

Les anomalies métaboliques chez les séropositifs, le point de vue du diabétologue

Fabrice Pilorgé (Act Up-Paris) :

Nous allons maintenant passer à l'intervention suivante sur le diabète. Dans le rapport Delfraissy, au chapitre anomalie du métabolisme glucidique, nous pouvons lire que 27 à 37% des patients présentent une intolérance au glucose, plus de 40% ont une hyperinsulinémie qui risque d'évoluer en diabète, et 5 à 10% développent effectivement un diabète, soit un diabète transitoire soit un diabète permanent. Certains ont mis en cause les inhibiteurs de protéases, il semble que beaucoup de malades VIH devraient aller vous consulter dans l'histoire de leur maladie.

Françoise Lorenzini :

Bonjour, je suis diabétologue depuis une quinzaine d'années dans le service de diabétologie de Ranguéil, où je travaille avec le docteur Florence Labrousse qui s'occupe surtout des malades séropositifs, mais il se trouve qu'elle est en congé maternité et je l'ai donc remplacée. J'ai une activité libérale pour la moitié du temps dans une clinique et je suis en fait amenée assez souvent à prendre en charge des séropositifs, c'est pour cela que Fabrice Pilorgé m'a demandé de venir ce soir.

2.1 Pourquoi un diabétologue ?

Risque accru de diabète

Modifications de la composition corporelle

Modification des graisses du sang

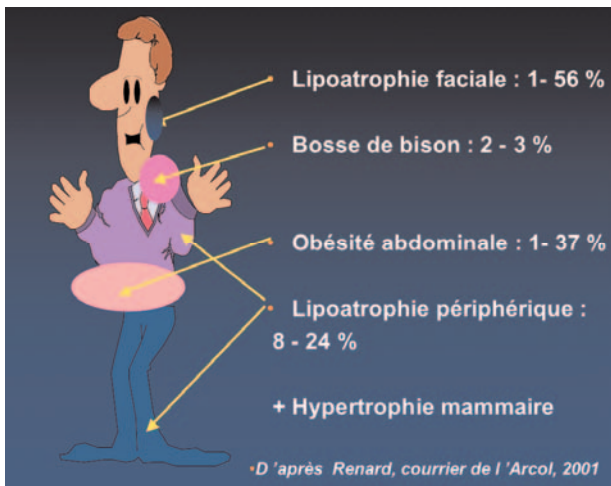
Je voulais faire un peu le point, et pour répondre sur le fait que souvent nous mettons en appendice les règles hygiéno-diététiques, l'arrêt du tabac et de l'alcool, c'est vrai. En fait, pour nous diabétoles, notre travail est de croire à l'alimentation, aux bienfaits d'une vie à peu près équilibrée dans la mesure où les gens peuvent le

faire, puisque de temps en temps nous ne sommes pas dans les conditions pour changer. Mais il n'est pas forcément nécessaire de changer de fond en comble et il y a un intérêt à rencontrer un diabétologue, pour des patients séropositifs, même avant d'avoir un diabète ou s'il y a un risque de diabète, si l'on veut rééquilibrer son alimentation pour éviter les risques de diabète, d'hypertriglycéridémie, les risques cardiovasculaires et pourquo pas d'ailleurs les risques osseux. En fait, comme tous les autres spécialistes qui ne sont pas infectiologues, nous découvrons la pathologie petit à petit. Il y a une dizaine d'années, nous voyions en diabétologie les patients séropositifs qui avaient un diabète mais qui étaient complètement dénutris et qui n'avaient en fait pas du tout le même type de diabète que ceux que nous voyons aujourd'hui. Pour caricaturer un peu, il y a 15 ans nous voyions des gens qui avaient des glycémies très très élevées - le diabète c'est quand nous avons trop de sucre dans le sang - c'étaient des gens que nous étions obligés de traiter par l'insuline parce que nous n'avions pas d'autre solution. Et en général, c'étaient des gens dont le pancréas avait été abîmé par le virus lui-même, qui avaient eu des pancréatites. Ce n'est pas du tout les mêmes patients que nous voyons arriver maintenant. Nous avons plutôt des patients qui ont un diabète, qu'on appelle de type 2 ou « diabète gras », ou diabète de la maturité, dans la population générale. En fait, ils ont ce diabète-là plus jeune que les autres, c'est ça la différence.

En dehors du diabète, le diabétologue s'occupe aussi des problèmes de nutrition et des problèmes endocriniens. Nous sommes souvent amenés à rencontrer des patients qui ont d'autres maladies chroniques. L'autre particularité des diabétoles, c'est de soigner des malades chroniques, puisque le diabète est une maladie chronique. Quand nous l'avons et que nous sommes traités, nous vivons bien avec le diabète maintenant que nous avons des moyens très efficaces. Mais le diabète amène à fréquenter les médecins, éventuellement faire l'objet d'essais thérapeutiques. Ils ne sont pas du tout de même ordre que ceux que vous connaissez mais nous avons une habitude et une culture de transmission de nos connaissances aux patients que nous avons toujours eu, par rapport à d'autres spécialités qui sont plus

dans l'action. Nous accompagnons nos patients dans l'évolution de leur vie, donc c'est une spécialité où nous faisons pas mal de « formation » du patient pour qu'il se prenne en charge de la meilleure manière pour lui. Je vais revenir sur les pourcentages que Fabrice Pilorgé a énoncé, ils sont très discutés et très variables. Je parlerais aussi de la modification corporelle, les lipodystrophies dont vous avez parlé tout à l'heure, je vais en dire un petit mot, non pas que je sois une spécialiste de la modification corporelle bien que je les constate et que j'en discute avec mes patients. Par contre nous savons que ces modifications de la répartition des graisses ont un lien très important avec les anomalies du sucre et des graisses dans le sang. Et les modifications des graisses du sang, des lipides, cela fera un lien avec mon collègue cardiologue qui vous parlera après.

2.2 Modification de la composition corporelle



C'est issu d'un récent courrier de l'ArcoI qui montre cette répartition des graisses un peu particulière avec une fonte des graisses sous cutanée et une augmentation de la graisse en particulier abdominale, éventuellement un peu au niveau des seins, et parfois un peu dans le cou, mais c'est plus rare, contrairement à la graisse abdominale. C'est important, nous, nous connaissons cette répartition des graisses un peu spéciale depuis très longtemps : chez les diabétiques qui ont entre 60 et 70 ans, des gens qui ont un diabète depuis 15 à 20 ans, avec en général une masse abdominale importante, et puis qui fondent par ailleurs.

1.2 Anomalies de la composition corporelle

Nous savons que ces anomalies de la répartition corporelle sont difficiles à apprécier. Les gens le disent eux-mêmes parce qu'ils se voient, leur entourage peut le dire. Pour nous, nous avons peu de quantifications précises de cela. Il existe des méthodes pour mesurer la masse grasse et la masse maigre mais ce ne sont pas des méthodes faciles à utiliser de manière courante, ce sont des méthodes expérimentales et en plus ce sont des méthodes qui mesurent la masse grasse totale et

- **Appréciation souvent subjective, rarement mesurées par des méthodes objectives**
 - **Fréquence variable : 6 à 65 %**
 - **Plus fréquentes avec les antiprotéases**
- Plus fréquentes chez les femmes, les sujets maigres avant traitement**

Carr, Lancet 1999.
Saint-Marc, AIDS 2000

non pas par endroits. Nous parlons en centimètre de couturière pour mesure le tour de taille, ce que nous faisons systématiquement à nos patients diabétiques, qu'ils soient dans le cadre de la séropositivité ou non. Nous sommes un peu démunis. Cela paraît plus fréquent avec les antiprotéases effectivement, mais je ne sais pas, j'avoue. Tout à l'heure nous avons fait des différences entre les antiprotéases, certaines seraient plus nocives que d'autres pour l'os, peut-être aussi pour la graisse, ça je ne sais pas, il y a sûrement des études la-dessus.

C'est plus fréquent chez les femmes et chez les sujets minces avant traitement. Nous parlions tout à l'heure de l'indice de masse corporelle (BMI), vous prenez votre taille, vous l'élevez au carré puis vous divisez cette taille par le poids au carré. En gros les gens maigres, ceux qui ont un indice de masse corporelle en dessous de 18 (c'est la définition), ce sont des gens qui sont plus à risque d'avoir des lipodystrophies. C'est un élément important. Nous sommes maigres parce que nous sommes maigres constitutionnellement, nous avons des parents maigres ou nous sommes maigres parce que nous avons perdu de la masse grasseuse mais aussi de la masse musculaire en particulier.

Nous voyions ça, il y a quelques années, au début des traitements efficaces parce que les gens avaient maigri, ils n'étaient pas du tout en forme, et ils avaient perdu de la graisse et beaucoup de muscle. Quand ils reprenaient du poids, ils reprenaient de la masse grasseuse et pas aux bons endroits. Alors, ça rajoutait aux problèmes de la lipodystrophie due aux antiprotéases. C'est très important ; beaucoup d'équipes qui s'occupent de séropositifs se sont aperçues il y a très longtemps qu'il était important d'entourer les gens sur le plan nutritionnel, alors je pense qu'il y a des gens qui y croyaient. Je prends l'exemple de la maternité (pour les femmes enceintes diabétiques, ça n'a rien à voir), où je voyais mon collègue qui s'occupait des femmes enceintes séropositives et qui depuis au moins dix ans travaillait avec une diététicienne dans ce cadre là. Je pense que c'est très important de tout prendre en compte, c'est à dire qu'il y a la lipodystrophie qui apparaît sous traitement mais elle apparaît encore plus sur des terrains qui auraient pas un bon équilibre alimentaire auparavant et qui se seraient dénutris. Peut-être y a-t-il un travail à faire parallèlement, et avant que ne s'installent ces lipodystrophies.

1.3 Pourquoi la graisse abdominale est-elle nocive ?

Là, je parle de manière générale, cette graisse abdominale qu'on voit sous la peau, quand nous faisons des DEXA ou des scanners pour regarder l'intérieur du corps, et bien nous voyons très bien que cette graisse entoure les viscères, les organes que nous avons dans le ventre, elle entoure les artères que nous avons dans le ventre et en fait elle se dépose un peu partout. Et c'est cette graisse abdominale qui est dangereuse sur le plan cardio-vasculaire et sur le plan métabolique. Plus que la graisse sous cutanée que nous voyons, qui n'est pas jolie et qui est moins dangereuse.

Cette graisse est liée, et nous allons voir comment, à l'apparition du diabète, du pré-diabète, parce qu'en fait, lorsque nous avons trop de graisses au niveau abdominal, l'insuline que nous fabriquons dans le pancréas,

Elle est associée à des facteurs de risque de l'athérosclérose :

- Diabète ou anomalies de la glycémie
- Anomalies des lipides
- Hypertension artérielle

l'insuline qui sert à faire descendre le sucre dans le sang, est moins efficace et nous le savons dans tous les cas de surpoids androïdes. Androïde, cela veut dire comme les hommes puisqu'ils sont réputés avoir plus de « brioche » que les dames avant la ménopause, après les femmes rattrapent un peu. Nous le savons, à poids égale et à taille égale, ceux qui ont plus de graisse abdominale sont ceux qui ont plus de risques vasculaires et sont plus souvent diabétiques. Cela joue aussi un rôle sur les anomalies des lipides puisque cette graisse abdominale importante va entraîner un afflux des graisses au niveau du foie, et le foie va être dépassé et ne va pas réussir à les éliminer correctement. D'autre part c'est aussi lié à l'hypertension artérielle, ça, sûrement de manière génétique, c'est pas parce que nous avons une maladie comme le VIH, que nous n'avons pas aussi une prédisposition génétique. Je ne sais pas si vous allez en parler sur le plan cardiovasculaire, mais sur le plan du diabète, c'est très net. C'est-à-dire que pour ceux d'entre vous qui ont un diabète ou des anomalies métaboliques, souvent nous retrouvons dans la famille des antécédents de diabète ou de maladies cardiovasculaires comme chez tout le monde, simplement, cela s'exprimera peut-être un peu plus tôt.

2. Les anomalies glucidiques du diabète

C'est ce que je vous disais au début de ma présentation, avant l'introduction des traitements très actifs, nous avions des malades dénutris qui avaient un diabète du fait d'une atteinte du pancréas, et donc leur

Avant les HAART	Depuis les HAART
<ul style="list-style-type: none">• Infection à VIH : ™ de la consommation de glucose par les cellules infectées• Diabète :<ul style="list-style-type: none">- toxicité médicamenteuse (Pentamidine)- tumeurs pancréatiques- pancréatites	<ul style="list-style-type: none">• Diabète de type 2 (2 glycémies à jeun > 1,26 g/l)• Hyperglycémie à jeun (1,1 - 1,26 g/l)• Intolérance au glucose• Hyperinsulinisme

pancréas ne fabriquait plus l'insuline ; et l'insuline était le seul traitement. Maintenant nous n'avons pratiquement plus ces patients-là, nous avons des patients qui ont un diabète de surcharge en quelque sorte, même s'ils ne sont pas très gros, mais ils ont un diabète qui ressemble à celui des gens de la cinquantaine, soixantaine, un peu enrobés.

La définition du diabète n'est pas celle notée dans le rapport Delfraissy. Dans ce rapport est noté 1,40g à jeun, mais la définition depuis 6 ans, c'est 1,26g à jeun. C'est de la finasserie, mais nous savons qu'1,40g à jeun, c'est déjà beaucoup. Ce n'est pas parce que nous avons une fois 1,28g qu'il faut s'affoler.

3. Le diabète de type 2

- Diabète de type 2 et Intolérance au glucose
- Mécanismes :
 - Insulinorésistance
 - / sensibilité à l'insuline sous IP
 - Mauvais fonctionnement des cellules sécrétant l'insuline, surtout en cas d'antécédent familial
- Rôle des IP ou des modifications corporelles
 - Le changement de traitement permet de diminuer la glycémie à jeun

Il y a des tas de mécanismes qui entrent en jeu, nous commençons à maigrir, nous avons très soif et c'est le signe que l'on vraiment besoin d'insuline. C'est rarement ce diabète-là que nous avons dans le VIH, mais par contre nous avons l'autre diabète, que l'on appelle le diabète de type 2, qui est un diabète qui se forme beaucoup plus lentement, avec le sucre qui monte petit à petit, 1,10g, 1,50g à jeun, et qui est en fait un diabète associé avec une inaction de l'insuline.

L'insuline, les gens en fabriquent via le pancréas, mais elle ne marche pas bien parce qu'au niveau des cellules, le récepteur de cette insuline ne la reçoit pas bien. Vous savez, la plupart des hormones, et en particulier l'insuline, fonctionnent un peu comme une clef dans une serrure : l'insuline accroche le récepteur, et cela ouvre la porte au sucre. C'est un peu grossier mais c'est comme ça que cela se passe. Dans le cadre d'une

insulinorésistance, avec notamment les antiprotéases, peut-être avec le VIH lui-même, et peut-être aussi avec les prédispositions génétiques, nous savons qu'à peu près 5% de la population française a ce diabète de type 2, cette résistance à l'insuline qui fait que nous en fabriquons mais qu'elle ne marche pas bien. Le sucre entre un peu dans les cellules, mais pas correctement. Il a donc tendance à monter dans le sang et les cellules ont tendance à être moins bien nourries, d'où la fatigue, par exemple. C'est important parce qu'il y a toute une période où ce diabète passe complètement inaperçu. Avant 1,20g voir 2g à jeun, nous ne sentons rien, les gens sont un peu fatigués mais pas vraiment. Ils ne se plaignent de rien et c'est seulement lorsque nous faisons la prise de sang que nous nous en apercevons.

Et c'est important, puisque si nous avons 2g par litre au lieu d'1g, ça risque d'être dangereux, pour le cœur en particulier, pour les yeux aussi, mais surtout, cela fatigue parce que les yeux n'ont pas assez de carburant.

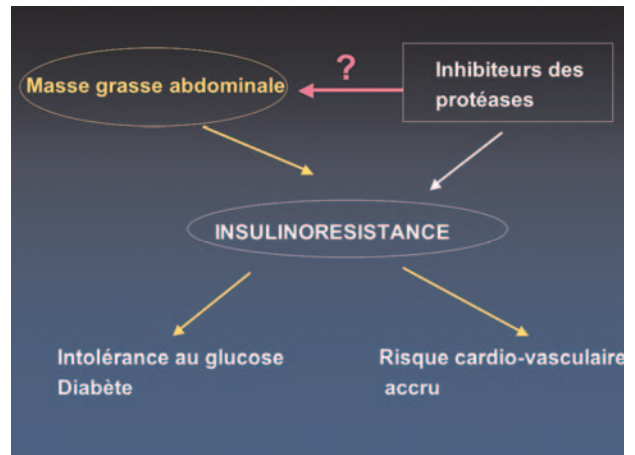
Puisque l'insuline ne marche pas bien, le pancréas en fabrique encore plus, et c'est ça le problème d'hyperinsulinisme dont vous parliez, en fait l'hyperinsulinisme est une réaction à cette résistance à l'insuline. Comme la clef ne marche pas bien, nous essayons de fabriquer d'autres clefs. Alors, ça marche pendant un moment, il y a une période où il y a beaucoup plus d'insuline qu'à la normale dans le sang, parce qu'il y a beaucoup plus de clefs qui circulent. Puis à un moment le pancréas n'arrive plus à fabriquer assez d'insuline et le sucre s'étend dans le sang. Alors il peut y avoir également un mauvais fonctionnement des cellules qui fabriquent l'insuline et souvent c'est là que les antécédents familiaux entrent en ligne de compte.

Beaucoup de patients traités par les thérapies actuelles ont une insulinorésistance et un hyperinsulinisme, ça leur donne des modifications corporelles, hypertriglycéridémie mais ils n'ont pas de diabète, et souvent, ceux qui développent un diabète sont ceux qui, dans leur famille, ont des diabétiques. Ce sont des familles où l'on n'arrive pas à fabriquer assez de surcroît d'insuline. Nous ne savons pas exactement si ce sont les modifications corporelles elles-mêmes, ou si ce sont les médicaments qui les induisent qui entraînent le diabète.

Nous savons tout de même que quand la glycémie à jeun s'élève, c'est que certains changements de traitement, en particulier l'arrêt des antiprotéases, peut faire diminuer la glycémie. Il y a un effet du médicament plus sûrement qu'un effet de la maladie elle-même.

3.1 Mécanisme de l'insulinorésistance

Pour résumer, l'insulinorésistance est un mécanisme très important, il faut s'imaginer que le corps lutte contre cette résistance à l'insuline et ce pendant un bon moment, avant que diabète n'apparaisse. Et à cette période-là, l'activité physique, l'alimentation sont efficaces, beaucoup plus qu'après que le diabète soit installé.



4. Les anomalies lipidiques

Les triglycérides, mon collègue en a parlé avant moi, ce sont des graisses qui circulent dans le sang et qui sont fabriquées en particulier au niveau du foie.

« Triglycérides » parce qu'il y a trois molécules d'acides gras (des composantes des graisses) et une molécule de glycérol. Ces acides gras viennent justement du tissu gras, qui se « désagrège » en quelque sorte, il y a des tas de mécanismes au niveau cellulaire qui peuvent être déclenchés par les traitements antiviraux et qui font que nous fabriquons des produits qui vont abîmer les cellules adipeuses, graisseuses, qui vont donc se « désagréger », libérer ces acides gras, qui vont aller former les triglycérides dans le foie. Nous savons qu'en cas de lipodystrophie, environ 75% des gens sous anti-protéases ont des triglycérides un peu élevés. Le taux de triglycérides normal dans le sang est très variable selon les gens, nous considérons qu'à partir d'1g chez la femme, 1,5g chez l'homme, c'est déjà un petit peu élevé. Le taux de triglycérides varie aussi avec l'alimentation de manière très importante, quand nous faisons une prise de sang pour évaluer le taux de triglycérides, il faut être à jeun depuis 12 heures. Nous pouvons les mesurer après les repas, c'est l'alimentation riche en sucre et en alcool qui fait monter les taux de triglycérides, ça dépend peu des graisses. Après un repas riche en sucre et en alcool, nous pouvons monter à des taux de 25g à 30g.

4.1 L'hypertriglycéridémie

Nous pouvons aussi avoir une tendance à faire des triglycérides familiaux, c'est une maladie génétique également. L'hypertriglycéridémie touche 5 à 6% des français. Évidemment si nous avons une tendance familiale et que, par-dessus, nous prenons des médicaments qui font monter le taux de triglycérides, là nous allons potentialiser les effets.

Alors les mécanismes, ce sont plus de synthèses au niveau du foie à cause de cet afflux d'acide gras, il y a élimination qui se fait moins bien au niveau du foie et puis là encore nous nous sommes posé la question du

- **Fréquence en cas de lipodystrophies :**
 - 75 % si IP vs 28 % sans
 - Souvent accompagnée d'une baisse du HDL (bon cholestérol)
 - **Mécanismes :**
 - Élimination moindre au niveau du foie
 - lipolyse accrue (fonte du tissu graisseux) libérant des acides gras
 - augmentation de la synthèse hépatique des triglycérides
 - **Rôle des IP ou des modif corporelles ?**
 - Pour certains, corrélation triglycérides et masse grasse abdominale
 - Rôle des IP : Σ 57 % des TG si switch pour Névirapine
- Carr, Lancet 1999, Renard, Diabetologia 200

rôle du traitement lui-même ou de la modification corporelle, les deux agissant, il est très difficile de faire la différence. Certes, quand nous « switchons » les traitements, nous voyons des différences. Malheureusement, les triglycérides ce sont des choses qui bougent tout le temps, bien malin sera celui qui pourra dire si c'est telle ou telle modification de traitement qui aura fait baisser les triglycérides.

5. Que fait le diabétologue ?

- **Il fait le point sur :**
- **les Antécédents CardioVasculaires précoces dans la famille**
- **La TA**
- **Le tabagisme**
- **Les habitudes nutritionnelles**
- **Il recherche les lipodystrophies :**
 - Mesure tour de taille (cm de couturière...)
 - Pression artérielle

Alors à quoi ça sert un diabétologue ? Il fait le point, lorsque nous voyons un patient pour la première fois, nous essayons de situer les gens pour savoir si dans leur famille, d'autres membres ont cette tendance à l'insulinorésistance et je pense que c'est important pour tous les patients y compris pour vous. C'est-à-dire que savoir s'il y a des antécédents d'insulinorésistance dans la famille, c'est vraiment capital, donc pour savoir cela, nous cherchons à savoir s'il y a des antécédents cardiaques dans la famille, s'il y a du diabète, s'il y a des triglycérides ; ça, parfois, nous le savons un peu, s'il y a des crises de gouttes, l'acide urique c'est souvent lié à l'hypertriglycéridémie, dans la population générale. Ensuite, nous allons rechercher un peu le contexte général, nous allons regarder s'il y a de l'hypertension artérielle, qui est aussi un signe d'insulinorésistance. Nous allons regarder les facteurs associés comme le tabagisme. Et puis nous allons parler des habitudes nutritionnelles. Pourquoi ? Parce que, c'est évident, nous ne prescrivons pas du tout le même régime, la même alimentation pour quelqu'un qui travaille ou pas, quelqu'un de mince ou en surpoids, quelqu'un qui fait

un travail de force ou quelqu'un de complètement sédentaire, et puis ça dépend des goûts, ça dépend si on est fatigué ou pas, etc... C'est très long une consultation en diabétologie, cela prend 3/4 d'heure, la première même un peu plus. Et puis nous recherchons les lipodystrophies cliniquement et nous mesurons le tour de taille, ça nous le faisons à tout le monde, c'est notre arme.

5.1 Bilan biologique

- **Glycémie à jeun** avant traitement et tous les 6 mois
- **Chol total et Tg**
- **HDL par précipitation et calcul du LDL si Tg < 4 g/l** en cas d'anomalie
- **Bilan hépatique**

Nous faisons un bilan biologique, il est très simple en diabétologie, nous faisons la glycémie à jeun, avant traitement et tous les six mois si possible. Ça ce n'est pas nous mais ce sont les gens qui vous suivent. Nous pouvons faire également, si la glycémie s'élève, une mesure, l'HB1C, c'est le reflet des deux derniers mois de glycémies, la moyenne, et normalement nous en avons moins de 6%. Ce n'est pas un paramètre que nous demandons tout le temps parce que cela ne sert pas à grand chose, par contre quand il y a diabète, pour le surveiller, c'est un bon moyen. Nous regardons aussi le cholestérol total, les triglycérides et si c'est anormal, nous allons détailler le bon du mauvais cholestérol. Et puis le bilan hépatique, le bilan du foie, puisque dans certains cas, quand les triglycérides sont très élevés, il y a une accumulation au niveau des cellules du foie qui peut se traduire par des anomalies du bilan du foie.

5.2 Traitement de l'insulinorésistance

- **C'est d'abord un équilibre de vie**
- **Alimentation équilibrée**
 - Glucides lents (féculents, pain) à chaque repas
 - Diminution des graisses saturées (animales surtout)
 - Apport régulier de fibres alimentaires (fruits, légumes)
- **Exercice physique régulier de fond (marche, vélo, natation)**

Le traitement de l'insulinorésistance, c'est d'abord un équilibre de vie et honnêtement moi j'y crois. Effectivement, je suis d'accord avec vous, si le médecin y croit, le patient peut y croire. Je ne dis pas que 100% des patients y adhèrent mais lorsque nous prenons la peine d'interroger les gens sur leurs habitudes de vie, de voir quelles modifications peuvent être opérées (et surtout pas tout en même temps), de ne pas plaquer un régime qui sort de l'ordinateur pour tout le monde, et bien ça marche. C'est pour ça que les prises en charge multidisciplinaires quand il y a une diététicienne dans l'équipe et quand il y a aussi des médecins habitués à prescrire de la nutrition, ça marche. Alors, qu'est-ce qu'une alimentation équilibrée ? Ce n'est pas si compliqué, cela ne veut pas dire se priver de tout. A un diabétique, depuis vingt ans maintenant, nous ne disons pas de ne pas manger de sucre, de gâteaux... nous essayons de rééquilibrer un peu l'alimentation, nous insistons sur les glucides lents, les féculents : pommes de terre, riz, pâtes, qui doivent être apportés à chaque repas en quantité régulière, c'est important et c'est une prescription qui n'est pas chère. Nous faisons en sorte qu'il y ait des fibres alimentaires, des légumes et des fruits. Ça c'est plus difficile dans nos situations de vie actuelles, c'est un peu plus cher. Là encore, l'apport de la diététicienne ou de la nutritionniste va aller plus loin, elle donne des conseils de préparation et d'achat. En diabétologie, il faut juste s'engager vraiment avec les patients, leur faire comprendre que ce n'est pas si compliqué notamment en leur faisant faire des enquêtes alimentaires qu'ils nous rapportent, ils écrivent ce qu'ils mangent, puis, petit à petit, les choses se mettent en place. Les fibres, c'est important parce que cela diminuent l'absorption du cholestérol au niveau digestif et cela diminuent aussi la vitesse d'absorption des sucres. Lorsque nous mangeons des pâtes et que nous mangeons pendant le même repas des légumes crus ou cuits, et bien les triglycérides vont beaucoup moins monter après le repas, le cholestérol sera moins absorbé au niveau digestif, et le sucre remontera beaucoup plus lentement. Et c'est vraiment très important pour l'insulinorésistance, puisque dès que nous mangeons du sucre, nous fabriquons une giclée d'insuline. Si déjà nous avons besoin d'en fabriquer plus et que nous surmenons le pancréas en mangeant des sucres tous seuls, le pancréas risque d'être dépassé. La diminution des graisses est vraiment très importante, les graisses saturées ce sont surtout les graisses animales, en particulier les viandes grasses, alors il faut manger des protéines, mais il ne faut pas manger trop de charcuteries. Et puis les fromages : le calcium c'est très important, le problème c'est qu'il est, dans le fromage, associé à du gras. Il faut donc essayer de trouver un équilibre, à un repas du fromage, à un autre des laitages plus maigres. L'exercice physique, c'est en fonction de l'état des gens. Nous ne pouvons envoyer tout le monde faire du roller ou de la course ; la course d'ailleurs génère des risques d'accidents cardio-vasculaire. L'exercice physique qui marche pour limiter l'insulinorésistance

c'est l'exercice physique de fond. Quand nous faisons de l'exercice physique, les cellules marchent mieux parce que ça améliore le transport du glucose dans la cellule. C'est donc la marche, le vélo, la natation. Ça ne coûte pas, cher mais c'est un peu long. Il faut en faire au moins 45 minutes pour que cela soit efficace. Donc 3/4 d'heures au moins deux fois par semaine, l'idéal étant trois fois par semaine. À prendre un peu comme un médicament, les gens s'y mettent quand ils y trouvent un intérêt, soit avec un copain, dans une association, par exemple pour les diabétiques nous avons une association très vivante à Toulouse qui fait du sport extrême, en montagne mais aussi des promenades pour aller chercher des champignons. Là aussi, nous médecins, nous devons suivre cela au fil des consultations. Il est toujours intéressant de mobiliser les muscles, donc si on aime les sports en salle c'est tout à fait possible. Il faut peut-être éviter les sports violents qui ne sont pas bons sur le plan métabolique et sur le plan cardiaque.

5.3 Traitements médicamenteux du diabète

Les médicaments qui s'appellent les biguanides, c'est le glucophage, le stagid® ; ce sont des grands classiques, nous les avons depuis 45 ans au moins en France, et ce sont de très bons médicaments de fond du diabète 2.

• Biguanides

- Très utilisés dans le Diabète de type 2 « classique »
- Mais risque d'acidose lactique avec les antiprotéases

• Glitazones

- En cours d'évaluation
- S'opposent au cœur des noyaux cellulaires au mécanisme de l'insulinorésistance

Certains infectiologues ne veulent pas que nous les utilisions, et nous sommes très frustrés de ne pas pouvoir les utiliser. Ces médicaments diminuent beaucoup l'insulinorésistance au niveau du foie. Ils ont aussi une action sur les triglycérides, mais ils peuvent augmenter l'acidose lactique dont vous avez parlé tout à l'heure pour l'os. L'acide lactique, c'est ce que nous produisons dans les muscles lorsque nous avons fait un gros effort et, à très haute dose, il est très dangereux, et il y a un petit risque avec ces comprimés-là. Mais moi j'ai connu la diabétologie où, il y a une quinzaine d'années, nous ne les utilisions pas après 60 ans parce que nous nous disions que les gens âgés allaient avoir de l'acidose lactique, et maintenant, nous en donnons jusqu'à 75, 80 ans si le rein et le foie sont en bon état, et nous en sommes très contents. En fait, je me demande si nous ne sommes pas un peu dans la même démarche pour cette crainte de l'acidose lactique, un peu comme un mythe, puisque nous n'en voyons pas beaucoup, et je

me demande si nous ne prenons pas des risques, à sous-traiter les gens. Il y a eu des protocoles pharmaceutiques qui ont montré que cela marchait bien. Ensuite, il y a les glitazones, ce sont des médicaments très récents que nous avons depuis 18 mois en France, 5, 6 ans aux Etats-Unis. Le premier qui a été utilisé, c'est d'ailleurs le premier utilisé dans les essais avec les trithérapies a été retiré du marché parce qu'il y avait une toxicité du foie très importante. Et les deux molécules que nous avons en France actuellement, la Pioglitazone et la Rosiglitazone, sont des médicaments très efficaces. Ils sont très intéressants parce qu'ils agissent au niveau du noyau de la cellule, exactement là où se passe le phénomène d'insulinorésistance, au niveau de la synthèse des protéines. Ce sont des médicaments de synthèse ; en France, nous n'avons pas le droit de les utiliser en première intention. Nous ne pouvons les utiliser qu'en association avec d'autres médicaments du diabète, ils sont sur prescription spéciale et sont remboursés, ce sont des médicaments très chers, et ce sont quand même des médicaments que nous ne connaissons pas encore très bien. Il y a plusieurs protocoles qui ont été faits avec la Pioglitazone et la Rosiglitazone qui montre aussi qu'ils agissent de manière importante sur les triglycérides, en particulier la Rosiglitazone. Par contre nous ne pouvons pas les utiliser en cas d'insuffisance cardiaque.

Fabrice Pilorgé (Act Up-Paris) :

Quels sont les effets secondaires ?

Françoise Lorenzini :

Parmi les effets secondaires, nous avons une action sur la graisse corporelle. Ils ont justement été étudiés dans le cadres des lipodystrophies parce qu'ils diminuent la graisse viscérale, par contre ils ont tendance à augmenter la graisse sous-cutanée. En fait, la prise de poids, assez faible, de 1 à 2 kilos, peut être dû à cette graisse sous-cutanée. Ça d'ailleurs été proposé dans les traitements de lipodystrophies, nous nous sommes dit que cela pouvait reconstruire la graisse sous-cutanée, mais je ne crois pas que cela ait donné des résultats très intéressants. Mais à mon avis, les études ont été trop courtes, parce que c'est long, la lipogénèse, le travail sur le tissu gras a été très long. Je connais ces études pour le diabète mais pas pour les modifications corporelles. Ce sont des médicaments qui sont très nouveaux pour les diabétologues français.

2.6.4 Qui traiter?

Qui traiter ? Cela dépend de ce qu'on appelle traiter. Tout ce qui est équilibre alimentaire, activité physique, dès que nous craignons qu'il y est une insulinorésistance qui s'installe, quasiment un peu chez tout le monde. Cela vaut le coup de faire une révision et de voir sur le plan de l'activité physique et de l'alimentation si l'on ne peut pas améliorer un peu les choses avant que l'insuli-

• **Tôt si il existe des anomalies de la glycémie avant le traitement ou des antécédents de diabète dans la famille**

- **Médicaments si les chiffres sont élevés sous régime seul**

- **L'insuline peut-être nécessaire de manière transitoire (infection, cortisone) ou définitive;**

norésistance ne s'installe vraiment et ne soit grave. S'il y a une consultation diététique, ou si la personne qui suit est un peu « branchée » hygiène de vie c'est bien, si elle ne l'est pas il faut s'assurer la collaboration d'un nutritionniste, et d'autant plus s'il y a des antécédents de diabète dans la famille ou si ce sont des gens qui ont une surcharge pondérale abdominale.

Ensuite, les médicaments dont je vous ai parlé, nous pouvons les utiliser si les glycémies montent et nous pouvons aussi utiliser d'autres médicaments du diabète, ceux qui font sécréter de l'insuline. Mais vous avez bien compris que le problème c'était l'action de l'insuline. Parfois, nous sommes obligés de donner des médicaments qui font sécréter de l'insuline ou même de donner de l'insuline pour faire descendre la glycémie. Mais nous aimerions faire autrement, en fait, ce qu'il faudrait, c'est traiter le premier problème qui est l'insulinorésistance, et ne pas faire fabriquer encore plus d'insuline.

Nous pouvons tout de même avoir besoin de l'insuline, il ne faut pas avoir peur de l'insuline. Ça peut faire un peu peur parce que c'est en injection, qu'on va en être dépendant. Nous pouvons avoir besoin transitoirement de l'insuline, tout à l'heure nous avons parlé de corticothérapie, si on a besoin de cortisone pour quelque chose, et ça peut faire augmenter la glycémie de façon très importante, nous sommes parfois obligé de mettre un peu d'insuline, et nous l'arrêtons après. Pour une chirurgie, par exemple, et lorsqu'on a une glycémie haute, ce n'est pas bon, parce que on a besoin de cicatriser, donc quelquefois nous mettons de l'insuline pendant la période de l'intervention et après nous l'arrêtons.

L'insuline que nous utilisons actuellement est exactement comme l'insuline humaine, celle que le pancréas fabrique, elle de synthèse et elle est tout à fait sûre d'utilisation. Je suis toujours assez surprise parce que les gens sont prêts à s'injecter de l'hormone de croissance mais semblent plus réticents pour l'insuline que l'on connaît pourtant depuis 80 ans.

Ensuite, parfois cela peut être définitif lorsqu'on a l'autre diabète, le diabète type 1. Moi, j'ai trois patients qui ont un diabète 1 et VIH, c'est un hasard, il y en avait deux qui avaient le diabète avant et une qui l'a eu après avoir été mise sous trithérapies. Nous ne savons pas si c'est dû à la trithérapie ou pas. En tous les cas, son pancréas ne fabrique plus du tout d'insuline, je pense que c'est un diabète type 1 normal. Donc, nous pouvons avoir besoins d'insuline de manière définitive, mais dans la plupart des cas de diabète de type 2, ce n'est pas le cas.

2.7 Les anomalies des lipides

Je ne vais pas entrer dans les détails parce que je pense que mon collègue va en parler un peu, mais nous ne traitons pas tout le monde, nous traitons ceux qui ont besoin d'être traités. Il y a des taux de cholestérol et de lipides pour lesquels nous traitons, mais c'est surtout fonction des autres facteurs de risque : le tabac, le diabète, un surpoids Androïde et une hypertension artérielle. Il y a des gens qui ont seulement des anomalies des lipides et puis d'autres qui ont d'autres facteurs de risques associés. Évidemment, nous tolérons un taux de cholestérol plus haut chez quelqu'un qui n'a aucun autre facteur de risque, c'est vrai. Par contre, pour les triglycérides, le problème est que nous manquons de médicaments efficaces. Tout à l'heure, vous avez parlé du fibraté comme le lipanthyl®. Seulement, ils ont beau-

- **Traitement médicamenteux en fonction des autres facteurs de risque :**
 - Tabac
 - Diabète
 - Surpoids Androïde
 - Hypertension artérielle
- Pour les anomalies des triglycérides, le régime est primordial (diminution de l'alcool et des sucres purs)

coup moins fait leurs preuves sur le plan cardiovasculaire. Et les autres médicaments que nous avons qui font baisser le cholestérol, comme la statine, ne font pas beaucoup baisser les triglycérides. Donc nous sommes vraiment obligés, en cas de taux élevé de triglycérides, d'être très vigilants sur l'alimentation et en particulier sur l'alcool. Parce que l'alcool est vraiment un stimulant de la synthèse des triglycérides très important. Et puis les sucres purs : nous sommes ici dans une région productrice de fruits et nous avons beaucoup de problèmes. Ça fait beaucoup rire nos amis du Nord de l'Europe quand nous leur disons que nous avons des problèmes parce que les gens mangent beaucoup trop de fruits à Toulouse, eux ayant le problème inverse. Le fructose est certes naturel, mais il se transforme très rapidement en triglycérides.

2.7.1 Les traitements des hyperlipidémies

- **Plusieurs classes de médicaments :**
 - Fibrates agissant sur les mécanismes de l'insulinorésistance et plus actifs sur les triglycérides
 - Statines plus puissantes pour diminuer le LDL-Cholestérol (mauvais) et améliorer le pronostic cardio-vasculaire

Les statines sont puissantes pour faire baisser le mauvais cholestérol, par contre, elles ne sont pas très bonnes pour les triglycérides, et pour faire monter le bon cholestérol non plus d'ailleurs.

2.7.2 En pratique

La diététique et la nutrition, c'est une spécialité, et c'est finalement plus compliqué qu'il n'y paraît. Je ne vous ai pas parlé de la vitamine D par exemple. Je suis persuadée qu'il y a beaucoup de cas d'ostéoporose qui sont dues à des carences en vitamine D, notamment à cause des troubles digestifs qui avaient lieu avant qu'il y ait

- **Diététique :**
 - suivi spécialisé
 - Apports journaliers en calories un peu augmentés (féculents, protéines, légumes verts)
 - Diminution graisses saturées, des sucres simples et de l'alcool
 - Margarines enrichies en phytostérols
- **Activité physique :**
 - endurance
 - 3 séances de 30 à 45 mn par semaine

des traitements efficaces. Quand on a beaucoup de diarrhée, on absorbe mal la vitamine D. Nous entrons dans tous les détails de toutes les vitamines, de tous les micros-aliments, au cours des consultations. Nous essayons des améliorations par des produits que nous donne maintenant l'industrie agroalimentaire, en particulier les margarines spéciales riches en phytostérols qui ont montré leurs réels intérêts. Donc ça, plus les médicaments, c'est un bon complément, à condition d'en manger au moins 20 g par jour. Et puis l'activité physique dont j'ai déjà parlé.

2.8 Conclusion

Le diabétologue intervient dans le parcours quand il y a du diabète, mais aussi lorsqu'il y a un problème lié à la nutrition, soit une dénutrition, soit une prise de poids importante. Prendre du poids, ça veut dire qu'on va bien, mais il y a des gens qui en prennent trop, et quand on a traversé une période où on a maigri parce qu'on allait pas bien, à la reprise de poids peuvent arriver des problèmes de surcharges. Si l'alimentation est vraiment mal équilibrée, votre médecin peut-être vous conseiller de voir un spécialiste de l'alimentation. S'il y a trop de modifications corporelles, et moi je dirais dès qu'elles commencent à apparaître, il faut faire quelque chose car, une fois installées, c'est vraiment plus difficile. Et puis surtout, agir en concertation avec les autres praticiens. En diabétologie, nos patients ayant des complications de leur diabète à long terme, nous sommes habitués à travailler avec les cardiologues, les ophtalmo, les rhumato, etc... Il y a un échange dans les deux sens, nous pouvons être amenés à dire « pour le

diabète si vous pouviez modifier le protocole antiviral, cela nous arrangerait ».

Nous pourrions aussi peut être collaborer un peu plus en faisant des protocoles un peu plus actifs. J'ai relu la littérature pour préparer cette intervention ce soir et j'ai l'impression que nous traitons les diabétiques VIH de type 2 un peu comme nous traitons les patients diabétiques de type 2 il y a une vingtaine d'années, avec beaucoup de frilosité parce que nous n'osons pas utiliser les molécules réellement efficaces.

2.9 Questions

Fabrice Pilorgé (Act Up-Paris) :

Pourquoi nous n'osons pas utiliser les molécules réellement efficaces ?

Réponse de Françoise Lorenzini :

Et bien, comme ce que je vous disais pour la ritronine, pour le glucophage, et c'est pareil pour les glitazones, nous avons peur des interactions cellulaires. Il y a des interactions cellulaires, c'est évident. Les glitazones agissent au niveau des récepteurs nucléaires et bien sûr, elles vont inter-agir avec les antiprotéases. Ceci dit, il faut les essayer dans des essais bien faits, pour les comprendre et pour avancer, sinon le régime et l'activité physique seuls, lorsque le diabète est bien installé, cela ne va pas suffire. Donc, à la fois il faut prévenir en n'attendant pas que la glycémie soit trop haute, avant d'aller voir le diabétologue, et en même temps, peut-être oser faire des choses plus audacieuses.

Je pense qu'il faut vraiment des longues durées, parce que nous voyons chez nos patients diabétiques des gens qui n'ont pas de lipoatrophies, mais par contre, ils ont cette obésité abdominale, et bien c'est long avant de le constater vraiment.