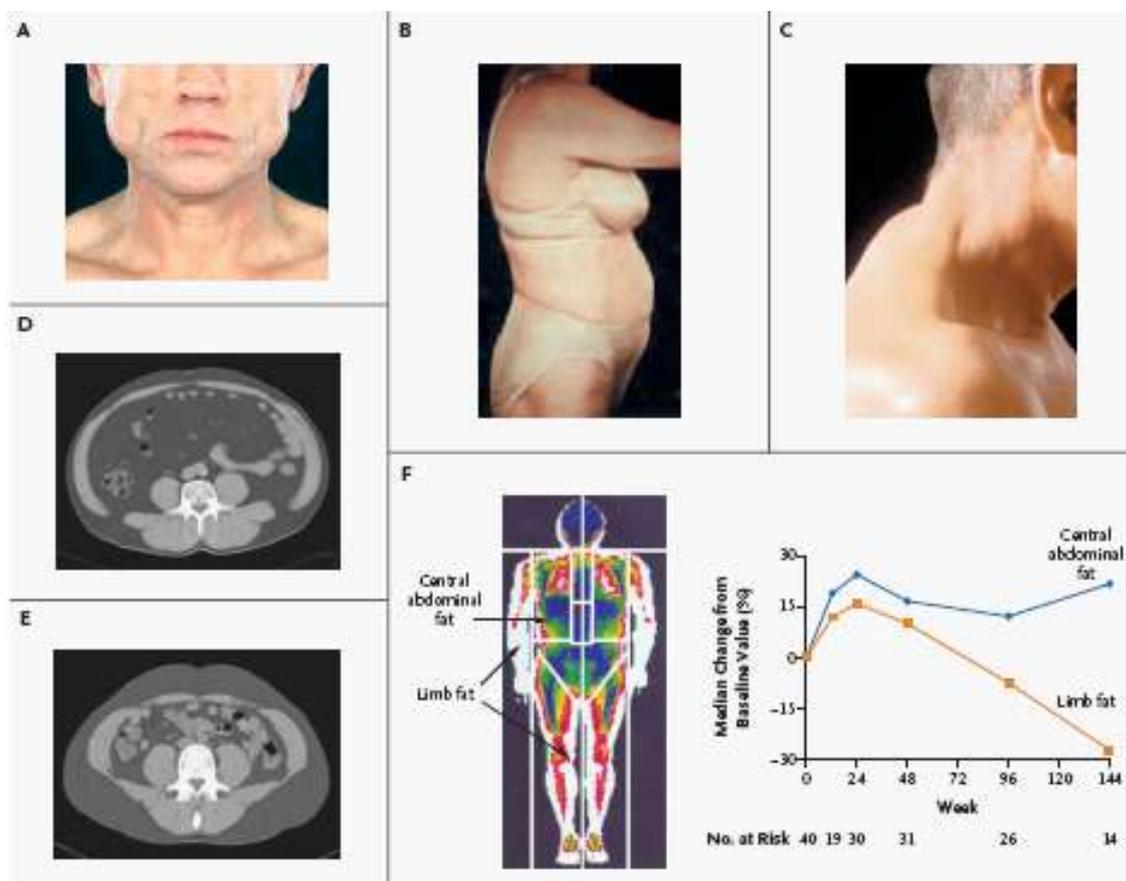


Figure 8 : Lipoatrophie et anomalie de répartition des graisses des patients VIH+ sous HAART

A-Lipoatrophie faciale. B-Accumulation des graisses abdominales et hypertrophies au niveau de la poitrine. C-« Bosse de bison ». D-Coupe de scanner abdominal (L4) montrant une réduction des graisses sous-cutanées (9 cm²) et une accumulation de graisses abdominales (106 cm²) chez un patient souffrant de lipodystrophie. E-Coupe de scanner abdominal chez un patient ne souffrant pas de lipodystrophie montrant 53cm² de graisses sous cutanées et 144cm² de graisses abdominales. F (gauche)-Coupe sagittale d'un examen par absorptiométrie aux rayons X. F (droite)-Données prospectives reflétant la répartition des graisses tissulaires chez un patient traité par HAART. (Images A et C issues de Carr *et al.*,1999 ; Graphique F issu de Mallon *et al.*,2003.)

L'abondance de la graisse intra-abdominale entraîne une lipolyse et une mobilisation des acides gras (AG) libres vers le foie *via* la veine porte. Ceci a pour effet de stimuler la synthèse hépatique des Lp et des Apo.

La caractérisation du type d'obésité, androïde ou gynoïde, s'avère capitale pour considérer le risque de perturbations lipidiques (Tableaux VIII et IX). Ceci est rendu possible par la simple mesure du tour de taille et du tour de hanche du patient. Le Tableau VIII décrit les valeurs du ratio tour de taille sur tour de hanche permettant de définir le type d'obésité en fonction du sexe. Le Tableau IX présente les principales complications associées aux deux types d'obésité.

Tableau VIII : Critères de détermination du type d'obésité diagnostiqué en fonction du sexe dans la population générale (d'après Luc 1991)

	Obésité androïde	Obésité gynoïde
Rapport T/H		
Homme	> 1	< 1
Femme	> 0,8	< 0,8

T/H : Rapport tour de taille sur tour de hanche (le tour de taille est la plus petite circonférence entre le sternum et le bassin, et le tour de hanche est la circonférence au niveau des grands trochanters).

Tableau IX : Complications associées au type d'obésité diagnostiqué (d'après Luc 1991)

Obésité androïde (abdomino-mésentérique)	Obésité gynoïde (fessio-crurale)
Maladies cardio-vasculaires	Arthropathies
Coronaropathie HTA Troubles du rythme Insuffisance cardiaque Accidents vasculaires cérébraux (ischémiques et hémorragiques)	Gonarthrose Coxarthrose Dorsalgie
	Veinopathie
	Varices Phlébites Thromboses Embolie
Complications respiratoires	
Insuffisance respiratoire Syndrome d'apnée du sommeil Hypoventilation alvéolaire, HTAP	
Complications métaboliques	
Insulino-résistance Baisse du cholestérol-HDL Hypertriglycéridémie DNID	
Cancers (colon, prostate)	Cancers (sein, utérus)
Atteinte hépato-digestive (stéatose)	Atteinte hépato-digestive (lithiase biliaire)

DNID = diabète non insulino-dépendant ; HTA = Hypertension artérielle ; HTAP = Hypertension artérielle pulmonaire.

➤ Mécanismes physiopathologiques

Le type d'antirétroviral et la durée d'exposition au traitement sont fortement associés au degré de sévérité des lipotrophies. Les études cliniques montrent que les IP sont le plus souvent associés à l'adiposité viscérale et les INTI à la perte du tissu périphérique. Selon des études *in vitro*, ces molécules semblent interférer dans les phénomènes de différenciation adipocytaire (Roche *et al.*, 2002). Il en résulte une perturbation de l'adipogénèse.

Les IP semblent interférer sur l'activation des PPAR- γ (peroxysome proliferator activated receptor γ) dont la voie de signalisation aboutit à la différenciation des pré-adipocytes en cellules matures (Lenhard *et al.*, 2000). De plus, les IP favorisent l'apoptose des adipocytes *in vitro* et sont ainsi à l'origine d'une lipolyse (Dowell *et al.*, 2000). Les mécanismes de modification de répartition des graisses et d'accumulation au niveau viscéral restent pour l'instant à l'étude. Concernant les INTI, les phénomènes de lipoatrophies résultent des effets non spécifiques de ces molécules. En effet, de part leur mécanisme d'action, les INTI inhibent l'ADN polymérase γ mitochondriale. La conséquence en est une déplétion en ADN et en protéines de la chaîne respiratoire dans les mitochondries des adipocytes (Nolan *et al.*, 2003) et provoque l'entrée en apoptose des cellules.

Si l'association d'INTI et d'IP paraît relativement délétère pour l'adipogénèse, les conséquences sont d'autant plus importantes sur le métabolisme du patient que celui-ci présente au moment de la mise sous traitement une charge virale et un IMC élevés (Mallon *et al.*, 2003).

➤ Modifications des paramètres lipidiques

Une étude prospective et multicentrique, concernant les patient VIH+ sous HAART, a montré que les patients sous IP souffrent d'hypercholestérolémie et d'hypertriglycéridémie (respectivement 23% et 40% des patients sous IP) (Friis-Moller *et al.*, 2003). Avant la mise sous traitement, les effets directs de l'inflammation chronique inhérente à la présence d'une répllication virale favorise l'augmentation des TG et la diminution du HDL-cholestérol (Grunfeld *et al.*, 1992 ; Riddler *et al.*, 2003). Sur ces bases, l'initiation d'un traitement antirétroviral va majorer les troubles lipidiques des patients et augmenter leur exposition aux risques cardio-vasculaires (Figure 9). Les IP, et plus particulièrement certaines molécules comme l'indinavir et le lopinavir, sont associés à une synthèse hépatique accrue en Lp riches en TG. En revanche, l'atazanavir ne semble pas avoir cet effet (Murphy *et al.*, 2003). Il paraît de plus en plus évident qu'au sein de chaque classe thérapeutique, IP ou INTI, l'impact de chaque molécule peut être différent.

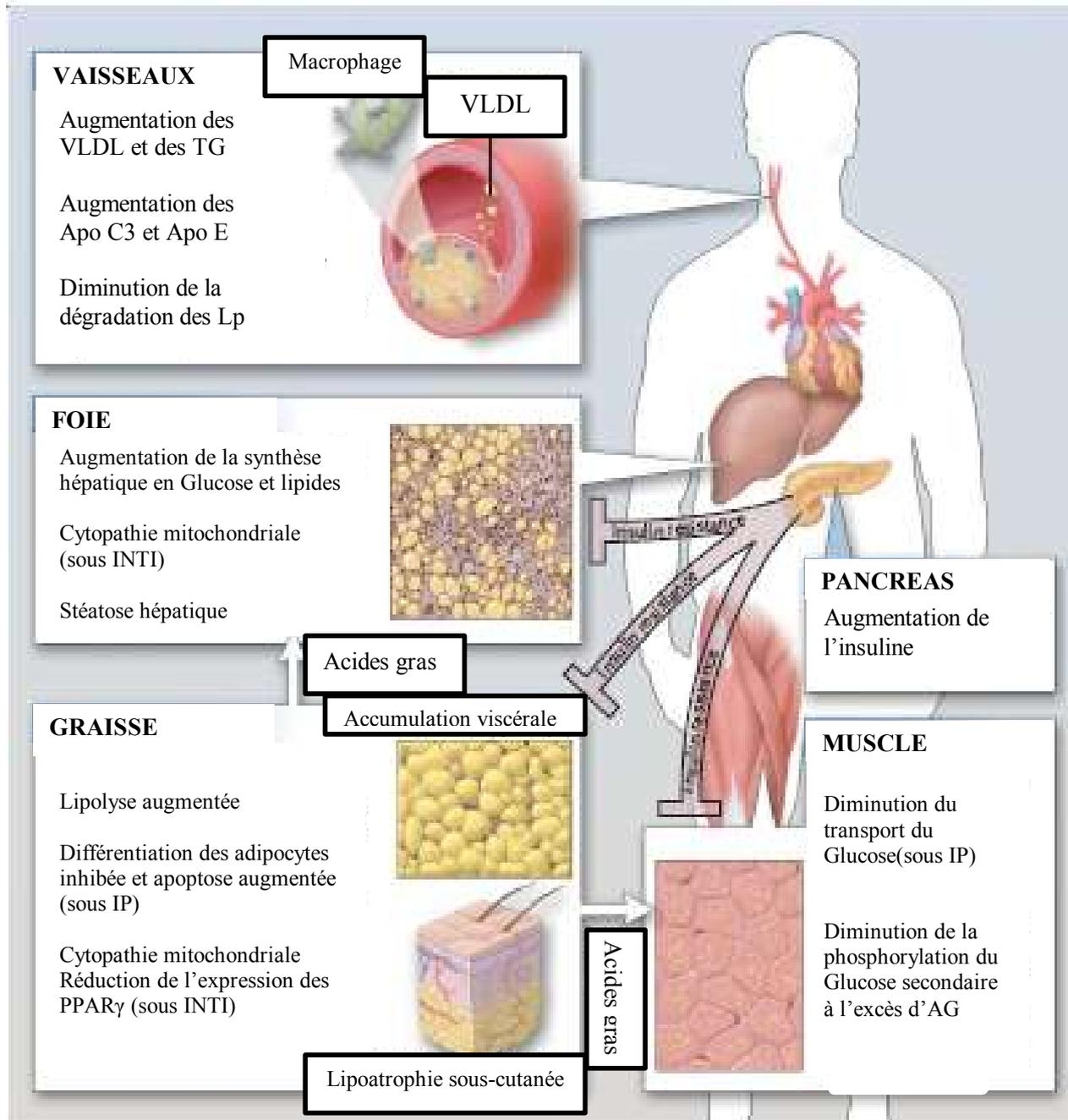


Figure 9 : Insulino-résistance et mécanismes responsables des anomalies métaboliques des patients VIH+ traités par HAART (extrait de Mallon *et al.*, 2003)

2.2.2. Insulinorésistance

➤ Origine et conséquence

L'insulinorésistance est basée sur une difficulté de l'insuline à agir au niveau de ses organes cibles. Cette insulinorésistance est dans un premier temps compensée par une sécrétion pancréatique exagérée, le patient restant normoglycémique mais en état d'hyperinsulinémie. Lorsque la fonction pancréatique se trouve débordée, la glycémie augmente et cet état conduit au développement d'un diabète non insulinodépendant (DNID).

L'insuline étant impliquée dans le métabolisme lipidique, cette hyperinsulinémie provoque des altérations des Lp circulantes et favorise le risque cardio-vasculaire.

D'après une étude longitudinale et multicentrique réalisée sur une cohorte de patients VIH+, le risque de développer un diabète est trois fois plus élevé chez les patients ayant reçus un traitement par HAART sur une période de trois ans que chez les patients non traités (Brown *et al.*, 2004).

➤ Insulinorésistance et HAART

Une augmentation significative des paramètres tels que l'insuline et le peptide C chez les patients sous IP a été soulignée, laissant supposer que l'insulinorésistance est un effet secondaire majeur du traitement par IP (Carr *et al.*, 1998). Partant de cette observation, des études *in vitro* réalisées sur différents IP (Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir et Ritonavir) ont permis de montrer que ces molécules semblent réduire le transport du glucose en interagissant sur un transporteur de glucose (Glut4) présent sur les adipocytes (Murata *et al.*, 2000). Plus récemment, il a été démontré que les IP ne sont pas les seules molécules impliquées. L'insulinorésistance touche également les patients traités par HAART associant uniquement des INTI et des INNTI. Ainsi, une étude a montré que la durée de traitement par INTI est liée à la survenue d'une insulinorésistance selon une analyse multivariée (Brown *et al.*, 2005). L'insulinorésistance, et notamment l'hyperinsulinisme, serait une réponse directe aux effets périphériques des INTI sur les adipocytes.

2.2.3. Maladies cardio-vasculaires

➤ *HAART et risque cardio-vasculaire*

Les effets délétères du virus du SIDA associés aux effets secondaires qu'engendre un traitement par HAART au long cours, placent la population des patients VIH+ traités comme étant à risque de développer des maladies cardio-vasculaires. Pour cette raison, l'étude DAD a été mise en place afin d'étudier l'impact d'un traitement par HAART sur le risque cardio-vasculaire. Les résultats de cette étude montrent que la survenue d'évènements cardio-vasculaires est directement liée à la durée d'exposition au traitement (Friis-Moller *et al.*, 2003). Bien entendu, à ce paramètre s'ajoutent les facteurs de risque classiques tels que l'hypercholestérolémie, un âge élevé, le tabac, le sexe et les antécédents familiaux de maladie cardio-vasculaire.

Grâce aux HAART, comme il a été décrit précédemment (Tableau VII), la mortalité due au syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) a diminué depuis l'année 2000. En revanche, la mortalité pour cause cardio-vasculaire a augmenté (Tableau X). En 2005, les pathologies cardio-vasculaires représentent la 4^{ème} cause de mortalité chez les patients VIH+, derrière les pathologies VIH, les cancers et l'hépatite C. Ainsi, même si désormais les patients VIH+ traités meurent moins du SIDA, ils sont de plus en plus exposés à ces nouvelles pathologies. Le risque cardio-vasculaire est ainsi devenu un sujet d'actualité pour les patients VIH+ traités au long cours.

Tableau X : Causes de décès chez les patients VIH+ (Enquête Mortalité 2005 en France) (d'après Lewden, CROI 2007, Abs.976)

Causes décès (%)	Mortalité 2000 (n = 964)	Mortalité 2005 (n=937)
SIDA	47,3	36
Cancer	10,8	16,4
Hépatite C	9,3	11,4
Cardio-vasculaire	7	9
Suicide	3,9	4,9
Infection non classante	6,8	4,6
Accident	1,8	2,6
Hépatite B	1,6	1,7
Hépatopathie	1,8	1,4
Overdose/Intoxication/Toxicomanie	1,8	1,3
Affection neurologique	0,4	1,2
Atteinte rénale	0,7	1,2
Atteinte Broncho-pulmonaire	0,1	1,1
Atteinte digestive	0,4	0,9
Cause iatrogène	1,6	0,9
Autres causes	4,7	5,6

➤ **Physiopathologie**

Pour autant, la physiopathologie de la maladie cardio-vasculaire chez ces patients demeure peu connue. L'hypertension artérielle systolique est fréquemment décrite après une exposition à un traitement par HAART. Ainsi, après deux années de traitement, environ 50% des patients présentent une tension artérielle systolique supérieure à 140 mmHg (Seaberg *et al.*, 2005). L'hypertension artérielle est la conséquence de l'élaboration de plaques d'athérome par rétrécissement de la lumière du vaisseau artériel ; or la présence de lésions d'athérosclérose est plus importante dans la population de patients VIH+ (Hsue *et al.*, 2004). La responsabilité du traitement par HAART et notamment les IP est controversée. Maggi *et al.*, (2000) ont mis en évidence une présence augmentée de ces lésions chez les patients recevant une IP dans leur ligne de traitement. Cependant, une autre étude démontre le contraire (Depayron *et al.*, 2001). C'est un ensemble de paramètres qui entre en jeu dans la formation de la plaque et la dyslipidémie d'origine iatrogène y participe. Elle est cependant associée à d'autres facteurs de risque très souvent présents dans cette catégorie de patients, à savoir une consommation d'alcool et de tabac fréquente ainsi qu'un stress et un état d'inflammation rendu chronique avec la pathologie virale sous-jacente. L'ensemble concourt à la survenue d'un syndrome lipodystrophique défini sous le terme de syndrome métabolique

(SM) (Grundy *et al.*, 2005). Les populations à risque cardio-vasculaire y sont directement confrontées, et les patients VIH+ traités par HAART en font maintenant partie. En effet, les perturbations biologiques telles qu'une hypertriglycéridémie modérée (1,5-4 g/L) ou majeure (> 4 g/L), une hypercholestérolémie associée à une diminution du cholestérol-HDL ou encore un syndrome d'insulino-résistance, voire un véritable DNID exposent le patient VIH+ à un fort risque cardio-vasculaire.

2.3. Le syndrome métabolique

2.3.1. Différentes définitions du syndrome métabolique

➤ Recommandations NCEP-ATP III

Le SM a été défini, selon les recommandations américaines du National Cholesterol Evaluation Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) (Pasternak *et al.*, 2002), dans la population générale et dans la population à risque cardio-vasculaire, comme associant des signes d'intolérance au glucose et des signes d'obésité androïde. Son diagnostic se fait par la simple évaluation du tour de taille, de la tension artérielle, de la glycémie, du HDL-cholestérol et des triglycérides (Tableau XI).

Tableau XI : Critères de diagnostic du syndrome métabolique sur la population générale selon les recommandations du NCEP-ATP III (d'après Grundy *et al.*, 2005)

Paramètres*	Seuil
Taille abdominale	
chez l'homme	≥ 102 cm
chez la femme	≥ 88 cm
Triglycéridémie	≥ 1,7 mmol/L (1,5 g/L)
HDL-cholestérol	
chez l'homme	< 1,03 mmol/L (0,40 g/L)
chez la femme	< 1,3 mmol/L (0,30 g/L)
Pression artérielle	
systolique	≥ 130 mmHg
	ou
diastolique	≥ 85 mmHg
Glycémie à jeun	≥ 5,6 mmol/L (1,0 g/L)

*Au moins 3 critères sur 5 sont nécessaires pour le diagnostic de SM.

Il caractérise un ensemble de facteurs de risques cardio-vasculaires. Le consensus définit le diagnostic de SM, dans la population générale, comme la présence simultanée d'au moins trois des critères suivants :

- une hypertriglycéridémie ($\geq 1,50$ g/L soit 1,7 mmol/L),
- une hypertension ($\geq 130/85$ mm Hg),
- un HDL-Cholestérol bas ($< 0,40$ g/L soit 1,03 mmol/L pour l'homme, $< 0,50$ g/L soit 1,3 mmol/L pour la femme),
- une hyperglycémie ($\geq 1,00$ g/L soit 5,6 mmol/L),
- un tour de taille supérieur ou égal à 102 cm pour l'homme et 88 cm pour la femme, ceci quelque soit l'origine ethnique.

➤ **Recommandations IDF**

Selon les nouvelles recommandations de l'IDF (International Diabete Federation), le syndrome métabolique, dans la population générale, se définit par :

Une obésité centrale évaluée par le tour de taille en fonction de l'origine ethnique du patient (Tableau XII), associée à au moins deux des critères suivants :

- une hypertriglycéridémie ($\geq 1,50$ g/L soit 1,7 mmol/L) ou un traitement spécifique,
- une hypertension ($\geq 130/85$ mm Hg) ou un traitement anti-hypertenseur,
- un HDL-Cholestérol bas ($< 0,40$ g/L soit 1,03 mmol/L pour l'homme, $< 0,50$ g/L soit 1,3 mmol/L pour la femme) ou un traitement spécifique,
- une hyperglycémie ($\geq 1,00$ g/L soit 5,6 mmol/L) ou un diagnostic de diabète de type 2,

Tableau XII : Evaluation d'une obésité centrale par la mesure du tour de taille en fonction de l'origine ethnique et du sexe, selon les recommandations IDF (d'après Alberti 2006)

Origine ethnique	Tour de taille	
	chez l'homme (cm)	chez la femme (cm)
Europe		
Afrique sub-saharienne	≥ 94	≥ 80
Pays méditerranéens		
Asie / Chine		
Amérique du sud, centrale	≥ 90	≥ 80
Japon	≥ 85	≥ 90

IDF = International Diabete Federation.

2.3.2. Intérêt

L'intérêt des recommandations du NCEP-ATP III réside dans la facilité à évaluer les risques cardio-vasculaires. Ainsi, le diagnostic clinique de SM se pose avec la simple obtention de cinq paramètres ; au moins trois des cinq critères doivent être présents (Pasternak *et al.*, 2002).

Plus récemment, de nouvelles recommandations ont été proposées par l'« International Diabetes Federation (IDF) » dans le but d'affiner le diagnostic en fonction de l'origine ethnique du patient (Alberti *et al.*, 2006). Une nouvelle définition de SM a donc été proposée : celle-ci diffère de la première par le critère tour de taille (Tableau XII), et considère comme critère positif le fait de prendre un traitement spécifique contre l'hypertension, l'hyperglycémie ou la dyslipidémie.

La présence d'un SM chez un patient reflète l'installation d'une résistance des tissus périphériques à l'insuline et prédispose au développement d'un diabète (Onat *et al.*, 2007). Il a ainsi été démontré que la présence d'un SM est associée de façon significative à une augmentation de la mortalité d'origine cardio-vasculaire (Isomaa *et al.*, 2001). On estime que dans la population générale, 11% des sujets atteints d'insulino-résistance développeront un diabète dans les 7 ans qui suivent. Ce pourcentage atteint près de 32% quand l'insulino-résistance est associée à un déficit de la sécrétion d'insuline (Haffner *et al.*, 2000). Une fois le diabète installé, accompagné de ses complications, le risque de développer une maladie cardio-vasculaire grave est deux à trois fois plus important.

Les hypothèses étiologiques du SM chez les patients VIH+ traités par HAART sont débattues. Initialement, ces anomalies métaboliques étaient présentées comme des effets secondaires dus essentiellement aux traitements antirétroviraux (notamment la classe pharmacologique des antiprotéases). Des études récentes suggèrent que l'intervention d'autres facteurs majore ces perturbations métaboliques. Parmi ceux-ci, la production désordonnée de cytokines, responsable d'une insulino-résistance et d'une hypertriglycémie, est de plus en plus évoquée (Jovinge *et al.*, 1998).

L'objectif principal de cette étude clinique est de définir la prévalence du SM chez les patients VIH+ traités par HAART, et d'étudier le phénotype lipoprotéique, le statut inflammatoire et les prédispositions intra-individuelles des patients (origine ethnique, âge, sexe, activité physique, traitement antirétroviral).

**CARACTERISATION DU
SYNDROME METABOLIQUE CHEZ
DES PATIENTS VIH+ SOUS HAART**

▪ **CARACTERISATION DU SYNDROME METABOLIQUE CHEZ DES PATIENTS VIH+ SOUS HAART**

1. OBJECTIFS DE L'ETUDE

Cette étude a pour but de caractériser, au sein d'une population VIH+ traitée par HAART, le syndrome métabolique par l'évaluation des perturbations métaboliques concernant le profil lipoprotéique, le statut inflammatoire et oxydatif. Nous nous sommes focalisés notamment sur une apolipoprotéine nouvellement décrite, l'apolipoprotéine H, afin d'en évaluer le rôle.

1.1. Caractérisation du profil lipoprotéique

Dans notre travail, nous nous sommes intéressés aux Apo C et E, du fait des variations de leurs différentes fractions observées dans la cohorte APROCO (Bonnet *et al.*, 2001 ; Bard *et al.*, 2006). Chez les patients inclus dans l'étude clinique, l'évaluation quantitative des Apo E, C2 et C3, constituants des VLDL, associée à un bilan lipoprotéique classique, pourrait apporter des informations pertinentes.

Les rôles de l'Apo E au sein du métabolisme lipidique restent encore à élucider. Son influence directe dans la production des VLDL et des triglycérides par les hépatocytes a été démontrée (Huang *et al.*, 1998), de même que son inhibition sur la lipolyse vasculaire (Rensen et Van Berkel, 1996 ; Jong *et al.*, 1997). De plus, le rôle de l'Apo E dans le catabolisme des Lp circulantes riches en triglycérides, en facilitant la clairance hépatique *via* les récepteurs hépatiques, a aussi été démontré (Mahley *et al.*, 1999). L'effet global de l'Apo E semble donc difficile à interpréter. Une concentration en excès serait, en effet, à l'origine d'une synthèse hépatique des VLDL trop importante, ainsi que d'une inhibition de leur lipolyse. A l'opposé, une concentration trop faible serait à l'origine d'une diminution de la clairance hépatique provoquant une accumulation des Lp riches en triglycérides. Aussi, toute perturbation de la synthèse de cette Apo peut s'avérer délétère.

Par ailleurs, les rôles comme co-facteurs enzymatiques de l'Apo C2 et de l'Apo C3, respectivement activateur et inhibiteur de la LPL, sont connus et élucidés. Il a été démontré que la richesse des Lp en Apo C3 leur confère une résistance à l'action des enzymes lipolytiques responsables de leur dégradation, ainsi qu'une diminution de leur clairance

hépatique (Agnani *et al.*, 1991). Ces Lp sont, par ailleurs, plus sensibles à l'oxydation que celles pauvres en Apo C3.

Parallèlement à ces résultats obtenus *in vitro*, des études cliniques dans la population générale ont suggéré que les dosages des Apo C3 et E dans les Lp contenant l'Apo B, correspondant à l'ensemble VLDL+LDL (ou nonHDL), et dans les Lp ne contenant pas l'Apo B, correspondant aux HDL, représenteraient respectivement de bons marqueurs de risque ou de protection vis-à-vis de l'athérosclérose. Les sujets atteints de maladies cardio-vasculaires se distinguent donc par une Apo C3-nonHDL plus élevée, responsable de l'augmentation des triglycérides, avec en particulier une augmentation significative du rapport Apo C3-nonHDL sur Apo C3-HDL au niveau plasmatique (Luc *et al.*, 1996).

Un des objectifs de cette étude consiste donc à évaluer les dosages pondéraux des Apo E et Apo C3 totaux ainsi que leurs fractions HDL et nonHDL correspondantes, afin d'étudier leur influence comme marqueurs de risques cardio-vasculaires dans la population de patients VIH+ sous HAART.

1.2. Etude du statut inflammatoire

Un syndrome inflammatoire, et les réactions qui en découlent, produisent des radicaux libres (radicaux hydroxyles, anions superoxydes). Ces molécules affectent les phospholipides par des réactions d'oxydations et de peroxydations génératrices de désordres structuraux et fonctionnels (altération des membranes, inactivations enzymatiques).

Le versant inflammatoire du processus constitutif de l'athérosclérose a été mis en évidence lors d'études antérieures (Choy *et al.*, 2001). L'implication des molécules de l'inflammation dans les mécanismes physiopathologiques à l'origine d'un épaissement de la paroi vasculaire (Ross R, 1999) est ainsi démontrée.

Le rôle précis joué par les protéines de l'inflammation aiguë, notamment les cytokines, reste à clarifier. Ces dernières perturbent le métabolisme lipoprotéique, en particulier par leur effet inhibiteur sur la LPL, enzyme clé de la régulation du catabolisme des Lp. De plus, elles favorisent les réactions d'oxydation. En phase inflammatoire, la synthèse de TNF α provoque la sécrétion leucocytaire de l'Interleukine-6 (Haddy *et al.*, 2003). Des études *in vitro* ont montré l'implication de ces cytokines sur la diminution de la synthèse en Apo A1 et en Apo E dans les cellules de la lignée hépatocytaire (Song *et al.*, 1998), pouvant contribuer *in vivo* à une forte perturbation du métabolisme lipidique (Kahn *et al.*, 2005). Sachant que les cytokines

pro-inflammatoires, notamment le TNF α , influencent la synthèse de l'Apo E par les macrophages et le foie (Song *et al.*, 1998), l'analyse concomitante du profil inflammatoire des patients étudiés (CRP, IL-6, Récepteur soluble de type 2 du TNF α) et du dosage plasmatique de l'Apo E semble intéressante pour affiner le rôle de chacun dans l'évolution vers un syndrome métabolique.

Physiologiquement, l'IL-6 est une cytokine qui favorise la synthèse de la protéine réactive de type C (CRP) par les hépatocytes. Or, la CRP est un facteur prédictif d'évènements cardiovasculaires sur une population à risque (Ridker *et al.*, 2000 ; Mackness *et al.*, 2006). Concernant le récepteur soluble du TNF, son implication dans la physiopathologie de l'insulino-résistance a été mise en évidence dans la population générale (Fernandez-Real *et al.*, 1998) et la population VIH+ (Vigouroux *et al.*, 2003). Compte tenu de ces observations, il est capital d'étudier l'implication des molécules de l'inflammation que sont la CRP, l'IL-6 et le récepteur soluble de type 2 du TNF α (RsTNF2) sur le métabolisme lipidique des patients atteints par le SM. De plus, il est particulièrement intéressant de pouvoir le réaliser sur une population de patient VIH+ exposés de façon prolongée aux influences néfastes d'une inflammation chronique.

1.3. Approche du versant oxydatif

L'influence de l'inflammation sur l'oxydation des LDL, et les conséquences sur la mise en place du phénomène d'athérosclérose est largement décrite.

Pour lutter contre le syndrome inflammatoire et les conséquences athérogènes qui en découlent, il existe de nombreux mécanismes de régulation. Classiquement, les enzymes telles que la superoxyde dismutase et la glutathion peroxydase séléno-dépendante, agissant en synergie avec la vitamine E, permettent de limiter les réactions d'oxydations.

Concernant le métabolisme lipidique, les mécanismes de lutte contre l'athérosclérose sont encore peu connus. Dans notre étude, nous nous sommes particulièrement intéressés à deux molécules, l'Apo H et la paraoxonase (PON), afin de comprendre le rôle que peuvent jouer chacune d'elle comme facteur protecteur.

1.3.1. Paraoxonase

Afin de mieux comprendre les phénomènes mis en place pour lutter contre l'athérosclérose, et notamment l'oxydation des LDL qui constitue une étape initiale primordiale, préciser le rôle de la PON est d'une importance capitale.

La physiopathologie et l'entretien de la constitution de la plaque d'athérome, avec comme stimulus biologique l'inflammation et le stress oxydant, ont été largement démontrés. Les patients touchés par une infection virale du type VIH développent des altérations métaboliques à l'origine d'une athérogénèse exacerbée.

Les Lp de type HDL possèdent un rôle central dans la lutte contre l'oxydation des LDL et le transport inverse du cholestérol vers le foie (Mineo et Shaul, 2003 ; Negre-Salvayre *et al.*, 2006). Ainsi, le dosage du HDL-cholestérol apparaît de plus en plus comme un des paramètres principaux pour déterminer le risque cardio-vasculaire (O'connell et Genest, 2001).

La PON est une enzyme sérique associée au HDL (Rosenblat *et al.*, 2005 ; Blatter Garin *et al.*, 2006). Cette enzyme est capable d'hydrolyser les acides gras oxydés dans les phospholipides et réduit ainsi les LDL oxydés (LDLox) (Kassai *et al.*, 2007). Elle protégerait donc de la réponse inflammatoire au niveau des cellules endothéliales en éliminant les lipides oxydés des LDL et donc leur captation par les macrophages. Des études *in vivo* sur des souris transgéniques surexprimant le gène de la PON ont démontré la réduction des lésions d'athérome sur cette population animale (Tward *et al.*, 2002 ; Mackness *et al.*, 2006).

Les relations physiologiques et l'équilibre qu'il existe entre les HDL et la PON peuvent être altérées dans certaines conditions telles que le diabète ou les maladies coronariennes. Le SM est en effet associé à une diminution quantitative de l'activité PON chez les patients coronariens (Senti *et al.*, 2003 ; Garin *et al.*, 2005). Parra *et al.* (2006) ont montré récemment que la concentration en HDL-cholestérol et l'activité enzymatique de la PON sont diminuées alors que la concentration en PON est augmentée en cas d'infection VIH.

Dans un modèle d'infection virale due au VIH, où sont intriquées à la fois des perturbations du métabolisme lipidique ainsi qu'une augmentation des phénomènes inflammatoires, la PON pourrait avoir un rôle déterminant (Coll *et al.*, 2006). Ainsi dans ce contexte, il apparaît intéressant de quantifier l'activité de la PON au sein d'une cohorte de patients VIH+ en regard des concentrations plasmatiques en HDL et en Apo A1.

1.3.2. Apolipoprotéine H

L'Apo H ou β_2 -glycoprotéine I est une protéine sérique de 50 KDa composée de cinq domaines homogènes. Elle appartient aux Apo mineures. Son étude dans le cadre du SM semble particulièrement intéressante compte tenu de ses interactions encore peu connues avec les Lp plasmatiques.

Le cinquième domaine qui la compose est constitué de 20 acides aminés formant un segment terminal chargé électropositivement, et confère à cette Apo des propriétés de fixation aux phospholipides, aux TG et aux Lp (Gambino *et al.*, 1999). Cette association forme une entité antigénique propice à la fixation d'auto-anticorps présents chez le sujet souffrant du syndrome des anti-phospholipides (SAPL) (Hörkkö *et al.*, 2001 ; Kobayashi *et al.*, 2001). Or, la présence de ces auto-anticorps semble corrélée à un risque accru de maladies coronariennes en favorisant la formation de la plaque d'athérome (George *et al.*, 1999).

Désormais, le rôle athérogène de l'Apo H est de plus en plus discuté. Selon des études récentes, l'Apo H pourrait jouer un rôle protecteur contre l'athérogénicité des Lp (George *et al.*, 2004 ; Su *et al.*, 2006). Elle semble avoir une action anti-oxydante sur les Lp et diminue de ce fait la formation de LDLox (Lin *et al.*, 2001 ; Matsuura *et al.*, 2006). Ceci a pour principal effet de lutter contre l'athérosclérose.

Chez les sujets diabétiques, une forte corrélation entre une concentration élevée en Apo H plasmatique et une hypertriglycémie a été observée (Gambino *et al.*, 1999). Dans le cadre d'une augmentation des TG associée à l'infection par le VIH, nous disposons d'un modèle intéressant pour comprendre l'influence de l'hypertriglycémie sur la concentration en Apo H, et les conséquences physiopathologiques engendrées. De nombreuses études *in vitro* ont permis d'étudier cette Apo sans pour autant permettre d'expliquer précisément son rôle. De plus, rares sont les études cliniques sur ce sujet à l'heure actuelle. Dans ce contexte, notre étude a pour but d'élucider le rôle *in vivo* de l'Apo H dans un contexte de SM chez des patients VIH+.

2. MATERIELS ET METHODE

2.1. Patients et recueil des données

L'étude clinique, à laquelle est rattachée notre travail, a porté sur 314 patients VIH+ sous HAART. Le recrutement a été effectué dans le cadre de l'étude clinique française d'observation SYMET, étude transversale, nationale, multicentrique, s'appuyant sur un bilan unique, réalisé lors d'une visite au cours du suivi habituel du patient. Les cinq centres hospitaliers participant à cette étude étaient les services d'infectiologie du CHU de Nantes (Pr. Raffi), du CHD de la Roche sur Yon (Dr. Perré), du CHU de Bichat (Pr. Leport), du CHU de Dijon (Pr. Portier), et du CH d'Orléans (Dr. Prazück). Cette étude a été financée par le SIDACTION.

L'inclusion a commencé en janvier 2005 et a pris fin le 30 septembre 2007. Elle concernait des patients VIH+, majeurs, sous HAART depuis au moins un an et dont la durée totale de traitement était inférieure ou égale à quatre ans. Tous les patients souffrant d'une infection opportuniste active lors de la visite ainsi que les patientes enceintes, étaient exclus de manière systématique.

Les patients étaient informés de leur inclusion dans cette étude et leur consentement était recueilli conformément aux lois de la bioéthique.

Au cours de la visite, les informations cliniques nécessaires au diagnostic de syndrome métabolique, selon le NCEP-ATP III, étaient récoltées pour chaque patient dans un cahier d'observation. La pression artérielle était mesurée après 10 minutes en position assise. Le poids était mesuré sans chaussure, sur une balance mécanique. L'obésité abdominale était évaluée par la mesure de deux paramètres : le tour de taille (ventre relâché, mesuré à mi-distance du bord de la dernière côte et de la crête iliaque) et le tour de hanche (au niveau du trochanter), sur le patient en sous-vêtements.

Au cours de cette même visite a été réalisée une prise de sang de 20 à 30 ml répartis dans des tubes secs et des tubes EDTA suite à un jeûne d'au moins 12 heures.

Les résultats préliminaires de cette étude, présentés dans ce travail, ont porté sur l'analyse de 211 patients.

2.2. Critères de diagnostic du syndrome métabolique

Comme nous l'avons décrit précédemment (Tableau XI et XII), le diagnostic de SM peut être défini selon deux types de recommandations (NCEP-ATPIII et IDF). Par convention dans notre travail, les patients présentant un SM répondant à la définition NCEP-ATP III, à la définition IDF, à au moins une des deux définitions ont été notés, respectivement, NCEP-ATP III, IDF, SM+. Les patients ne répondant à aucune définition du SM ont été notés SM-.

2.3. Analyses biologiques au laboratoire

2.3.1. Traitement des échantillons

Les sérums et plasmas ont été aliquotés après centrifugation (3000 g pendant 15 min), et conservés à -80°C dans un délai de deux heures après le prélèvement.

2.3.2. Bilan biologique standard

Le bilan glucido-lipidique (glucose, cholestérol-total, HDL-cholestérol, triglycéride) était réalisé sur le sérum, par une technique enzymatique de routine sur un automate HITACHI 917 (Roche Diagnostic Systems, Basel, Suisse). Le LDL-cholestérol a été évalué par la formule de Friedwald, le nonHDL-cholestérol par la soustraction du HDL-cholestérol au cholestérol total. L'insulinémie a été dosée par une technique radio-immunologique à l'aide du compteur de radioactivité Cobra Quantum (Perkin Elmer, Paris, France). L'indice d'insulino-résistance ou HOMA a été calculé selon une formule standard ; $\text{HOMA} = \text{insulinémie (en } \mu\text{UI/mL)} \times (\text{glycémie (en mmol/L)} / 22,5)$.

Le laboratoire de biochimie du CHU de Nantes, où étaient réalisées les dosages, a subi un contrôle qualité journalier répondant aux normes exigées par les autorités françaises de santé.

2.3.3. Bilan apolipoprotéique

Les concentrations en Apo B et Apo A1 sur le sérum ont été mesurées par néphélométrie sur l'automate de type Berhing Nephelometer Analyser II (Dade Behring, Rueil-Malmaison, France). En parallèle, les dosages en Apo E, Apo C3 et Apo C2 étaient pratiqués sur le sérum total, ainsi que l'Apo E-HDL et l'Apo C3-HDL sur le sérum précipité.

Le sérum était précipité par addition d'une solution de précipitation préparée extemporanément par un mélange volume à volume de deux solutions A et B. Les solutions A et B étaient constituées d'une solution mère d'azide de sodium à 10 mg/mL. Cette solution mère était diluée au 1/20 dans de l'eau désionisée, puis il était additionné 20 mg/mL de sulfate de Dextran (MW 50 000 ; SIGMA) pour obtenir la solution A et 0,7 mol/L de MgCl₂ (MgCl₂, 6 H₂O ; SIGMA) pour obtenir la solution B.

Les dosages des cinq Apo ont été réalisés par technique turbidimétrique sur l'automate de type COBAS MIRA Diagnostics (Roche Diagnostic Systems, Basel, Suisse). Les Apo E-nonHDL et Apo C3-nonHDL ont été calculées respectivement, par soustraction des concentrations d'Apo E et d'Apo C3 dans le surnageant, aux concentrations d'Apo E et d'Apo C3 avant précipitation du sérum.

L'évaluation des rapports Apo C3 (Apo C3-HDL/Apo C3-nonHDL), Apo E (Apo E-HDL/Apo E-nonHDL), Apo C3/B (Apo C3-nonHDL/Apo B) et Apo E/B (Apo E-nonHDL/Apo B) a été obtenue par la division des concentrations des différents paramètres.

2.3.4. Bilan virologique

La charge virale était mesurée sur sang total prélevé sur tube EDTA, par une technique PCR quantitative en temps réel de type Amplicor Roche (Roche, Basel, Suisse).

La numération lymphocytaire était réalisée par cytométrie en flux sur cytomètre FACScalibur (Becton-Dickinson, Madrid, Espagne).

2.3.5. Bilan inflammatoire

➤ Cytokines

Les concentrations plasmatiques en récepteur soluble de type II du Tumor Necrosis Factor (RsTNF2) et en Interleukine-6 (IL-6) étaient dosées par une méthode de type ELISA Sandwich à l'aide des kits commerciaux The Quantikine Human sTNFRII/TNFRSF1B Immunoassay DRT200 (R&D Systems Europe, Lille, France) et The high sensitivity Quantikine Human IL-6 Immunoassay HS600B (R&D Systems Europe, Lille, France) selon les recommandations fournies.

Toutes les densités optiques (DO) ont été lues par spectrophotométrie sur un appareil de type Spectra Max 190 (Molecular devices, Sunnyval, USA).

➤ **Protéines de l'inflammation**

Pour chaque sérum était dosée la concentration en protéine réactive de type C (hs-CRP) par une méthode néphélométrique hautement sensible réalisée sur un automate de type Behring Nephelometer Analyser II (Dade Behring, Rueil-Malmaison, France).

2.3.6. Bilan du statut oxydatif

Parmi les 211 patients étudiés, 86 ont fait l'objet d'une analyse spécifique afin d'aborder le versant oxydatif du SM. Nous avons choisi ces patients de telle façon qu'ils se répartissent en deux populations : 42 patients pour lesquels le diagnostic de SM a été posé, et 44 patients ne présentant aucun critère positif vis-à-vis du SM.

Chez ces patients sélectionnés, deux paramètres d'intérêt ont été évalués : la concentration plasmatique en Apo H, et l'activité enzymatique de la PON.

➤ **Détermination de l'activité enzymatique de la paraoxonase**

Dans notre étude, l'activité enzymatique était déterminée sur le sérum du patient, par une cinétique enzymatique à 405 nm et à 25°C, en utilisant le paraoxon comme substrat de l'enzyme.

Afin d'inhiber les activités cholinestérasés de la PON, les échantillons des patients étaient dilués au demi dans une solution d'éserine à 10^{-5} M.

Chaque mesure de l'activité a été réalisée en additionnant 5µL du sérum dilué d'un patient à 250µL de tampon (Tris HCl 100 mM, NaCl 1 mM, CaCl₂ 2 mM, pH 8) contenant 2,9 mMoles de paraoxon.

La génération de p-nitrophénol issu de l'hydrolyse du paraoxon par l'enzyme était mesurée par spectrophotométrie à l'aide du Spectra Max 190 (Molecular devices, Sunnyval, USA). Le calcul de l'activité enzymatique utilisait le coefficient d'extinction moléculaire ($\epsilon = 17\ 000\ M^{-1}\ cm^{-1}$) et la variation des DO au cours d'une minute (min).

L'activité a été exprimée en nmol de ρ -nitrophénol formé/min/mL de sérum. Le rapport PON (PON/HDL-cholestérol) était obtenu par le calcul de l'activité enzymatique sur la concentration en HDL-cholestérol.

➤ Dosage de l'apolipoprotéine H

Sur le plasma provenant de sang prélevé sur EDTA, les concentrations en Apo H ont été dosées par une méthode de type ELISA sandwich à l'aide du coffret ZYMUTEST β 2GP1 RK022A gracieusement offert par HYPHEN Biomed (Neuville sur Oise, France), selon les recommandations fournies. Chaque série de dosage a été validée à l'aide de deux contrôles standards. Les analyses de variations intra-séries étaient de 12%.

2.4. Statistiques

L'analyse comparative univariée des données continues, exprimées en moyenne \pm écart-types, a été réalisée à l'aide d'un test de Wilcoxon et d'une analyse de variance, alors que l'analyse des données qualitatives, exprimées en fréquence, utilisait un test du χ^2 (ou test exact de Fisher).

L'analyse de corrélation des données continues a été réalisée par un test non paramétrique permettant l'évaluation du coefficient de Spearman.

Une régression logistique simple a permis l'étude de la liaison de chacun des paramètres cliniques et biologiques vis-à-vis de la présence du SM. Secondairement, une régression logistique multiple a permis de cibler les paramètres indépendants et prédictifs du risque de SM. Ce modèle de régression incluait toutes les variables liées au SM, selon une première analyse univariée, avec une valeur de p inférieure à 0,25. De façon logique, les paramètres de définition ont été exclus pour l'analyse multivariée.

Pour toutes les analyses par régression, hormis les paramètres pour lesquels un seuil pathologique a été fixé par consensus, la médiane était utilisée comme valeur seuil (Apo, CRP, IL-6, rapport PON). Les résultats ont été exprimés en Odd-ratio (OR) suivi de l'intervalle de confiance à 95% (IC95%) pour chaque paramètre.

Les analyses statistiques de ce travail ont été réalisées à l'aide du logiciel de statistique SAS software 8.00 (Institut SAS, Cary, NC, Etats-unis). Les résultats des tests statistiques étaient considérés comme significatifs si $p < 0,05$.

3. RESULTATS

3.1. Prévalence du syndrome métabolique dans la population étudiée

Le Tableau XIII présente la prévalence du SM ainsi que les résultats de répartition, en fréquence, des paramètres de définition du SM dans la population de notre étude.

La prévalence de patients atteints du SM s'élève à 19,9% selon les recommandations du NCEP-ATP III. Il est à noter que l'utilisation des nouvelles recommandations de l'IDF n'influence pas la prévalence parmi nos patients VIH+.

D'après le Tableau XIII, si l'on observe indépendamment chacun des cinq paramètres de définition du SM, il apparaît que 42,7% de nos patients inclus présentent une obésité viscérale selon l'IDF (dont les seuils sont les plus discriminants), et que 55% de l'ensemble des patients souffrent d'hypertension. Ajouter à cela, l'hyperglycémie à jeun et l'hypertriglycéridémie concernent plus de 25% de la population, respectivement, 25,1% et 27,5%.

Tableau XIII : Prévalence des patients atteints du SM et fréquence des paramètres de définition du SM dans la population de patient VIH+ sous HAART

	SM- 1 (n=162)	SM+ 2 (n=49)	Total 3 (n=211)	significativité 1 vs. 2
Prévalence SM				
NCEP-ATPIII (%)	-	85,7	19,9	-
IDF (%)	-	83,7	19,4	-
NCEP-ATPIII et/ou IDF (%)	-	100	23,2	-
Paramètres				
Tension artérielle (≥ 130/85 mmHg)	73 (45,0%)	43 (87,8%)	116 (55,0%)	< 0,0001
Glucose à jeun (> 5,6 mmol/L)	19 (11,7%)	34 (69,4%)	53 (25,1%)	< 0,0001
Triglycérides (> 1,7mmol/L)	26 (16,1%)	32 (65,3%)	58 (27,5%)	< 0,0001
HDL-cholestérol (homme < 1,03 mmol/L) (femme < 1,3 mmol/L)	10 (6,2%)	20 (40,8%)	30 (14,22%)	< 0,0001
Tour de taille*	27 (16,7%)	25 (51,0%)	52 (24,6%)	< 0,0001
Tour de taille**	49 (30,2%)	41 (83,7%)	90 (42,7%)	< 0,0001

Résultats exprimés en nombre et pourcentage. Comparaisons des données qualitatives par un test du χ^2

* = critères NCEP-ATP III ; ** = critères IDF

SM=syndrome métabolique

Dans notre étude, nous avons considéré tous les patients pour lesquels le diagnostic de SM a été posé, quelques soient les recommandations utilisées. Nous avons ainsi scindé nos patients en deux groupes distincts, afin de procéder à une analyse comparative des paramètres biologiques en présence, ou non, du SM.

3.2. Principales caractéristiques cliniques et virologiques des patients

D'un point de vue descriptif, on observe 66% d'hommes dont un tiers environ est en SM et 33% de femmes dont un quart présente un SM. La population de patients est constituée pour 65% de caucasiens et 32% d'africains. Les autres ethnies représentées sont minoritaires (environ 2% d'hispaniques et d'asiatiques). Sur le plan de l'infection VIH, 51,2% des patients sont classés au stade A de l'infection VIH, 26,2% au stade B et 22,8% au stade C.

L'étude comparative des deux sous-populations (SM+ et SM-), par une analyse univariée des paramètres cliniques et virologiques est synthétisée dans le tableau XIV.

De façon logique, tous les paramètres entrant dans le diagnostic du SM diffèrent significativement entre les deux groupes, en analyse univariée ($p < 0,0001$).

D'un point de vue clinique, on observe que le SM est lié à un âge plus élevé ($p < 0,0001$), une consommation d'alcool régulière ($p = 0,010$), au statut de fumeur ($p = 0,017$), de diabétique ($p < 0,0001$) ainsi qu'à l'index de masse corporelle ou IMC ($p < 0,0001$). 10,9% des patients ont une consommation d'alcool régulière dont la moitié environ présente un SM (47,9%). On observe également que 20,4% des patients de l'étude souffrent de dyslipidémie. Parmi ces patients, 48,8% présentent un SM. Les patients en SM sont d'ailleurs exposés de façon significative à une dyslipidémie ($p < 0,001$) et aux maladies cardio-vasculaires ($p < 0,001$). En revanche, l'activité physique, l'origine ethnique et le statut coinfecté hépatite B ou C (données non présentées) ne sont pas significativement différentes dans les deux sous-populations.

Dans nos deux populations, le statut VIH, la durée d'infection, la charge virale, le nombre et le pourcentage de lymphocytes CD4 ne présentent pas de différences significatives. D'après les résultats obtenus, le type et la durée de traitement par HAART n'influencent pas vis-à-vis de la survenue du SM. Le statut immuno-virologique et la prise en charge thérapeutique concernant l'infection, est donc comparable d'un groupe à l'autre.

Tableau XIV : Principales caractéristiques cliniques et virologiques des patients de l'étude présentant ou non du SM, comparées selon une analyse univariée

Paramètres	SM-	SM+	Significativité*
	1 (n=162)	2 (n=49)	
Age (années)	41,3 [27,0-60,0]	49,1 [34,0-71,0]	< 0,001
Sexe, rapport H/F	106/56	35/14	0,435
Ethnie			0,649
	Caucasienne (%)	103 (63,6)	34 (69,4)
	Hispanique (%)	1 (0,6)	1 (2,0)
	Africaine (%)	54 (33,3)	14 (28,6)
	Asiatique (%)	3 (1,9)	0
Durée de l'infection VIH (ans)	4,6 [1,0-15,0]	5,0 [1,0-14,0]	0,530
CD4 (/mm ³)	430 [178-760]	479 [117-1023]	0,663
CD4 (%)	26,3 [13,0-41,0]	24,0 [7,0-37,5]	0,173
Nadir (/mm ³)	166,9 [13,5-362,0]	166,5 [8,0-423,0]	0,985
Charge virale (copies/mL)	254 [0-156]	532 [0-207]	0,823
Stade VIH			0,272
	A (%)	87 (53,7)	21 (42,9)
	B (%)	42 (25,9)	13 (26,5)
	C (%)	33 (20,4)	15 (30,6)
Type et durée sous HAART (mois)	31,0 [13,6-53,4]	33,9 [14,4-53,5]	0,172
INTI	160 (98,8)	48 (98,0)	0,676
INNTI	91 (56,2)	24 (49,0)	0,376
IP	122 (75,3)	36 (73,5)	0,795
Indice de masse corporelle (Kg/m ²)	23,7 [17,7-31,2]	28,2 [21,7-37,2]	< 0,001
Tour de taille (cm)	84,2 [69,0-101,0]	99,3 [81,0-124,0]	< 0,001
Tour de hanche (cm)	95,1 [82,0-114,5]	102,7 [90,0-120,0]	< 0,001
Rapport taille/hanche (%)	0,9 [0,7-1,1]	1,0 [0,8-1,1]	< 0,001
Pression artérielle systolique (mmHg)	123,9 [100,0-145,0]	137,9 [110,0-160,0]	< 0,001
Pression artérielle diastolique (mmHg)	75,2 [60,0-90,0]	82,5 [70,0-97,0]	< 0,001
Fumeurs (%)	43,8	49	0,017
Consommation d'alcool			0,010
	Aucune (%)	57 (35,2)	17 (34,7)
	Occasionnelle (%)	93 (57,4)	21 (42,9)
	régulière (%)	12 (7,4)	11 (22,5)
Activité physique			0,418
	Aucune (%)	72 (44,7)	22 (44,9)
	Légère (%)	61 (37,7)	14 (28,6)
	Intense (%)	28 (17,3)	13 (26,5)
Diabète (%)	1,8	16,3	< 0,001
Maladies cardio-vasculaires**			< 0,001
	oui (%)	15 (9,3)	16 (32,7)
	non (%)	147 (90,7)	33 (67,4)
ATCD familial cardio-vasculaire			0,283
	oui (%)	75 (46,3)	29 (59,2)
	non (%)	71 (43,8)	16 (32,7)
	NSP (%)	16 (9,9)	4 (8,2)

Résultats exprimés en moyenne [IC95%] et en fréquence. Comparaison par une analyse de variance pour les données continues et Test du χ^2 ou Fisher exact pour les données qualitatives. SM=syndrome métabolique. ATCD=antécédent. INTI= inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse. INNTI=inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse. IP=inhibiteur de la protéase ; * $p<0,05$; ** HTA, cardiopathies ischémiques, AVC, artériopathies MI ; NSP=ne sait pas.

3.3. Modèle de régression logistique des paramètres de définition du syndrome métabolique

Le Tableau XV décrit l'analyse par régression logistique, selon un modèle univarié, des paramètres de définition du SM en fonction de la présence ou non du diagnostic de SM. Chaque paramètre est considéré comme une variable qualitative, en répartissant les effectifs de part et d'autre du seuil fixé par consensus. Les résultats sont ainsi obtenus en Odd-Ratio (OR).

Pour une glycémie à jeun supérieure à 4,9 mmol/L, le risque de développer un SM, parmi les patients étudiés, est très élevé (OR=12,42 ; $p<0,0001$). La même constatation concerne un tour de taille au delà de 84cm (OR=11,81 ; $p<0,0001$) et une triglycémie supérieure au seuil de 1,7 mmol/L (OR=10,95 ; $p<0,0001$). Ces Odd-ratio sont de loin supérieurs à ceux correspondant à une diminution du HDL-cholestérol (OR=3,95 ; $p=0,001$), à une élévation de la tension artérielle systolique (OR=8,52 ; $p<0,0001$) ou diastolique (OR=3,74 ; $p=0,001$). Concernant une augmentation de l'insulinémie au delà de 7,1 μ UI/mL, la même analyse univariée met en évidence une simple tendance (OR=1,86 ; $p<0,061$) (données non présentées). Ces résultats confirment l'aspect déterminant de l'insulino-résistance dans la survenue du SM et de ses conséquences parmi les patients VIH+.

Tableau XV : Régression logistique, selon un modèle univarié, des critères du NCEP-ATP III et de l'IMC vis-à-vis du risque de survenue du SM dans la population de patients inclus dans l'étude

Paramètres de définition	Odd-ratio [IC95%] (n=211)	p
Glucose à jeun (\geq vs $<$ 4.9 mmol/L)	12.42 [4.27-36.13]	<0.0001
Tour de taille (\geq vs $<$ 84 cm)	11.81 [4.06-34.38]	<0.0001
Triglycérides (\geq vs $<$ 1.7 mmol/L)	10.95 [5.26-22.84]	<0.0001
PAS (\geq vs $<$ 120mmHg)	8.52 [3.44-21.14]	<0.0001
PAD (\geq vs $<$ 80mmHg)	3.74 [1.89-7.41]	0.001
HDL-cholestérol (\leq vs $>$ 1.5 mmol/L)	3.95 [1.92-8.13]	0.001
IMC (\geq vs $<$ 25Kg/m ²)	5.60 [2.77-11.32]	<0.0001

Régression logistique avec un seuil pathologique posé par consensus pour tous les paramètres, excepté le glucose à jeun (OR \geq vs $<$ médiane) ; $p<0,05$.

3.4. Profil lipoprotéique

L'analyse comparative univariée des valeurs moyennes des différents paramètres biologiques dans les deux sous-populations est synthétisée dans le Tableau XVI.

Tableau XVI : Principales caractéristiques biologiques des patients de l'étude présentant ou non un SM, comparées selon une analyse univariée

Paramètres	SM-	SM+	Significativité*
	1 (n=162)	2 (n=49)	
Lipidiques			
Triglycérides (mmol/L)	1,2 [0,5-2,6]	2,5 [0,7-6,5]	< 0,001
Cholestérol total (mmol/L)	5,2 [3,8-7,2]	5,5 [4,2-7,4]	0,052
HDL-cholestérol (mmol/L)	1,6 [1,0-2,6]	1,2 [0,6-2,0]	< 0,001
Apo A1 (g/L)	1,7 [1,1-2,4]	1,5 [1,0-2,0]	0,023
LDL-cholestérol (mmol/L)**	3,0 [1,7-4,6]	3,2 [2,0-5,1]	0,125
Apo B (g/L)	0,9 [0,5-1,4]	1,1 [0,7-1,6]	< 0,001
Non HDL-cholestérol	3,6 [2,1-5,4]	4,3 [3,1-6,6]	< 0,001
Apolipoprotéiques			
Apo E totale (mg/L)	60,7 [35,0-107,0]	68,5 [40,0-129,0]	0,039
Apo E-nonHDL (mg/L)	34,8 [15,7-58,8]	40,0 [21,5-67,3]	0,097
Apo E-HDL (mg/L)	26,4 [11,0-57,2]	28,5 [12,1-51,7]	0,2
Rapport Apo E	0,9 [0,3-1,8]	0,8 [0,3-1,5]	0,965
Rapport Apo E/B	40,3 [17,3-79,7]	36,6 [22,4-72,4]	0,414
Apo C2 totale (mg/L)	39,3 [11,0-74,0]	55,5 [16,5-99,5]	< 0,001
Apo C3 totale (mg/L)	161,5 [85,0-266,0]	191,3 [60,0-339,0]	0,018
Apo C3-nonHDL (mg/L)	61,2 [6,2-163,2]	88,2 [10,5-199,5]	0,006
Apo C3-HDL (mg/L)	106,6 [27,5-266,6]	114,0 [31-213,1]	0,336
Rapport Apo C2/C3	0,2 [0,1-0,3]	0,3 [0,1-0,5]	0,006
Rapport Apo C3	4,3 [0,2-16,5]	2,6 [0,1-14,6]	0,023
Rapport Apo C3/B	63,1 [7,8-141,8]	74,9 [14,0-162,0]	0,065
Glucidiques			
Glucose à jeun (mmol/L)	4,9 [4,2-5,7]	6,1 [4,4-7,7]	< 0,001
Insuline (μ UI/mL)	8,7 [3,7-17,5]	24,6 [5,3-47,8]	< 0,001
HOMA-IR	1,95	5,77	< 0,001
Inflammatoires			
CRP ((mg/L)	3,6 [0,2-13,4]	5,9 [0,5-23,6]	< 0,001
IL-6 (pg/mL)	1,8 [0,3-5,3]	4,3 [0,2-6,2]	0,041
RsTNF2 (ng/mL)	1,9 [0,7-3,4]	1,8 [0,4-4,1]	0,898
Statut oxydatif			
Apo H (μ g/mL)	139,5 [84,9-196,5]	147,6 [70,9-212,7]	0,368
PON (nmol/min/mL)	39,3 [3,3-126,6]	37,0 [5,6-104,0]	0,756
Rapport PON	21,9 [2,4-56,8]	40,6 [4,1-121,3]	0,038

Rapport ApoC3 : ApoC3-HDL/ApoC3-nonHDL. Rapport ApoE : ApoE-HDL/ApoE-nonHDL.

Rapport ApoC3/B : ApoC3-nonHDL/ApoB. Rapport ApoE/B : ApoE-nonHDL/ApoB.

Rapport PON : PON/HDL-cholestérol. HOMA= insuliniémie x (glycémie à jeun/22,5).

Résultats exprimés en moyenne [IC95%]. Analyse comparative par Test de Wilcoxon.

* $p < 0,05$

**Calculé selon la formule de Friedwald.

Afin d'évaluer le facteur prédictif des différents paramètres liés au SM, selon un modèle univarié, une analyse par régression logistique a été réalisée. Les résultats sont présentés dans le Tableau XVII.

Tableau XVII : Régression logistique des paramètres biologiques liés au syndrome métabolique

Paramètres	Odd-ratio [IC95%]	Significativité*
Lipidiques (n=211)		
Triglycérides (\geq vs $<$ 1,7 mmol/L)	10,95 [5,26-22,84]	<0,0001
HDL-cholestérol (\leq vs $>$ 1,5 mmol/L)	3,95 [1,92-8,13]	0,0002
Non HDL-cholestérol (\geq vs $<$ 4,9 mmol/L)	2,89 [1,30-6,44]	<0,0001
Apolipoprotéiques (n=211)		
Apo B (\geq vs $<$ 0,91 g/L)	2,55 [1,32-4,91]	0,005
Apo A1 (\leq vs $>$ 1,62 g/L)	1,59 [0,79-3,19]	0,191
Apo E totale (\geq vs $<$ 56 mg/L)	2,21 [1,15-4,22]	0,017
Apo E-nonHDL (\geq vs $<$ 32 mg/L)	1,78 [0,93-3,38]	0,08
Apo E-HDL (\geq vs $<$ 24 mg/L)	1,88 [0,99-3,58]	0,055
Apo C2 totale (\geq vs $<$ 36 mg/L)	2,53 [1,32-4,87]	0,005
Apo C3 totale (\geq vs $<$ 139 mg/L)	1,77 [0,92-3,41]	0,09
Apo C3-nonHDL (\geq vs $<$ 48 mg/L)	2,27 [1,18-4,34]	0,014
Apo C3-HDL (\geq vs $<$ 101 mg/L)	1,00 [0,99-1,01]	0,168
Rapport C2/C3 (\geq vs $<$ 0,24)	2,93 [1,51-5,68]	0,002
Glucidiques (n=211)		
Glucose à jeun (\geq vs $<$ 4,9 mmol/L)	12,42 [4,27-36,13]	<0,0001
Insuline (\geq vs $<$ 7,1 μ UI/mL)	1,86 [0,97-3,56]	0,06
Inflammatoires (n=211)		
CRP (\geq vs $<$ 1,39 mg/L)	3,01 [1,59-6,00]	0,001
IL-6 (\geq vs $<$ 0,87 pg/mL)	2,61 [1,36-5,04]	0,004
RsTNF2 (\geq vs $<$ 1,62 pg/mL)	1,77 [0,93-3,38]	0,675
Statut oxydatif (n=86)		
Apo H (\geq vs $<$ 145 μ g/mL)	5,64 [2,69-11,84]	<0,0001
PON (\geq vs $<$ 26 nmol/min/mL)	5,94 [2,88-12,26]	<0,0001
Rapport PON (\geq vs $<$ 18,1)	6,99 [3,39-14,42]	<0,0001

Rapport ApoC3 : ApoC3-HDL/ApoC3-nonHDL. Rapport ApoE : ApoE-HDL/ApoE-nonHDL.

Rapport ApoC3/B : ApoC3-nonHDL/ApoB. Rapport ApoE/B : ApoE-nonHDL/ApoB.

Rapport PON : PON/HDL-cholestérol.

Régression logistique avec la médiane posée par consensus pour tous les paramètres, (OR \geq vs $<$ médiane).

Résultats exprimés en OR [IC95%] ; Analyse comparative par Test de Wilcoxon ; * $p < 0,05$.

3.4.1. Paramètres lipidiques standards

D'après les résultats présentés dans le Tableau XVI, les patients atteints du SM présentent une élévation significative, à la fois des triglycérides (2,5 vs 1,2 mmol/L ; $p < 0,001$), du nonHDL-cholestérol (4,3 vs 3,6 mmol/L ; $p < 0,001$) et de l'Apo B (1,1 vs 0,9 g/L ; $p < 0,001$). A l'opposé, le HDL-cholestérol et l'Apo A1, paramètres représentatifs du transport inverse du cholestérol, sont diminués de manière significative.

En revanche, aucune différence n'est observée pour les valeurs de cholestérol total et de LDL-cholestérol entre les deux groupes de patients.

Si l'on observe, en parallèle, les valeurs d'OR obtenues par régression logistique (Tableau XVII), l'Apo B montre une liaison significative avec la présence du SM ($p=0,005$). En effet, les patients dont l'Apo B dépasse 0,91g/L, voient leur risque d'être en SM multiplié par 2,5. C'est également le cas si la concentration plasmatique en nonHDL-cholestérol dépasse la valeur de 4,9 mmol/L (OR=2,89 ; $p<0,0001$). La régression logistique ne fait, cependant, pas apparaître de liaison entre le SM et des paramètres athérogènes classiquement décrits, tels que le cholestérol total et le LDL-cholestérol.

3.4.2. Apolipoprotéines C et E

L'Apo C3 totale et sa fraction nonHDL sont significativement plus élevées en présence du SM (Figure 10A). En revanche, la fraction Apo C3-HDL ne présente pas d'augmentation en présence du syndrome. Pour confirmation, l'étude des rapports de l'Apo C3 dans les deux groupes montre une diminution significative de la fraction HDL par rapport à la fraction nonHDL (2,6 vs 4,3 ; $p=0,023$) (Tableau XVI).

Nous avons également réalisé le dosage de l'Apo C2 totale afin d'évaluer l'activité de la lipoprotéine lipase dont l'Apo C2 est un co-facteur d'activation. L'Apo C2 est significativement plus élevée dans le groupe de patient en SM (55,5 vs 39,3 mg/L ; $p<0,001$) (figure 10A). Cette augmentation est d'autant plus significative que le rapport de l'Apo C2 totale sur l'Apo C3 totale est également plus élevé dans le même groupe de patient (0,3 vs 0,2 ; $p=0,006$) (Tableau XVI).

Par comparaison, seule l'Apo E totale est plus élevée en présence du SM, les variations des Apo E-HDL et Apo E-nonHDL n'étant pas significatives entre les deux groupes (figure 10B). Selon un modèle univarié, la régression logistique confirme le caractère prédictif pour la survenue du SM de seulement trois paramètres : l'Apo E totale (OR=2,21 ; $p=0,017$), l'Apo C2 totale (OR=2,53 ; $p=0,005$) et la fraction Apo C3-nonHDL (OR=2,27 ; $p=0,014$) (figure 11A et 11B).

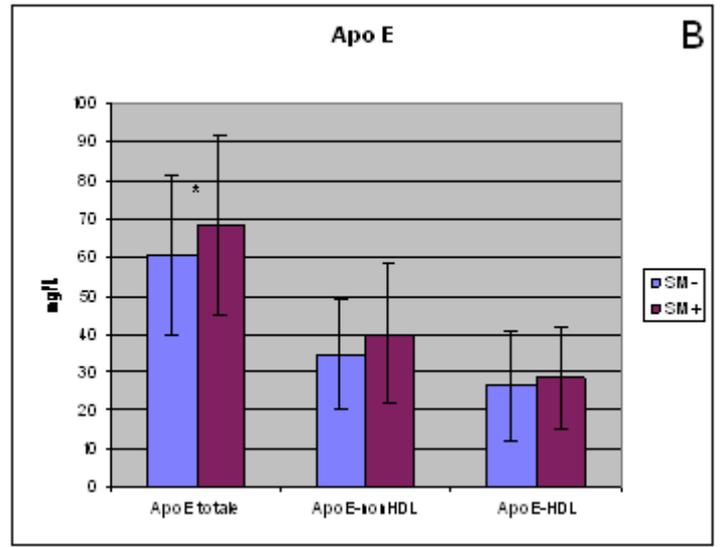
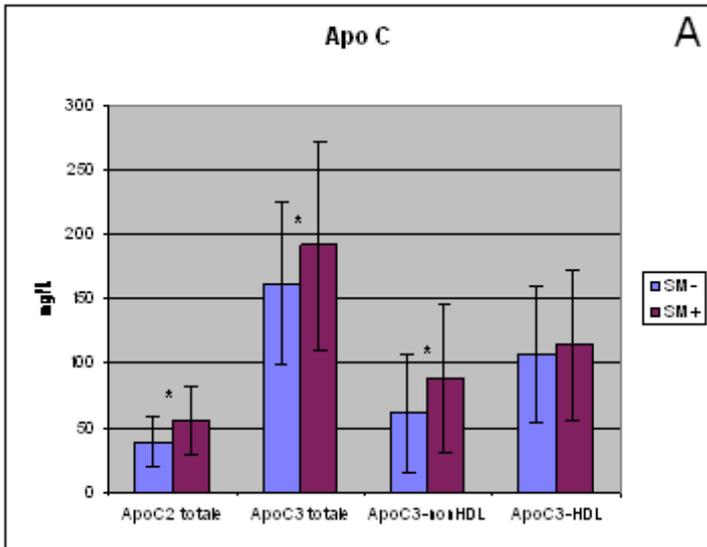


Figure 10 : Concentrations des Apo de type C (Figure 10A) et E (Figure 10B), ainsi que leurs fractions HDL et nonHDL, chez les patients VIH+ sous HAART présentant, ou non, un diagnostic de SM

A : Apo C2 et C3 totales, Apo C3-nonHDL et Apo C3-HDL

B : Apo E totale, Apo E-HDL et Apo E-nonHDL

* $p < 0,05$

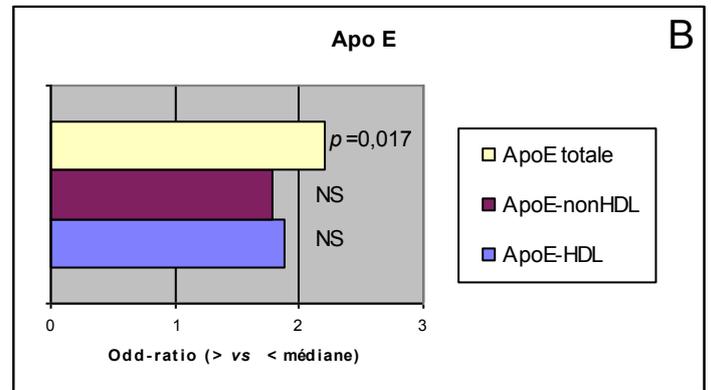
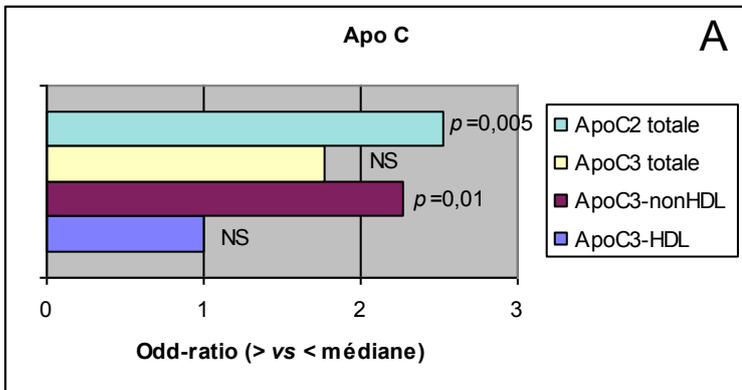


Figure 11 : Odds-ratio des Apo de type C (Figure 11A) et E (Figure 11B), ainsi que leurs fractions HDL et nonHDL, vis-à-vis du risque de SM chez les patients VIH+ sous HAART

C : Apo C2 et C3 totales, Apo C3-nonHDL et Apo C3-HDL

D : Apo E totale, Apo E-HDL et Apo E-nonHDL

$p < 0,05$

NS = non significatif

3.5. Profil glucidique

D'un point de vue biologique, on observe une glycémie à jeun (6,1 mmol/L vs 4,9 mmol/L ; $p < 0,0001$) et une insulïnémie (24,6 μ UI/mL vs 8,7 μ UI/mL ; $p < 0,0001$) significativement plus élevées chez les patients en SM, classant ces patients comme intolérants au glucose. En effet, l'index d'insulino-résistance (HOMA-IR) est significativement différent d'un groupe à l'autre (5,77 vs 1,95, $p < 0,001$) (Tableau XVI). De plus, l'analyse par régression logistique (Tableau XVII) montre que les patients présentant une glycémie à jeun anormalement élevée ont 12 fois plus de risque de développer un SM (OR = 12,4 ; $p < 0,0001$).

3.6. Relations syndrome métabolique, inflammation et stress oxydant

L'évaluation du rôle anti-oxydant des lipoprotéines de type HDL est réalisée par la mesure de l'activité de la paraoxonase. Aucune différence significative n'est révélée entre les deux sous-groupes de patients étudiés. Afin de minimiser l'influence pouvant résulter de la diminution du HDL-cholestérol, nous avons aussi évalué le rapport de l'activité enzymatique sur la concentration du HDL-cholestérol. Ce rapport est augmenté de façon significative chez les patients en SM (40,6 vs 21,9; $p = 0,038$) (Tableau XVI).

Nous avons précédemment observé que le statut virologique ne semblait pas différer d'un groupe de patients à l'autre. Cependant, concernant les paramètres de l'inflammation, les moyennes plasmatiques en CRP (5,9 vs 3,6 mg/L ; $p < 0,001$) et en IL-6 (4,3 vs 1,8 pg/mL ; $p = 0,041$) sont plus élevées chez les patients présentant un diagnostic de SM. Seules les valeurs de RsTNF2 ne sont pas significativement différentes entre les deux groupes de patients.

Le Tableau XVIII présente les analyses de corrélation des différents paramètres inflammatoires et lipidiques selon un calcul du coefficient de Spearman.

Chez les patients en SM, l'IL-6 montre une forte corrélation avec les deux autres paramètres inflammatoires mesurés que sont la CRP ($r = 0,57$; $p < 0,0001$) et le RsTNF2 ($r = 0,67$; $p < 0,0001$). De la même façon, la CRP est corrélée de façon significative avec le RsTNF2 ($r = 0,31$; $p = 0,05$). De plus, il est intéressant de noter que le rapport PON/HDL présente une forte corrélation avec la CRP ($r = 0,44$; $p = 0,01$), le RsTNF2 ($r = 0,62$; $p < 0,0001$) et l'IL-6

($r=0,89$; $p<0,0001$). Si l'on étend cette analyse aux paramètres lipidiques, les trois marqueurs de l'inflammation ainsi que le rapport PON suivent une même tendance générale. Cependant, seuls l'IL-6 et le rapport PON montrent une corrélation positive significative avec le LDL-cholestérol (respectivement $p=0,01$ et $p=0,01$) et le nonHDL-cholestérol (respectivement, $p=0,05$ et $p=0,03$), ainsi qu'une corrélation négative significative avec le HDL-cholestérol (respectivement, $p=0,01$ et $p=0,01$) et l'Apo A1 (respectivement, $p=0,01$ et $p=0,01$).

Tableau XVIII : Analyse de corrélation des paramètres inflammatoires et lipidiques par évaluation du coefficient de Spearman

	Rs-TNF2		CRP		IL-6		Rapport PON	
	r	p	r	p	r	p	r	p
LDL-cholestérol	0,17	0,30	0,28	0,08	0,41	0,01	0,52	0,01
nonHDL-cholestérol	0,21	0,18	0,11	0,51	0,30	0,05	0,36	0,03
HDL-cholestérol	- 0,20	0,20	- 0,14	0,38	- 0,43	0,01	- 0,45	0,01
Apo A1	- 0,19	0,23	- 0,22	0,17	- 0,50	0,01	- 0,55	0,01
Triglycérides	0,23	0,14	0,18	0,25	0,01	0,98	0,13	0,44
Apo B	0,12	0,47	0,09	0,58	0,23	0,16	0,16	0,38
Apo C3	- 0,26	0,10	- 0,25	0,11	- 0,33	0,04	- 0,28	0,12
Apo E	0,23	0,15	0,22	0,17	0,42	0,07	0,48	0,01
Rs-TNF2	1	-	0,31	0,05	0,67	< 0,0001	0,62	< 0,0001
CRP	0,31	0,05	1	-	0,57	< 0,0001	0,44	0,01
IL-6	0,67	< 0,0001	0,57	< 0,0001	1	-	0,89	< 0,0001
Rapport PON	0,62	< 0,0001	0,44	0,01	0,89	< 0,0001	1	-

$p < 0,05$

La régression logistique (Figure 12) confirme le fait que la CRP (OR=3,01 ; $p=0,001$), l'IL-6 (OR=2,61 ; $p=0,004$) et le rapport PON (OR=6,99 ; $p<0,0001$) se révèlent être de bons marqueurs prédictifs du SM.

Toutes ces observations mettent en évidence la composante inflammatoire du SM, au moins en analyse univariée, sans qu'aucun de ces paramètres n'entre dans la définition propre du syndrome.

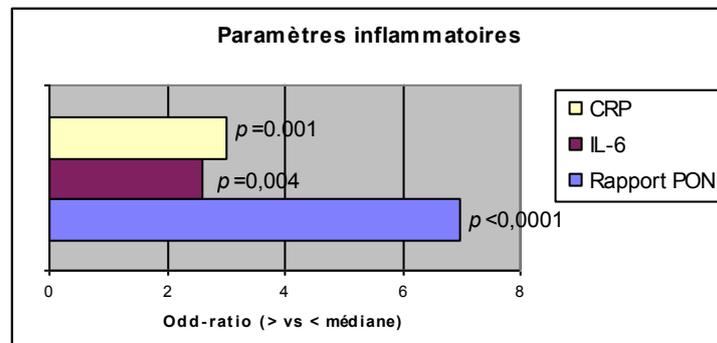


Figure 12 : Odd-ratio des paramètres inflammatoires vis-à-vis du risque de SM chez les patients VIH+ sous HAART
Rapport PON=PON/HDL-cholestérol.
 $p < 0,05$

3.7. Apolipoprotéine H et syndrome métabolique

Les études sur le rôle métabolique de l'Apo H sont limitées, tout particulièrement sur le modèle des patients infectés par le VIH. Aussi, nous avons profité de notre travail sur le SM chez ce type de patients pour approfondir nos connaissances concernant cette apolipoprotéine, en se basant essentiellement sur les différentes corrélations obtenues avec les nombreux paramètres quantifiés.

3.7.1. Dosage pondéral

D'un point de vue quantitatif (Tableau XVI), l'analyse comparative des deux sous-groupes de patients (n=86) montre une légère tendance à l'augmentation de l'Apo H parmi les patients en SM (147,6 vs 139,5 $\mu\text{g/mL}$; $p=0,368$), sans pour autant que cette différence s'avère significative.

Toutefois, l'analyse par régression (Tableau XVII), prenant comme valeur seuil la médiane de ce paramètre, montre qu'une concentration en Apo H supérieure ou égale à 145 $\mu\text{g/mL}$ multiplie par 5,64 le risque d'être en SM ($p<0,0001$).

3.7.2. Corrélations de l'Apo H

➤ Paramètres lipidiques

Le Tableau XIX décrit les analyses de corrélation de l'apolipoprotéine H vis-à-vis des paramètres lipidiques et inflammatoires.

En l'absence du diagnostic de SM, l'Apo H est corrélée de façon significative avec deux paramètres, l'Apo C2 totale et les triglycérides (respectivement : $r=0,46$; $p=0,01$ et $r=0,40$; $p=0,01$). Néanmoins, aucune liaison n'est observée avec l'Apo B et l'Apo C3 totale (données non présentées).

En revanche, parmi les patients en SM (Tableau XIX), l'Apo H est corrélée positivement de façon significative avec les triglycérides ($r=0,32$; $p=0,05$), l'Apo B ($r=0,48$; $p=0,01$), ainsi que les Apo C2 et C3 totales (respectivement : $r=0,36$; $p=0,04$ et $r=0,66$; $p<0,0001$). Il est intéressant de noter que ces apolipoprotéines sont situées sur les lipoprotéines riches en

triglycérides. De plus, les Apo C2 et C3 totales présentent toutes les deux une corrélation positive significative avec les triglycérides et l'Apo B.

Afin de préciser la liaison qui existe entre l'Apo H et l'Apo C3, nous nous sommes intéressés aux deux sous fractions, HDL et nonHDL, de cette apolipoprotéine. L'Apo H présente une corrélation positive avec l'Apo C3-HDL ($r = 0,52$; $p = 0,01$), l'Apo C3-nonHDL ($r = 0,38$; $p = 0,02$), et également avec le rapport Apo C3/B ($r = 0,42$; $p = 0,02$). En revanche, la corrélation entre l'Apo H et le rapport Apo C3 est significativement négative ($r = -0,34$; $p = 0,05$).

Tableau XIX : Analyse de corrélation de l'Apo H et des paramètres lipidiques et inflammatoires par évaluation du coefficient de Spearman chez les patients en syndrome métabolique

	Apo H	
	r	p
Cholestérol	0,49	0,01
LDL-cholestérol	0,19	0,28
nonHDL-cholestérol	0,30	0,07
HDL-cholestérol	0,13	0,43
Apo A1	0,26	0,14
Triglycérides	0,32	0,05
Apo B	0,48	0,01
Apo C3 totale	0,66	0,01
Apo C3-nonHDL	0,38	0,02
Apo C3-HDL	0,52	0,01
Apo C2 totale	0,36	0,04
Apo E totale	0,18	0,32
Rapport Apo C3	- 0,34	0,05
Rapport Apo C3/B	0,42	0,02

Rapport Apo C3 : ApoC3-HDL/ApoC3-nonHDL
 Rapport Apo C3/B : ApoC3-nonHDL/ApoB
r = coefficient de Spearman. $p < 0,05$

➤ **Paramètres inflammatoires**

Aucune corrélation n'est observée entre l'Apo H et les différents paramètres inflammatoires, CRP, IL-6 et RsTNF2. Il en est de même pour les paramètres virologiques ou cliniques (données non présentées).

3.8. Analyse par régression logistique multiple

Cette analyse statistique a pour but de mettre en évidence le caractère indépendant des paramètres prédictifs vis-à-vis du SM. Les résultats obtenus sont synthétisés dans le Tableau XX.

Parmi les paramètres cliniques, l' IMC est le seul paramètre indépendant et prédictif du SM (OR=4,18 ; $p=0,002$) de façon significative. Des paramètres biologiques, deux le sont également : le rapport PON (OR=20,80 ; $p=0,043$) et dans une moindre mesure l'Apo H (OR=2,71 ; $p=0,042$). En revanche, il semble qu'aucune des Apo E, C2 ou C3 ainsi que leurs différentes fractions ne soit liée de façon indépendante à la survenue du SM dans cette étude. Il en est de même concernant les paramètres inflammatoires explorés.

Tableau XX : Analyse par régression logistique multiple des paramètres cliniques et biologiques liés au SM

Paramètres	modèle régression multiple	Significativité*
Cliniques (n=211)		
IMC (\geq vs $<25\text{Kg/m}^2$)	4,18 [1,73-11,07]	0,002
Inflammatoires (n=211)		
CRP (\geq vs $<1,39\text{ mg/L}$)	2,04 [0,80-5,19]	0,137
Statut oxydatif (n=86)		
Apo H (\geq vs $<145\text{ }\mu\text{g/mL}$)	2,71 [1,04-7,10]	0,042
Rapport PON (\geq vs $<18,1$)	20,80 [1,10-39,19]	0,043

Ce modèle de régression inclut toutes les variables liées au SM, selon une première analyse univariée, avec une valeur de p inférieure à 0,25. Les paramètres de définition ainsi que les paramètres fortement liés, tels que l'insulinémie, le statut de diabétique et de fumeur, ont été exclus pour l'analyse multivariée.

Régression logistique avec la médiane posée par consensus pour tous les paramètres, (OR \geq vs $<$ médiane).

Résultats exprimés en OR [IC95%].* $p<0,05$

4. DISCUSSION

L'émergence de modifications cliniques et biologiques observées chez les patients VIH+ traités au long cours par HAART (insulino-résistance, dyslipidémies, lipodystrophies) a récemment posé la question de l'intérêt du diagnostic de SM dans cette population. Le SM a été largement décrit parmi les patients diabétiques ou exposés aux maladies cardio-vasculaires (Onat *et al.*, 2003 ; Kahn *et al.*, 2005), et désormais la description de ce syndrome chez les patients VIH+ est d'actualité (Samaras *et al.* 2007 ; Wand *et al.* 2007). Notre travail a consisté à analyser les désordres glucido-lipidiques rencontrés chez ce type de patients, afin de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques impliqués. De plus, l'originalité de notre étude consiste à supposer les rôles métaboliques *in vivo* qui incombent à l'Apo H, molécule dont les connaissances restent encore très sommaires.

Selon notre estimation, il apparaît que 19,9% des patients inclus présentent un diagnostic de SM, marqueur prédictif et indépendant de la morbidité et de la mortalité des maladies cardio-vasculaires (Isomaa *et al.*, 2001). Aussi, une telle prévalence, similaire à celle décrite très récemment par Bonfanti *et al.* (2007), place la population de patients VIH+ dans une catégorie à fort risque cardio-vasculaire. Par comparaison, une prévalence égale est retrouvée chez des patients diabétiques présentant des anomalies coronariennes révélées par angiographie, alors qu'elle n'est que de 5% dans une population saine (Blatter Garin *et al.*, 2006).

Le statut immuno-virologique des patients SM+ et SM- de notre étude n'est pas significativement différent. De ce point de vu, les deux sous-populations sont donc comparables. Notre analyse de l'impact des différents paramètres de définition du SM révèle un profil insulino-résistant très marqué dans la population étudiée, étant donné les OR élevés de la glycémie à jeun et de l'obésité viscérale (respectivement 12,82 ; $p < 0,0001$ et 11,81 ; $p < 0,0001$). Notre analyse par régression multiple montre que les trois paramètres, glycémie à jeun, tour de taille et triglycéridémie sont très prédictifs du SM. Ces données sont en parfait accord avec les résultats décrits par Guize *et al.* (2006) dans une étude épidémiologique d'une population française non VIH+ et par Mondy *et al.*, (2007) dans une population de patients VIH+ sous HAART. Si l'insulino-résistance résulte probablement des effets des traitements antirétroviraux notamment des IP (Murata *et al.*, 2000), à cela s'ajoutent des perturbations du

métabolisme lipidique (hypertriglycéridémie, HDL-cholestérol bas) dont les mécanismes physiopathologiques sont encore à élucider. L'obésité viscérale favorise une lipolyse centrale dont la conséquence est un apport important d'AG et de glycérol au foie *via* la veine porte, ce qui favorise secondairement la synthèse de Lp riches en TG. Or, les IP sont largement décrits comme responsables d'une modification de la répartition des graisses (Carr *et al.*, 1999) et d'une perturbation du transport intracellulaire du glucose (Murata *et al.*, 2000 ; Bastard *et al.*, 2002). Par ailleurs, il existe une induction de l'apoptose des précurseurs adipocytaires par les INTI (Nolan *et al.*, 2003) ainsi qu'une inhibition de la lipogénèse par les INNTI (El Hadri *et al.*, 2004). Des études récentes ont clairement mis en évidence le rôle des antirétroviraux et notamment les IP vis-à-vis de la survenue du SM (Jerico *et al.*, 2005 ; Samaras *et al.*, 2007). Ces résultats sont controversés et pour notre part, aucune liaison n'a été mise en évidence entre la présence du SM et l'utilisation d'une IP chez les patients de notre étude. A ce titre, nos résultats sont en accord avec une étude récente réalisée sur 881 patients sous HAART (Wand *et al.*, 2007) qui n'a pas montré de liaison directe entre la présence d'une IP (Nelfinavir) dans la ligne thérapeutique et la survenue du SM. Bien que nos résultats ne portent que sur un effectif réduit, dans la mesure où l'ensemble des patients n'a pas pu être analysé à l'heure actuelle, il est intéressant de noter que l'association « IP-SM » semble moins évidente qu'il n'y paraît. Ainsi, au vu de l'ensemble de la littérature, il apparaît que le processus physiopathologique du SM semble lié à l'utilisation de certaines d'IP ou d'associations « IP-INTI » délétères. De plus, compte tenu de la forte prévalence du SM dans la population VIH+ de notre étude, il semble que d'autres facteurs tels que l'inflammation chronique, la présence de cytokines, la consommation occasionnelle ou régulière d'alcool, et les perturbations métaboliques qui en découlent, concourent à la mise en place de ce syndrome chez les patients vieillissant avec le virus. Ces observations mettent en évidence l'exposition élevée de ces patients aux risques cardio-vasculaires d'autant que l'analyse des facteurs de risque dans notre étude montre clairement la proportion importante de patients hypertendus (55%), de fumeurs actuels ou anciens (45,5%), ou de patients n'exerçant aucune activité physique (44,6%). Ainsi, il semble que l'exposition au risque cardio-vasculaire du patient VIH+ soit la conséquence d'une accumulation de facteurs de risque dont le traitement par HAART fait partie. Les IP ne semblent donc pas être seuls responsables de la survenue du SM (Bard *et al.*, 2003) et de l'exposition du patient VIH+ à un risque d'athérosclérose.

L'insulino-résistance est un déterminant physiopathologique majeur du SM, et s'accompagne de nombreuses répercussions sur le métabolisme lipidique. Notre population présente d'ailleurs des caractéristiques lipoprotéiques proches de celles décrites dans la littérature chez des patients VIH+ traités par HAART (Bonnet *et al.*, 2001 ; Bard *et al.*, 2006). Le rôle de l'Apo C3 et l'Apo E comme inhibiteurs de la LPL n'est plus à démontrer (Rensen *et al.*, 1996). D'après nos résultats, nous observons que le SM s'accompagne d'une augmentation de l'Apo E totale, de l'Apo C3 totale et de sa fraction nonHDL. L'Apo C3 totale et l'Apo C3-nonHDL sont deux facteurs prédictifs de maladies cardio-vasculaires chez les diabétiques (Onat *et al.*, 2003). Leur augmentation simultanée, associée au fait que l'Apo C3-HDL ne suit pas cette tendance, est observée pour la première fois sur une population VIH+ en SM. La diminution significative du rapport Apo C3 confirme ces observations. En effet, des travaux antérieurs (Bard *et al.*, 2006) avaient montré, au cours du SM chez des patients VIH+, un enrichissement en Apo C3 totale, en Apo C3-HDL et en Apo C3-nonHDL. D'après Huang *et al.* (1998) et Onat *et al.* (2003), l'accumulation de Lp riches en triglycérides s'accompagne d'une augmentation de l'Apo C3 et de l'Apo C3-nonHDL. Si la lipolyse est efficace, le transfert des Apo, depuis la fraction nonHDL vers la fraction HDL, se fait correctement, et de ce fait l'Apo C3-HDL augmente. Dans notre cas, ce processus semble perturbé selon l'analyse des dosages et des rapports calculés. L'insulino-résistance et le déséquilibre glycémique qui touche les patients atteints de SM, en est probablement la cause en diminuant la lipolyse exercée par la LPL. Ainsi, l'accumulation de Lp riches en triglycérides, associée à une lipolyse déficiente lors du SM, majorerait les risques cardio-vasculaires. Considérant que les fibrates diminuent la synthèse de l'Apo C3 par les cellules hépatiques selon des études réalisées *in vitro* (Staels *et al.*, 1995), la perspective d'une thérapie préventive des patients VIH+ par ce type de traitement peut s'avérer très importante dans la prise en charge de ces patients.

Les résultats de l'Apo E ne permettent pas d'envisager l'implication de cette molécule dans les processus physiopathologiques du SM. Il reste donc à démontrer si son augmentation significative au cours du SM est le reflet d'une accumulation des Lp riches en triglycérides ou si l'enrichissement en Apo E favorise une clairance hépatique compensatoire. Des travaux de recherche fondamentale sont par conséquent nécessaires pour répondre à cette question.

L'athérosclérose, comme maladie inflammatoire, ne fait plus de doute (Ross *et al.*, 1999). La CRP et IL-6 sont connus comme facteurs prédictifs indépendants de maladies

cardio-vasculaires (Ridker *et al.*, 2000 ; Luc *et al.*, 2003), et facteurs d'induction d'athérosclérose (Tabuchi *et al.*, 2007). Notre étude met en évidence leur élévation, de façon significative, dans la population en SM. De plus, selon la régression logistique, une augmentation de la CRP ou de l'IL-6 est associée à un risque environ 2,5 fois plus élevé de développer un SM. Nous pouvons supposer l'implication de ces deux molécules dans la fragilisation de la plaque d'athérome, par formation de LDLox (Choy *et al.*, 2001). En effet, ces auteurs ont montré que les LDLox augmentent l'expression des récepteurs de FasLigand dans les cellules endothéliales et donc leur sensibilité à l'apoptose. De plus, l'IL-6 semble diminuer *in vitro* la synthèse hépatocytaire du HDL-cholestérol et de l'Apo A1 d'après Ettinger *et al.* (1994). Or, nos résultats mettent en évidence une corrélation négative entre l'IL-6 et ces deux paramètres protecteurs contre l'athérogénèse. Dans ce contexte, il nous semble intéressant de quantifier les LDLox chez nos patients pour confirmer nos hypothèses. Malgré le fait qu'aucun résultat significatif n'ait été mis en évidence concernant les RsTNF2, notre étude confirme l'importance des effets néfastes joués par les molécules de l'inflammation notamment la CRP et certaines cytokines dont l'IL-6 dans la mise en place du SM. Elle rejoint de ce point de vue l'hypothèse émise par Ridker *et al.* (2003) et Sattar *et al.* (2003) concernant l'utilisation de la CRP comme nouveau paramètre de définition.

La PON, portée par les Lp de type HDL, est une enzyme anti-oxydante qui limite les réactions de peroxydation des Lp. Nos travaux décrivent pour la première fois l'activité de cette enzyme dans une population VIH+ atteinte de SM. Le SM ne semble pas affecter l'activité de l'enzyme, contrairement à ce qui est décrit chez des patients non VIH+ (Senti *et al.*, 2003). En l'absence du SM, l'activité de cette enzyme est corrélée positivement avec le HDL-cholestérol (données non présentées) en cohérence avec Blatter Garin *et al.* (2006). En présence du SM, cette corrélation disparaît. Les interactions PON-HDL seraient alors modifiées chez nos patients en SM, comme le décrivent Blatter Garin *et al.* (2006) chez des patients coronariens. Nous avons évalué le rapport PON pour s'affranchir des variations des taux de HDL-cholestérol dans l'estimation de l'activité enzymatique. Notre analyse de corrélation montre une liaison, non décrite à ce jour, entre les paramètres de l'inflammation et le rapport PON. Ainsi chez les patients en SM, ce rapport est lié à la CRP, l'IL-6 et le RsTNF2, et augmente de façon significative. Une étude précédente a montré la diminution de l'activité de la PON chez les patients VIH+, par consommation excessive de l'enzyme, malgré une concentration plus élevée (Parra *et al.*, 2006). L'augmentation du rapport PON serait la

conséquence d'une diminution des paramètres protecteurs contre l'athérosclérose, en l'occurrence les Lp de type HDL, associée à un enrichissement en PON de ces mêmes lipoparticules afin de lutter contre le stress oxydant. Le SM, et l'inflammation chronique qui l'accompagne, conduisent probablement à une diminution et une modification des Lp de type HDL, celles-ci devenant petites et denses (Blatter Garin *et al.*, 2006). Ainsi, une augmentation du rapport PON pourrait s'interpréter comme une exposition accrue à l'athérosclérose du fait d'une modification des paramètres protecteurs. Une des limites à notre étude consiste à n'avoir pas évalué la taille des Lp de type HDL et LDL afin de mettre en évidence la formation de ces Lp petites et denses à fort pouvoir athérogène. Il est reconnu qu'une insulinémie élevée favorise la formation de ce type de Lp (Rose *et al.*, 2006). Ainsi l'augmentation de l'insulinémie dans le groupe SM+ est un argument en faveur de notre hypothèse. L'utilisation du rapport PON pour évaluer le risque cardio-vasculaire en cas de SM chez les patients VIH+ serait envisageable dans la mesure où il se présente comme un facteur prédictif indépendant. Des investigations complémentaires portant sur l'ensemble des patients inclus sont donc nécessaires pour le confirmer.

Durant les années qui ont suivi la découverte de l'Apo H, de nombreuses études *in vitro* ont été réalisées, mais celles-ci n'ont pas permis d'élucider le rôle joué par cette molécule. Récemment, une équipe de recherche a étudié les variations de cette apolipoprotéine en période post-prandiale (Zahedi *et al.*, 2004). Si aucune variation significative n'a été observée entre les périodes pré et post-prandiales, l'Apo H semblait corrélée aux triglycérides, à l'insuline et à l'IMC, laissant présager une influence de l'insulino-résistance. Nos analyses de corrélation confirment ces données en montrant que l'Apo H est liée de façon significative aux Lp riches en triglycérides lors du SM. Chez les personnes normolipidémiques, il a été démontré que l'Apo H est, en majorité, libre dans le plasma (Gambino *et al.*, 1999). De ce fait, si l'on considère l'insulino-résistance comme facteur principal dans l'installation du SM, l'hypothèse d'une influence sur la répartition de cette molécule au sein des Lp est probable. Pour expliquer cette modification de répartition de l'Apo H dans ce contexte, nous nous sommes intéressés aux travaux de Kobayashi *et al.* (2001). Ces derniers ont démontré le fait que l'Apo H se fixe préférentiellement aux Lp oxydées et favorise leur élimination par les macrophages. En cas de SM, la modification des Lp, exposées aux réactions d'oxydation, augmenterait la liaison de l'Apo H plasmatique à ces molécules. Or dans notre étude, l'Apo H est corrélée positivement avec l'Apo C3 totale et

l'Apo C3-nonHDL. L'hypothèse d'une liaison de l'Apo H sur les Lp riches en triglycérides pour favoriser leur clairance est donc envisageable. L'Apo H semble donc jouer un rôle de tout premier plan dans le SM puisqu'elle se présente comme un facteur prédictif indépendant. Compléter notre travail en élargissant le dosage pondéral de l'Apo H à un échantillonnage plus important s'avère ainsi indispensable pour conforter nos hypothèses.

CONCLUSION

▪ CONCLUSION

Ce travail nous aura permis de mettre en évidence la forte prévalence du SM touchant les patients VIH+ traités par HAART, dont l'exposition aux risques cardio-vasculaires s'avère comparable à celle d'une population de patients diabétiques. L'analyse biologique identifie l'insulino-résistance et l'inflammation comme les principaux acteurs de l'installation du SM, et vient confirmer l'hypothèse de l'utilisation de la CRP comme nouveau paramètre de définition. L'influence d'une famille particulière de traitements antirétroviraux, dans la constitution du SM, n'est pas mise en évidence dans notre étude ; cela laisse supposer le rôle concomitant de nombreux paramètres. En effet, la susceptibilité du patient VIH+ à développer un SM découle d'une addition de facteurs de risque cardio-vasculaires classiques (HTA, tabac, âge, IMC) auxquels s'ajoutent une inflammation chronique et une thérapie au long cours. L'ensemble de ces travaux est également une approche préliminaire à l'étude du rôle de l'Apo H et de la paraoxonase dans le SM. Afin d'étayer nos hypothèse, une confirmation est en cours sur la totalité de la cohorte de patients inclus dans l'étude clinique, en parallèle de l'évaluation d'autres paramètres comme les LDLox.

BIBLIOGRAPHIE

■ BIBLIOGRAPHIE

- Agnani G, Bard JM, Candelier L, Delattre S, Fruchart JC, Clavey V. 1991. Interaction of LpB, LpB:E, LpB:C-III, and LpB:C-III:E lipoproteins with the low density lipoprotein receptor of HeLa cells. *Arterioscler Thromb* 11(4) :1021-9.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. 2006. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 23(5) :469-80. Review.
- Bard JM, Lassalle R, Capeau J, Bach-Ngohou K, Nazih-Sanderson F, Remy G, Reynes J, Ecobichon JL, Saves M, Raffi F; Aproco-Copilote Study Group. 2006. Association of apolipoproteins C3 and E with metabolic changes in HIV-infected adults treated with a protease-inhibitor-containing antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 11(3) :361-70.
- Bastard JP, Caron M, Vidal H, Jan V, Auclair M, Vigouroux C, Luboinski J, Laville M, Maachi M, Girard PM, Rozenbaum W, Levan P, Capeau J. 2002. Association between altered expression of adipogenic factor SREBP1 in lipoatrophic adipose tissue from HIV-1-infected patients and abnormal adipocyte differentiation and insulin resistance. *Lancet* 359(9311):1026-31.
- Blatter Garin MC, Moren X, James RW. 2006. Paraoxonase-1 and serum concentrations of HDL-cholesterol and apoA-I. *J Lipid Res* 47(3) :515-20.
- Bonfanti , Facchetti R, Rosella E, Franzetti M, Cordier L, Pusterla L, Bombelli M, Sega R, Quirino T, Mancina G. 2007. HIV and metabolic syndrome: a comparison with the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 45(4) :426-31.P, Giannattasio C, Ricci E
- Bonnet E, Ruidavets JB, Tuech J, Ferrieres J, Collet X, Fauvel J, Massip P, Perret B. 2001. Apoprotein C-III and E-containing lipoparticles are markedly increased in HIV-infected patients treated with protease inhibitors: association with the development of lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 86(1) :296-302.
- Brown TT, Cole SR, Li X. Prevalence and incidence of pre-diabetes and diabetes in the Multicenter AIDS Cohort Study. In: Proceedings of the 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, February 8-11, 2004 :73. abstract.
- Brown TT, Li X, Cole SR, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA, Chmiel JS, Visscher BR, Margolick JB, Dobs AS. 2005. Cumulative exposure to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors is associated with insulin resistance markers in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS* 19(13) :1375-83.
- Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, Cooper DA. 1998. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 12(7) :F51-8.
- Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. 1999. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 353(9170) :2093-9.
- Choy JC, Granville DJ, Hunt DW, McManus BM. 2001. Endothelial cell apoptosis: biochemical characteristics and potential implications for atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol*. 33(9) :1673-90. Review.
- Coll B, van Wijk JP, Parra S, Castro Cabezas M, Hoepelman IM, Alonso-Villaverde C, de Koning EJ, Camps J, Ferre N, Rabelink TJ, Tous M, Joven J. 2006. Effects of rosiglitazone and metformin on postprandial paraoxonase-1 and monocyte chemoattractant protein-1 in human immunodeficiency virus-infected patients with lipodystrophy. *Eur J Pharmacol* 544(1-3) :104-10.

Depairon M, Chessex S, Sudre P, Rodondi N, Doser N, Chave JP, Riesen W, Nicod P, Darioli R, Telenti A, Mooser V; Swiss HIV Cohort Study. 2001. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals--focus on protease inhibitor therapy. *AIDS* 15(3) :329-34.

Dowell P, Flexner C, Kwiterovich PO, Lane MD. 2000. Suppression of preadipocyte differentiation and promotion of adipocyte death by HIV protease inhibitors. *J Biol Chem* 275(52) :41325-32.

El Hadri K, Glorian M, Monsempes C, Dieudonne MN, Pecquery R, Giudicelli Y, Andreani M, Dugail I, Feve B. 2004. In vitro suppression of the lipogenic pathway by the nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz in 3T3 and human preadipocytes or adipocytes. *J Biol Chem* 279(15) :15130-41.

Ettinger WH, Varma VK, Sorci-Thomas M, Parks JS, Sigmon RC, Smith TK, Verdery RB. 1994. Cytokines decrease apolipoprotein accumulation in medium from Hep G2 cells. *Arterioscler Thromb.* 14(1) :8-13.

Fernandez-Real JM, Broch M, Ricart W, Casamitjana R, Gutierrez C, Vendrell J, Richart C. 1998. Plasma Levels of the Soluble Fraction of Tumor Necrosis Factor Receptor-2 and Insuline Resistance. *Diabetes* 47 :1757-62.

Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, Thiébaud R, Kirk O, d'Arminio Monforte A, Pradier C, Morfeldt L, Mateu S, Law M, El-Sadr W, De Wit S, Sabin CA, Phillips AN, Lundgren JD; DAD study group. 2003. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients--association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS* 17(8) :1179-93.

Gambino R, Ruii G, Pagano G, Cassader M. 1999. The binding of apolipoprotein H (beta2-Glycoprotein I) to lipoproteins. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 57(5-6) :351-9.

Garin MC, Kalix B, Morabia A, James RW. 2005. Small, dense lipoprotein particles and reduced paraoxonase-1 in patients with the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 90(4) :2264-9.

George J, Shoenfeld Y, Harats D. 1999. The involvement of beta2-glycoprotein I (beta2-GPI) in human and murine atherosclerosis. *J Autoimmun* 13(1) :57-60.

George J, Yacov N, Breitbart E, Bangio L, Shaish A, Gilburd B, Shoenfeld Y, Harats D. 2004. Suppression of early atherosclerosis in LDL-receptor deficient mice by oral tolerance with beta 2-glycoprotein I. *Cardiovasc Res* 62(3):603-9.

Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. 2005. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 112(17) :2735-52. Review.

Grunfeld C, Feingold KR. 1992. The role of the cytokines, interferon alpha and tumor necrosis factor in the hypertriglyceridemia and wasting of AIDs. *J Nutr* 122 :749-53. Review.

Guize L, Thomas F, Pannier B, Bean K, Danchin N, Benetos A. 2006. Metabolic syndrome: prevalence, risk factors and mortality in a French population of 62 000 subjects. *Bull Acad Natl Med* 190(3) :685-97.

Haddy N, Sass C, Droesch S, Zaiou M, Siest G, Ponthieux A, Lambert D, Visvikis S. 2003. IL-6, TNF-alpha and atherosclerosis risk indicators in a healthy family population: the STANISLAS cohort. *Atherosclerosis* 170(2) :277-83.

Haffner SM, Mykkanen L, Festa A, Burke JP, Stern MP. 2000. Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation* 101(9) :975-80.

Hammer SM, Saag MS, Schechter M, Montaner JS, Schooley RT, Jacobsen DM, Thompson MA, Carpenter CC, Fischl MA, Gazzard BG, Gatell JM, Hirsch MS, Katzenstein DA, Richman DD, Vella S, Yeni PG, Volberding PA; International AIDS Society--USA Panel. 2006. Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA.* 296(7) :827-43.

Hogg R and Antiretroviral cohort collaboration. Life Expectancy of persons at the time of Initiating cART in High-income countries. Morbidity and mortality of HIV infection. CROI 2007, Session 168, Poster abstract 972.

Hörkkö S, Olee T, Mo L, Branch DW, Woods VL Jr, Palinski W, Chen PP, Witztum JL. 2001. Anticardiolipin antibodies from patients with the antiphospholipid antibody syndrome recognize epitopes in both beta(2)-glycoprotein I and oxidized low-density lipoprotein. *Circulation* 103(7) :941-6.

Hsue PY, Lo JC, Franklin A. 2004. Progression of Atherosclerosis as assessed by Carotid Intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation* 109 :1603-8.

Huang Y, Liu XQ, Rall SC Jr, Taylor JM, von Eckardstein A, Assmann G, Mahley RW. 1998. Overexpression and accumulation of apolipoprotein E as a cause of hypertriglyceridemia. *J Biol Chem* 273(41) :26388-93.

Huraux JM, Nicolas JC, Agut H, Peigue-Lafeuille H. 2003. *Traité de virologie médicale*. ESTEM Editions, Paris.

Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L. 2001. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 24(4) :683-9.

Jerico C, Knobel H, Montero M, Ordonez-Llanos J, Guelar A, Gimeno JL, Saballs P, Lopez-Colomes JL, Pedro-Botet J. 2005. Metabolic Syndrome Among HIV-Infected Patients; Prevalence, characteristics, and related factors. *Diabetes Care* 28(1) :144-9.

Jong MC, Dahlmans VE, Hofker MH, Havekes LM. 1997. Nascent very-low-density lipoprotein triacylglycerol hydrolysis by lipoprotein lipase is inhibited by apolipoprotein E in a dose-dependent manner. *Biochem J* 328(3) :745-50.

Jovinge S, Hamsten A, Tornvall P, Proudler A, Bavenholm P, Ericsson CG, Godsland I, de Faire U, Nilsson J. 1998. Evidence for a role of tumor necrosis factor alpha in disturbances of triglyceride and glucose metabolism predisposing to coronary heart disease. *Metabolism* 47(1) :113-8.

Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. 2005. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 28(9) :2289-304. Review.

Kassai A, Illyes L, Mirdamadi HZ, Seres I, Kalmar T, Audikovszky M, Paragh G. 2007. The effect of atorvastatin therapy on lecithin:cholesterol acyltransferase, cholesteryl ester transfer protein and the antioxidant paraoxonase. *Clin Biochem* 40(1-2) :1-5.

Kobayashi K, Matsuura E, Liu Q, Furukawa J, Kaihara K, Inagaki J, Atsumi T, Sakairi N, Yasuda T, Voelker DR, Koike T. 2001. A specific ligand for beta(2)-glycoprotein I mediates autoantibody-dependent uptake of oxidized low density lipoprotein by macrophages. *J Lipid Res* 42(5) :697-709.

Lenhard JM, Furfine ES, Jain RG, Ittoop O, Orband-Miller LA, Blanchard SG, Paulik MA, Weiel JE. 2000. HIV protease inhibitors block adipogenesis and increase lipolysis in vitro. *Antiviral Res* 47(2) :121-9.

Lewden C, May T, Rosenthal E, Burty T, Bonnet F, Costagliola D, Jouglu E, Morlat P, Salmon D, Chêne G, and ANRS EN19. Mortalité. 2005. Causes of Death among HIV-infected Adults in France in 2005 and Evolution since 2000. Abstract 976.

Lin KY, Pan JP, Yang DL, Huang KT, Chang MS, Ding PY, Chiang AN. 2001. Evidence for inhibition of low density lipoprotein oxidation and cholesterol accumulation by apolipoprotein H (beta2-glycoprotein I). *Life Sci* 69(6) :707-19.

Luc G, Lercerf JM, Bard JM, Hachulla E, Fruchart JC, Devulder B. 1991. *Cholestérol et athérosclérose*. Masson Press, Paris, pp.123-124.

- Luc G, Fievet C, Arveiler D, Evans AE, Bard JM, Cambien F, Fruchart JC, Ducimetiere P. 1996. Apolipoproteins C-III and E in apoB- and non-apoB-containing lipoproteins in two populations at contrasting risk for myocardial infarction: the ECTIM study. *Etude Cas Temoins sur Infarctus du Myocarde. J Lipid Res* 37(3) :508-17.
- Luc G, Bard JM, Juhan-Vague I, Ferrieres J, Evans A, Amouyel P, Arveiler D, Fruchart JC, Ducimetiere P; PRIME Study Group. 2003. C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen as predictors of coronary heart disease: the PRIME Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23(7) :1255-61.
- Mackness B, Hine D, McElduff P, Mackness M. 2006. High C-reactive protein and low paraoxonase1 in diabetes as risk factors for coronary heart disease. *Atherosclerosis* 186(2) :396-401.
- Mackness B, Quarck R, Verreth W, Mackness M, Holvoet P. 2006. Human paraoxonase-1 overexpression inhibits atherosclerosis in a mouse model of metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26(7) :1545-50
- Maggi P, Serio G, Epifani G, Fiorentino G, Saracino A, Fico C, Perilli F, Lillo A, Ferraro S, Gargiulo M, Chirianni A, Angarano G, Regina G, Pastore G. 2000. Premature lesions of the carotid vessels in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors. *AIDS* 14 :123-8.
- Mahley RW, Ji ZS. 1999. Remnant lipoprotein metabolism: key pathways involving cell-surface heparan sulfate proteoglycans and apolipoprotein E. *J Lipid Res* 40(1) :1-16. Review.
- Mallon PW, Miller J, Cooper DA, Carr A. 2003 Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1-infected men starting therapy. *AIDS*.17(7):971-9.
- Martinez E, Mocroft A, Garcia-Viejo MA, Pérez-Cuevas JB, Blanco JL, Mallolas J, Bianchi L, Conget I, Blanch J, Phillips A, Gatell JM. 2001. Risk of lipodystrophy in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. *Lancet* 357(9256) :592-8.
- Matsuura E, Kobayashi K, Tabuchi M, Lopez LR. 2006. Oxidative modification of low-density lipoprotein and immune regulation of atherosclerosis. *Prog Lipid Res* 45(6) :466-86. Review.
- Mineo C, Shaul PW. 2003. HDL stimulation of endothelial nitric oxide synthase: a novel mechanism of HDL action. *Trends Cardiovasc Med* 13(6) :226-31. Review.
- Mondy K, Turner Overton E, Grubb J, Tong S, Seyfried W, Powderly W, Yarasheski K. 2007. Metabolic Syndrome in HIV-Infected Patients from an Urban, Midwestern US Outpatient Population. *Clin Infect Dis* 44 :726-34.
- Murata H, Hruz PW, Mueckler M. 2000. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J Biol Chem* 275(27) :20251-4.
- Murphy RL, Sanne I, Cahn P. 2003. Dose-ranging, randomized, clinical trial of atazanavir with lamivudine and stavudine in antiretroviral-naive subjects: 48-week results. *AIDS* 17 :2603-14.
- Negre-Salvayre A, Dousset N, Ferretti G, Bacchetti T, Curatola G, Salvayre R. 2006. Antioxidant and cytoprotective properties of high-density lipoproteins in vascular cells. *Free Radic Biol Med* 41(7) :1031-40. Review.
- Nolan D, Hammond E, Martin A, Taylor L, Herrmann S, McKinnon E, Metcalf C, Latham B, Mallal S. 2003. Mitochondrial DNA depletion and morphologic changes in adipocytes associated with nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy. *AIDS* 17(9) :1329-38.
- O'Connell BJ, Genest J Jr. 2001. High-density lipoproteins and endothelial function. *Circulation*. 104(16) :1978-83. Review.
- Onat A, Hergenc G, Sansoy V, Fobker M, Ceyhan K, Toprak S, Assmann G. 2003. Apolipoprotein C-III, a strong discriminant of coronary risk in men and a determinant of the metabolic syndrome in both genders. *Atherosclerosis* 168(1) :81-9.

Onat A, Uyarel H, Hergenc G, Karabulut A, Albayrak S, Can G. 2007. Determinants and definition of abdominal obesity as related to risk of diabetes, metabolic syndrome and coronary disease in Turkish men: a prospective cohort study. *Atherosclerosis* 191(1) :182-90.

Parra S, Alonso-Villaverde C, Coll B, Ferre N, Marsillach J, Aragones G, Mackness M, Mackness B, Masana L, Joven J, Camps J. 2006. Serum paraoxonase-1 activity and concentration are influenced by human immunodeficiency virus infection. *Atherosclerosis*. Doi:10.1016/j.atherosclerosis.2006.07.024.

Pasternak R. 2002. Adult Treatment Panel II versus Adult Treatment Panel III: what has changed and why? *Am J Cardiol* 89(5A) :3C-7C. Review.

Rensen PC, van Berkel TJ. 1996. Apolipoprotein E effectively inhibits lipoprotein lipase-mediated lipolysis of chylomicron-like triglyceride-rich lipid emulsions in vitro and in vivo. *J Biol Chem* 271(25) :14791-9.

Riddler SA, Smit E, Cole SR, Li R, Chmiel JS, Dobs A, Palella F, Visscher B, Evans R, Kingsley LA. 2003. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA*. 289(22) :2978-82.

Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. 2000. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 342(12) :836-43.

Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. 2003. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events:an 8-year follow-up of 14,719 initially healthy American women. *Circulation* 107 :391-397.

Roche R, Poizot-Martin I, Yazidi CM, Compe E, Gastaut JA, Torresani J, Planells R. 2002. Effects of antiretroviral drug combinations on the differentiation of adipocytes. *AIDS* 16(1):13-20.

Rose H, Woolley I, Hoy J. 2006. HIV infection and high-density lipoprotein: the effect of the disease vs. The effect of treatment. *Metabolism* 55 :90-5.

Rosenblat M, Vaya J, Shih D, Aviram M. 2005. Paraoxonase 1 (PON1) enhances HDL-mediated macrophage cholesterol efflux via the ABCA1 transporter in association with increased HDL binding to the cells: a possible role for lysophosphatidylcholine. *Atherosclerosis* 179(1) :69-77.

Ross R. 1999. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J* 138(5 Pt 2) :419-20. Review.

Samaras K, Wand H, Law M, Emery S, Cooper D, Carr A. 2007. Prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III criteria: associations with insulin resistance, disturbed body fat compartmentalization, elevated C-reactive protein, and [corrected] hypoadiponectinemia. *Diabetes Care* 30(1) :113-9.

Sattar N, Gaw A, Sherbakova O, Ford T, O'Reilly DS, Haffner SM, Isles C, Macfarlane PW, Packard CJ, Cobbe SM, Shepherd J. 2003. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 108 :414-419.

Seaberg EC, Muñoz A, Lu M, Detels R, Margolick JB, Riddler SA, Williams CM, Phair JP; Multicenter AIDS Cohort Study. 2005. Association between highly active antiretroviral therapy and hypertension in a large cohort of men followed from 1984 to 2003. *AIDS* 19(9) :953-60.

Senti M, Tomas M, Fito M, Weinbrenner T, Covas MI, Sala J, Masia R, Marrugat J. 2003. Antioxidant paraoxonase 1 activity in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 88(11) :5422-6.

Song H, Saito K, Fujigaki S, Noma A, Ishiguro H, Nagatsu T, Seishima M. 1998. IL-1 beta and TNF-alpha suppress apolipoprotein (apo) E secretion and apo A-I expression in HepG2 cells. *Cytokine* 10(4) :275-80.

Staels B, Vu-Dac N, Kosykh VA, Saladin R, Fruchart JC, Dallongeville J, Auwerx J. 1995. Fibrates downregulate apolipoprotein C-III expression independent of induction of peroxisomal acyl coenzyme A oxidase. A potential mechanism for the hypolipidemic action of fibrates. *J Clin Invest* 95(2) :705-12.

Su J, Georgiades A, Wu R, Thulin T, de Faire U, Frostegard J. 2006. Antibodies of IgM subclass to phosphorylcholine and oxidized LDL are protective factors for atherosclerosis in patients with hypertension. *Atherosclerosis* 188(1) :160-6.

Tabuchi M, Inoue K, Usui-Kataoka H, Kobayashi K, Teramoto M, Takasugi K, Shikata K, Yamamura M, Ando K, Nishida K, Kasahara J, Kume N, Lopez LR, Mitsudo K, Nobuyoshi M, Yasuda T, Kita T, Makino H, Matsuura E. 2007. The association of C-reactive protein with an oxidative metabolite of LDL and its implication in atherosclerosis. *J Lipid Res* 48(4) :768-81.

Tward A, Xia YR, Wang XP, Shi YS, Park C, Castellani LW, Lusis AJ, Shih DM. 2002. Decreased atherosclerotic lesion formation in human serum paraoxonase transgenic mice. *Circulation* 106(4) :484-90.

Vigouroux C, Maachi M, Nguyen TH, Coussieu C, Gharakhanian S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Shimomura I, Rozenbaum W, Capeau J, Bastard JP. 2003. Serum adipocytokines are related to lipodystrophy and metabolic disorders in HIV-infected men under antiretroviral therapy. *AIDS* 17(10) :1503-11.

Wand H, Calmy A, Carey DL, Samaras K, Carr A, Law ML, Cooper DA, Emery S. 2007. Metabolic Syndrome, Cardiovascular disease and Type 2 mellitus after initiation of antiretroviral therapy in HIV infection. *AIDS*. 21(18) :2445-53.

Zahedi RG, Summers LK, Lumb P, Chik G, Crook MA. 2004. The response of serum apolipoprotein H to an oral fat load. *Ann Clin Biochem*. 41 :330-4.

ANNEXE

N-13

SYNDROME METABOLIQUE CHEZ LES PATIENTS VIH+ SOUS HAART DEPUIS 1 AN A 4 ANS : ETUDE SYMET

C. Biron*, C. Bobin-Dubigeon, A. Biron, T. Jovelin*, C. Lepout, L. Piroth, P. Perré, T. Prazuck, JM. Bard, F. Raffi*
SMIT, CHU de Nantes*

Contexte et objectifs de l'étude

Depuis l'introduction des HAART, sont apparues des complications métaboliques chez les patients VIH+ traités au long cours (lipodystrophies, dyslipidémies et insulino-résistance)^{1,2,3}. Le **syndrome métabolique (SM)** est un syndrome associant une hypertension artérielle, une obésité viscérale et des troubles glucido-lipidiques qui prédisposent aux maladies cardio-vasculaires et au diabète de type 2^{4,5,6}. Les objectifs principaux de cette étude sont de définir la **prévalence du SM** chez des patients VIH+ sous HAART débuté après Janvier 2000, et de caractériser les patients avec ou sans SM (âge, sexe, facteurs de risques cardio-vasculaires, statut immuno-virologique, type et durée d'HAART...), leur profil glucido-lipidique et leur statut inflammatoire.

Matériels et méthode

Étude clinique transversale, prospective et multicentrique (CHU de Nantes, CHD de La Roche Sur-Yon, CHU de Bichat, CHU de Dijon et CH d'Orléans). 314 patients VIH+ traités par HAART depuis 1 à 4 ans, sans interruption thérapeutique prolongée. Entre le 01.01.2005 et le 30.09.2007 : au cours du suivi habituel, visite unique avec réalisation d'un bilan immuno-virologique, d'un bilan métabolique et inflammatoire réalisé à jeun et d'un recueil de données cliniques. Les patients présentant une infection opportuniste, les femmes enceintes et les mineurs < 18 ans sont exclus. Le SM est diagnostiqué selon les critères du NCEP-ATPIII⁷ et/ou de l'IDF⁸. L'analyse statistique est réalisée par comparaison des populations SM+ et SM- (Wilcoxon, Anova, χ^2 et analyse de régression logistique uni et multivariée).

Tableau I : Caractéristiques cliniques de la population VIH+ avec ou sans SM (selon les critères NCEP-ATPIII et/ou IDF)

Caractéristiques	SM+ (n=62)	SM- (n=252)	p
Sexe (homme/femme)	48/14	219/33	0,33
Age (ans)	41 ± 9	40 ± 11	<0,001
Composition ethnique (caucasien/moyennoriental/afrocaribéen)	51 (82,3%) / 9 (14,5%) / 2 (3,2%)	17 (6,7%) / 21 (8,3%) / 214 (85,0%)	0,001
Fonction	11 (17,7%)	51 (20,2%)	0,687
Diabète	1 (1,6%)	8 (3,2%)	<0,001
Pathologies cardio-vasculaires*	13 (21,0%)	16 (6,3%)	<0,001
IMC (kg/m ²)	25,7 ± 4	24,2 ± 4	<0,001
TA systolique (mmHg)	124 ± 15	117 ± 17	<0,001
TA diastolique (mmHg)	79 ± 9	82 ± 11	<0,001
Taux d'Acidité urique	44 ± 9	42 ± 11	<0,001
Taux de lactate déshydrogénase	184 ± 40	176 ± 41	<0,001
Empaquetage lipidique	0,99 ± 0,09	0,95 ± 0,07	<0,001

Résultats exprimés en moyenne ± écart-type et en pourcentage. Comparaisons entre SM+ et SM- réalisées par les tests statistiques de Wilcoxon et de χ^2 et de Fisher's exact test. Données qualitatives : * HTA, cardiopathie ischémique, AVC, artériopathie obli.



Figure 1 : Régression logistique des paramètres de définition du SM

Résultats

Sur 314 patients inclus, l'analyse préliminaire concerne 211 patients. Prévalence du SM = 19,9% selon les critères NCEP-ATPIII et 19,4% selon les critères IDF.

Les patients présentant un SM sont plus âgés, plus souvent consommateurs de tabac et d'alcool, porteurs de pathologies cardio-vasculaires et en surpoids (IMC > 25) (Tableau I). Les 2 populations sont comparables sur le plan de l'infection VIH et sur le plan thérapeutique (Tableau II). La répartition des apolipoprotéines (Apo B et C3-non HDL) est significativement différente selon la présence ou non du SM et la composante inflammatoire est significativement augmentée chez les patients avec SM (Tableau III).

Tableau II : Principales caractéristiques de l'infection VIH chez les patients avec ou sans SM (selon les critères NCEP-ATPIII et/ou IDF)

Caractéristiques	SM+ (n=42)	SM- (n=169)	p
Classification CDC			0,27
sub A	17 (40,5%)	21 (12,4%)	
sub B	0 (0%)	11 (6,5%)	
sub C	25 (60,5%)	137 (81,1%)	
Durée de l'infection (ans)	4,00 ± 1,01	3,02 ± 1,97	0,17
Nadir CD4+ (cell)	160 ± 110	166 ± 146	0,99
CD4+ à l'inclusion (cell)	470 ± 277	479 ± 360	0,60
Charge virale VIH (copies/mL)	214 ± 1740	172 ± 1040	0,82
Charge virale VIH > 100 copies/mL	100	37	<0,001
Échec thérapeutique HAART (n=3)	1 (2,4%)	2 (1,2%)	0,17
DR1	80 (19,0%)	48 (28,4%)	0,18
DR2	11 (26,2%)	11 (6,5%)	0,28
DR	12 (28,6%)	16 (9,5%)	0,01

Résultats exprimés en moyenne ± écart-type. Comparaisons entre SM+ et SM- réalisées par les tests statistiques de Wilcoxon et de χ^2 et de Fisher's exact test. Données qualitatives : n=169.

Tableau III : Régression logistique des paramètres liés au SM

Paramètres	IMC	Age B	Age C3- non HDL	Age C3- non HDL	CRP	R ²
DR (n=169)	1,90	2,30	1,00	0,27	1,60	0,24
DR (n=42)	[1,77-1,72]	[1,25-1,36]	[1,09-1,01]	[1,30-1,21]	[1,20-1,04]	[1,33-1,04]
p	<0,001	<0,001	0,17	0,01	<0,001	<0,001
DR (n=169)	0,80	-	-	-	1,00	0,30
DR (n=42)	[1,75-1,71]	-	-	-	[1,05-1,11]	[1,02-1,03]
p	<0,001	-	-	-	<0,001	<0,001

ns=non significatif, DR=diabète de type 2.

Conclusion

La prévalence du SM dans cette cohorte de patients VIH+ sous HAART initiée entre 2000 et 2006 est comparable aux données publiées récemment^{7,8}. Cette étude souligne l'exposition importante de cette population de patients VIH+ aux risques cardio-vasculaires. Le SM est associé à une composante inflammatoire, une insulino-résistance (Figure 1) ainsi qu'à une redistribution de l'Apo C3 en faveur des lipoprotéines non-HDL.

Source de financements : Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), CHU de Nantes, CHU de Bichat, CHU de Dijon, CHU d'Orléans, ANRS, ANR, INSERM, Agence Nationale de la Santé (ANRS), Agence Française de Sécurité Sanitaire des Médicaments (AFSSA).

1. Carr A, Samaras K, Bartlett S, French S, Chitambar D, Cooper DA. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hypertriglyceridemia and insulin resistance due to HIV protease inhibitors. *AIDS* 12: 1531-1540, 1998
2. Carr A, Samaras K, Thorne S, Kieffer T, Khachaturian A, Kleinman G, Cooper DA, Chitambar D, Cooper BA. (Abstract 1001) - Abnormalities of glucose and insulin metabolism and prevalence of metabolic syndrome in HIV protease inhibitor-treated lipodystrophy, hypertriglyceridemia and insulin resistance. *Lancet* 375: 2094-2099, 2009
3. Carr A, Samaras K, Chitambar D, Cooper BA. Pathogenesis of protease-inhibitor-associated syndrome of peripheral lipodystrophy, hypertriglyceridemia and insulin resistance. *Lancet* 351: 391-393, 2000
4. Grunstein V, Carr A. Cardiovascular risk and lipid abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 352: 10-17, 2005
5. Grunstein V, Brown JB, Chitambar D, French S, Carr A, the American Heart Association, the National Heart Lung and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart Lung and Blood Institute Working Group on the definition of the metabolic syndrome. *Circulation* 110: 454-462, 2004
6. Alberti KG, Zimmet P, Shaw Z. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. *Diabetologia* 10: 1999-2006, 2007
7. Basso G, Scartee M, Moore M, Gennari F, Giallari F, Gargano G, Gargano P, Lopez-Alonso B, Polito R, et al. Metabolic syndrome among HIV-infected patients: prevalence, characteristics and related factors. *Diabetes Care* 29: 144-149, 2006
8. Samaras K, French S, Lane M, French S, Cooper B, Carr A. Prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy using zidovudine, didanosine and zalcitabine plus ZDV. *Diabetes Care* 26: 1175-1179, 2003

NOM-Prénom: **BIRON Antoine**

Titre du mémoire-thèse :

Syndrome métabolique des patients VIH+ sous traitement antirétroviral hautement actif au long cours

Résumé du mémoire-thèse : Depuis l'introduction des HAART, sont apparues des complications métaboliques chez les patients VIH+ traités au long cours (lipodystrophies, dyslipidémies et insulino-résistance). Le syndrome métabolique (SM) est un syndrome associant une hypertension artérielle, une obésité viscérale et des troubles glucido-lipidiques qui prédispose aux maladies cardio-vasculaires et au diabète de type 2. Son utilisation auprès des patients VIH+ se justifie au vu de l'évolution chronique de cette maladie sous traitement spécifique (HAART), dont les effets secondaires sont à l'origine d'importants désordres métaboliques encore mal expliqués.

Notre travail met en évidence l'exposition importante de cette population aux risques cardio-vasculaires par l'estimation de la prévalence du syndrome métabolique et par la caractérisation du profil lipidique, inflammatoire et oxydatif des patients atteints.

L'analyse biologique des paramètres apolipoprotéiques (Apo C, E et H) et inflammatoires (CRP, IL-6) identifie l'insulino-résistance et l'inflammation comme les causes principales de l'installation du syndrome métabolique et confirme l'intérêt d'intégrer la CRP comme nouveau paramètre de définition. L'étude du statut oxydatif nous aura permis d'identifier le rapport PON et l'Apo H comme deux facteurs prédictifs et indépendants du syndrome métabolique, et d'envisager les modifications de répartition de l'Apo H au sein des lipoprotéines impliquées dans les dyslipidémies.

MOTS-CLES : VIH, HAART, Syndrome métabolique, Risques cardio-vasculaires, Insulino-résistance, Dyslipidémies.

JURY

PRESIDENT : Professeur BARD Jean-marie, Faculté de pharmacie de Nantes

DIRECTRICE : Docteur BOBIN-DUBIGEON Christine, Faculté de pharmacie de Nantes

ASSESEURS : Professeur RAFFI François, Faculté de Médecine de Nantes

Docteur BACH Kalyane, CHU de Nantes

Adresse de l'auteur : 6 place Bouffay, 44000 Nantes.