

Atteinte cardiovasculaire au cours de l'infection par le VIH: influence du virus et des traitements

**71^{ème} journée française de Médecine
SMHP**

Dr Franck Boccara

Cardiologie, INSERM UMRS 938

CHU et CDR St Antoine, UPMC Paris



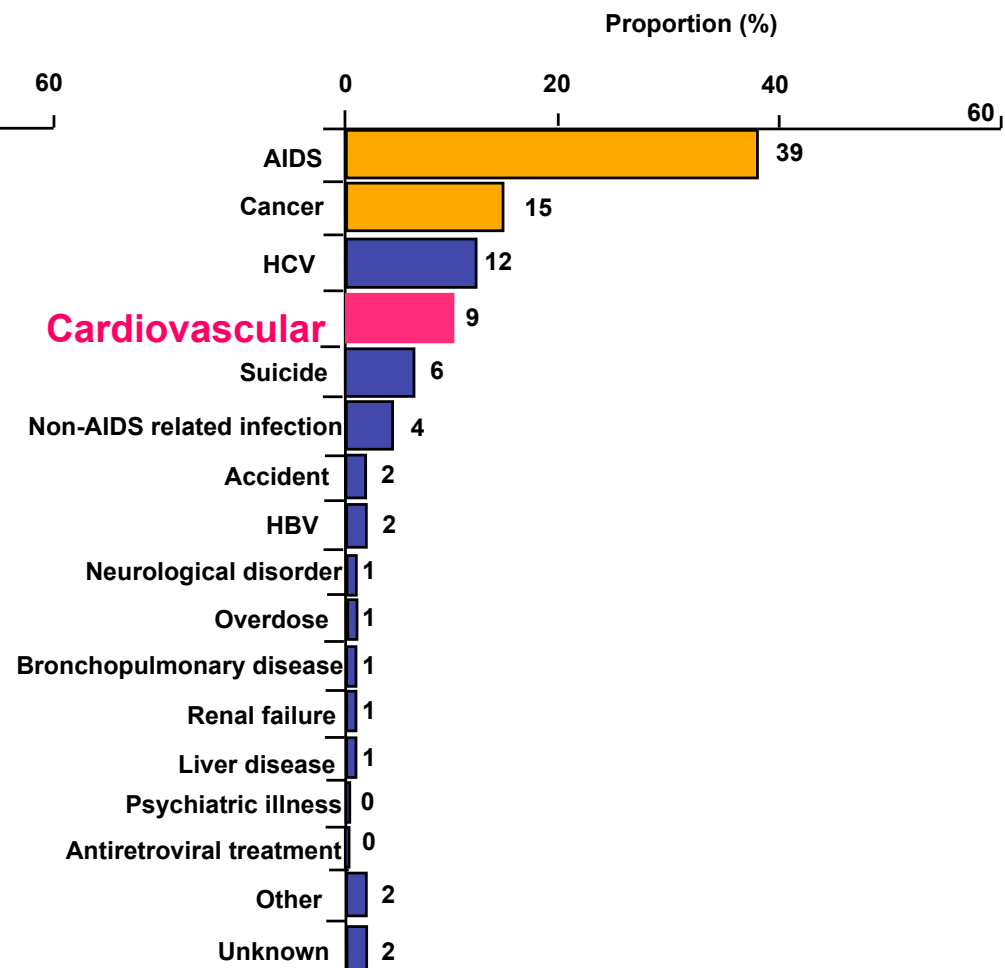
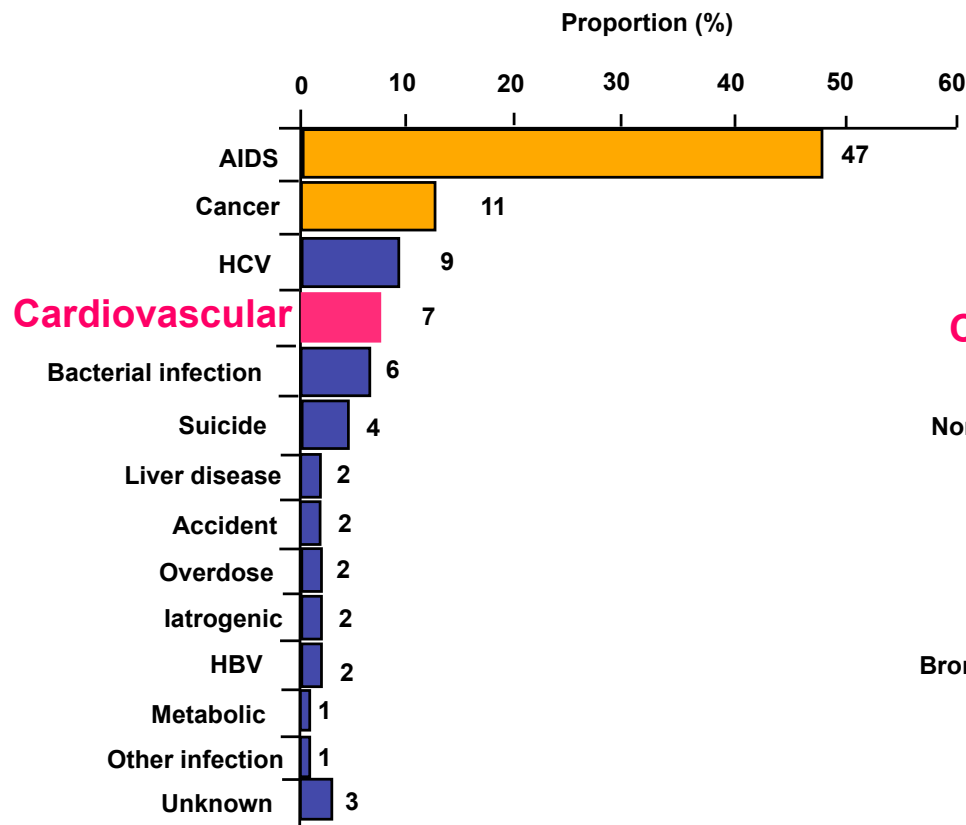
Risque CV accru

Mortalité CV et VIH : 4^{ème} cause de mortalité (2^{ème} cause chez les sujets immunocompétents)

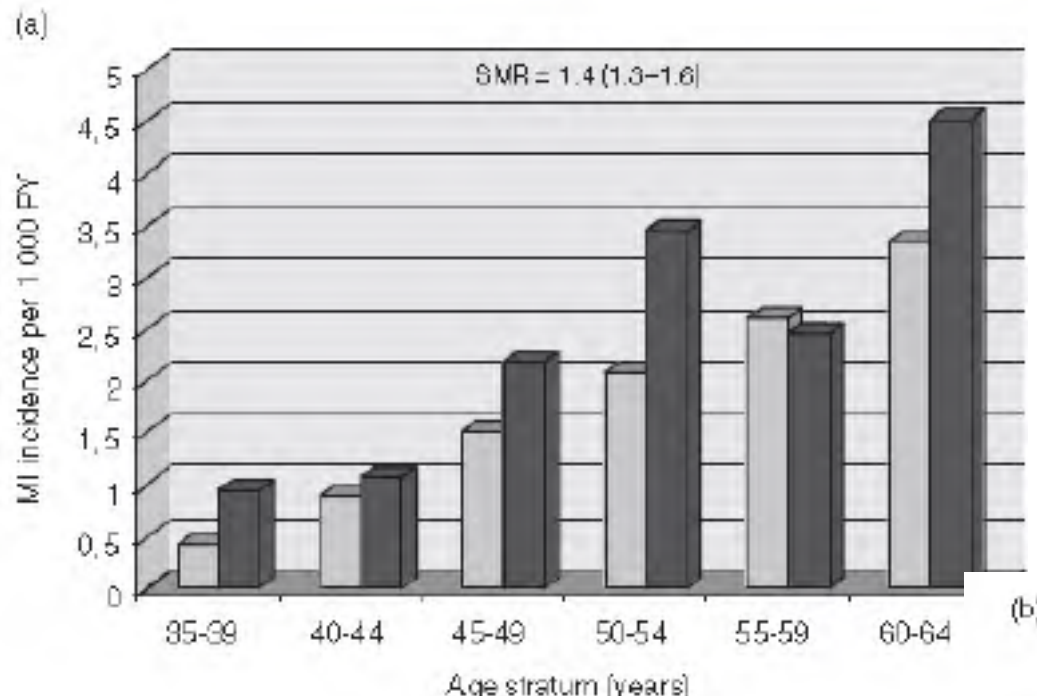
Mortalité 2000 (n=964)

Mortalité 2005 1st quarter (n=405)

France



Risque IDM multiplié par 1.5 par rapport à la population générale (Base de données FHDH)



Hommes VIH-

Hommes VIH+

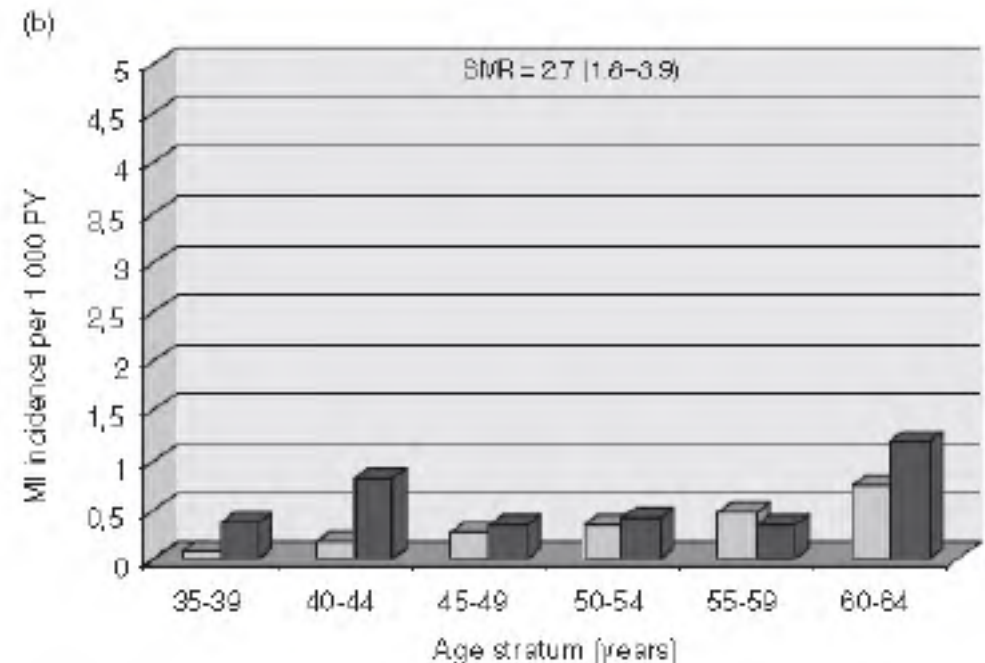
SMR homme 1.4

SMR global 1.5

Femmes VIH-

Femmes VIH+

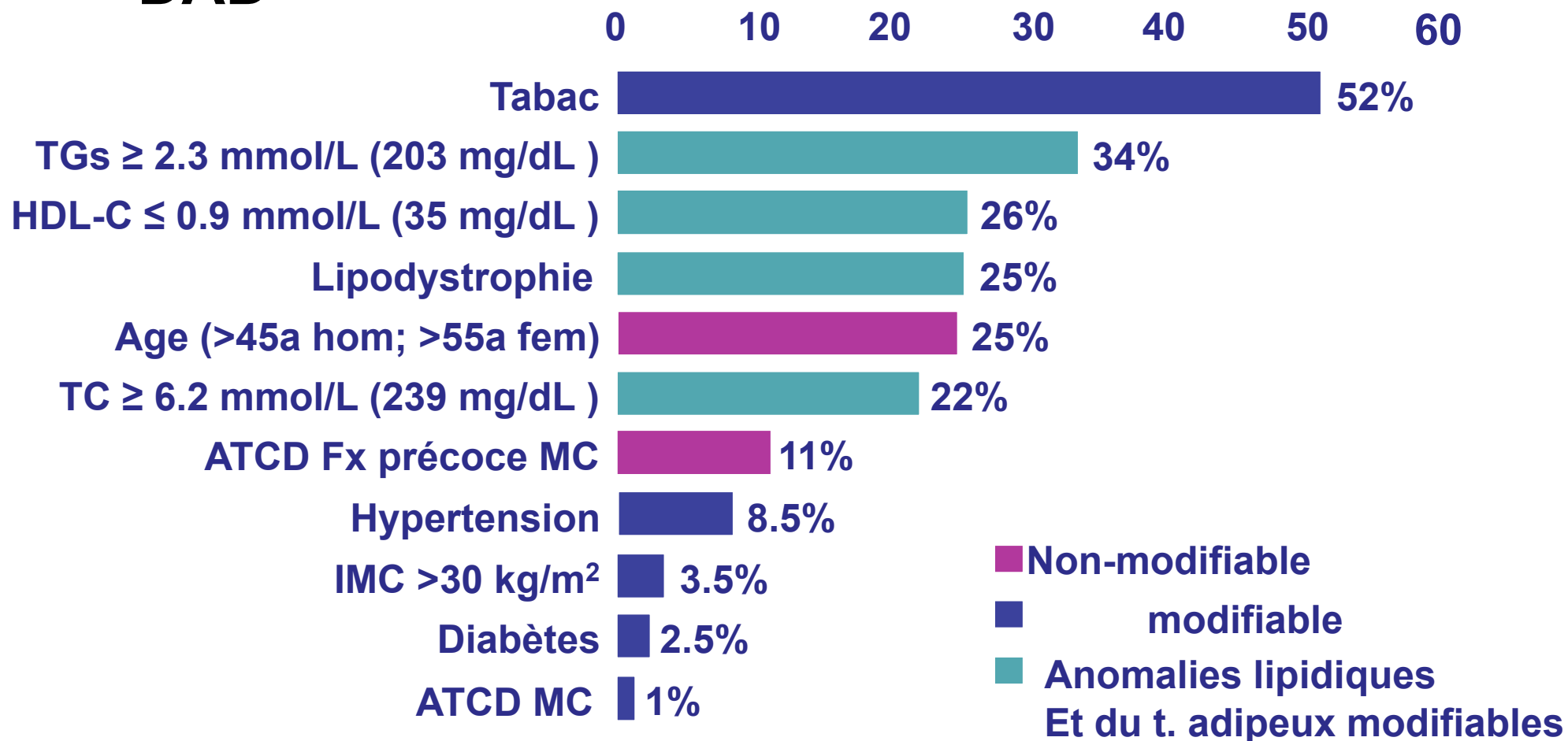
SMR femme 2.7



FDR CV spécifiques?

FDR CV traditionnels fréquents chez VIH+

DAD



MC: maladie coronaire, IMC: indice de masse corporelle, DAD: Data Collection of Adverse Events

Friss-Moller N et al. AIDS 2003;17:1179-93.

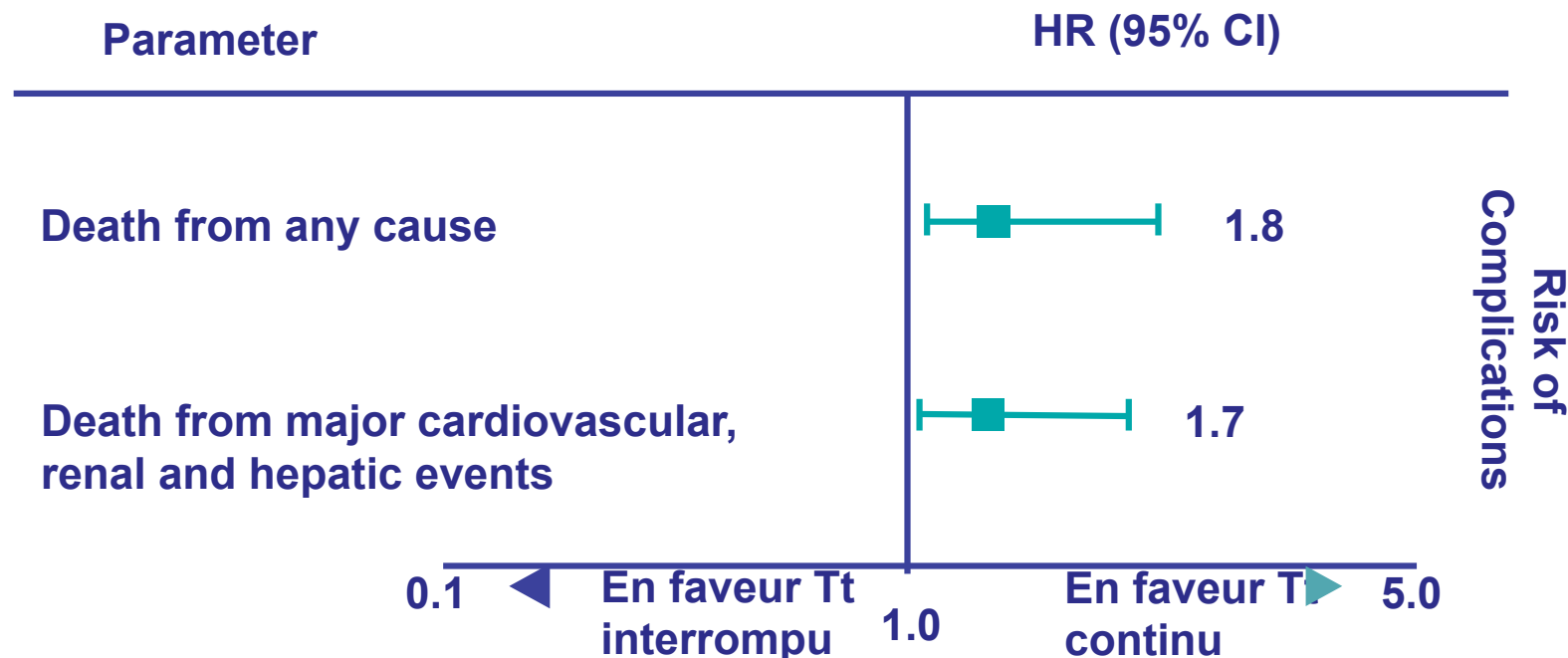
Sujets VIH+ IDM+ prévalence accrue de FDR CV traditionnels

	DAD		French Cohort (FHDH)	
	VIH+ IDM+ (n=580)	VIH+ IDM- (n=32728)	VIH+ IDM+ (n=289)	VIH+ IDM- (n=884)
Age (years) (median)	49	44	47	46 (M)
Sex, male (%)	91	74	89	89 (M)
Current smoker (%)	45	29	73	44
Previous CV disease	20	3	0 (defined)	0
Family hx CVD (%)	14	8	19	7
Diabetes mellitus (%)	17	5	16	10
Hypertension (%)	44	19	21	12
Any dislipidemia (%)	75	44	-	-
Hypercholesterolemia	-	-	52	33

Le VIH lui-même favorise les accidents ischémiques. Etude SMART

Interruption ART associée à un sur-risque d'évts CV

- 2 HIV treatment strategies assessed for overall clinical benefit: CT or CD4-guided TI
- TI associated with significantly greater disease progression or death, compared with CT: RR: 2.5 (95% CI: 1.8-3.6; $P < .001$)



Augmentation du risque IDM par IP et certains NRTI

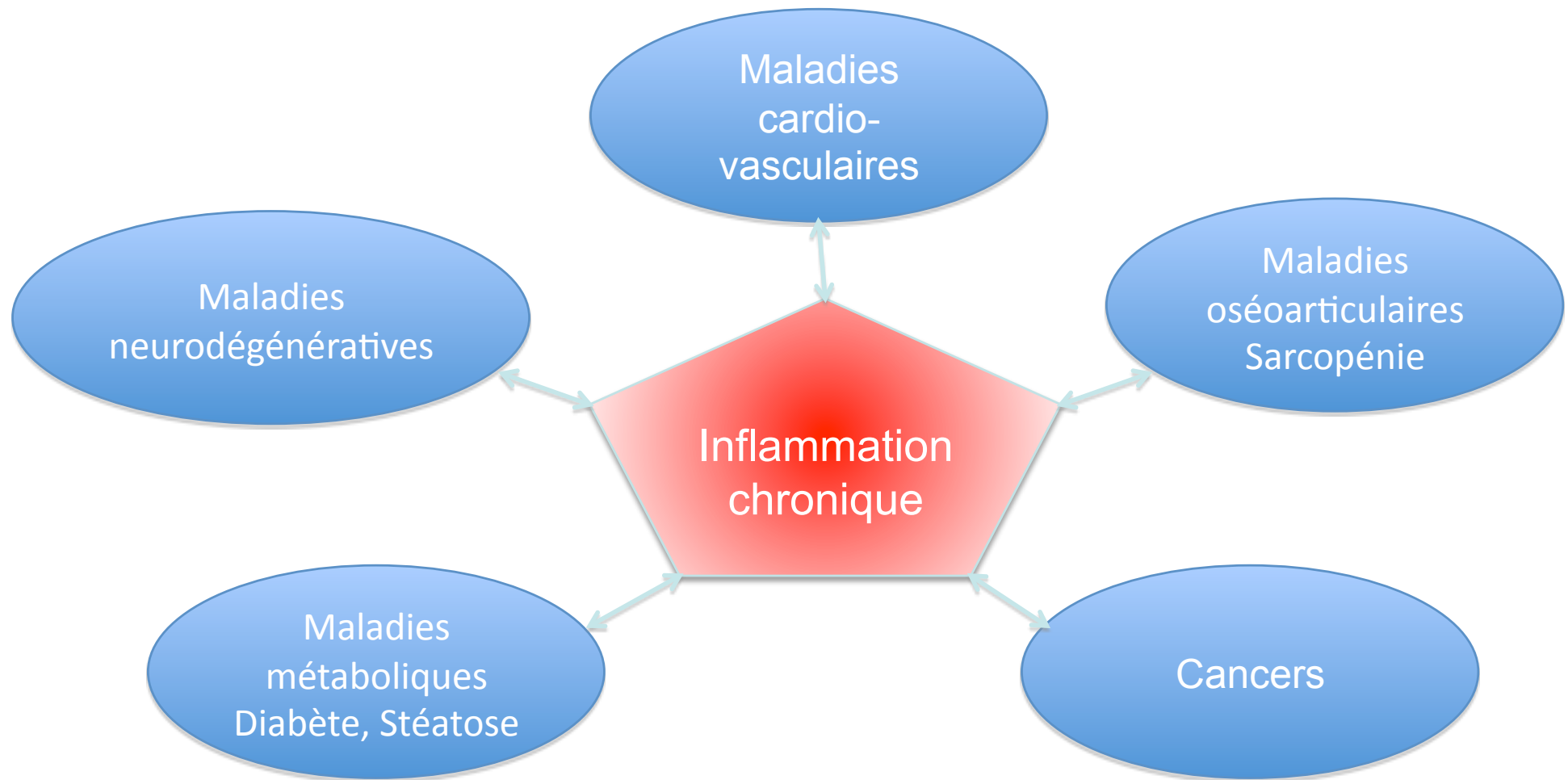
	DAD 2007 ¹	DAD 2008 ²	DAD2009 ³	FHDH2009 ⁴
IP (as a family)	16% per year (relative to NNRTI) (10% per year, after adjustment for dyslipidemia, hypertension, and DM)	-	-	16% per year (relative to SQV)
LPV/r	-	-	13% per year	37% per year
IDV	-	-	12% per year	Not significant
APV/fAPV	-	-	Not significant	52% per year
ABC	-	90% recent exposure *	60% recent exposure * 7% per year	Pas d'effet si on retire les sujets utilisateurs drug IV ou cocaine
ddl	-	49% recent exposure *	41% recent exposure *	Not significant

1. DAD NEJM 2007; 2. DAD Lancet 2008; 3. DAD CROI 2009; 4. FHDH Archives of Int Med 2010

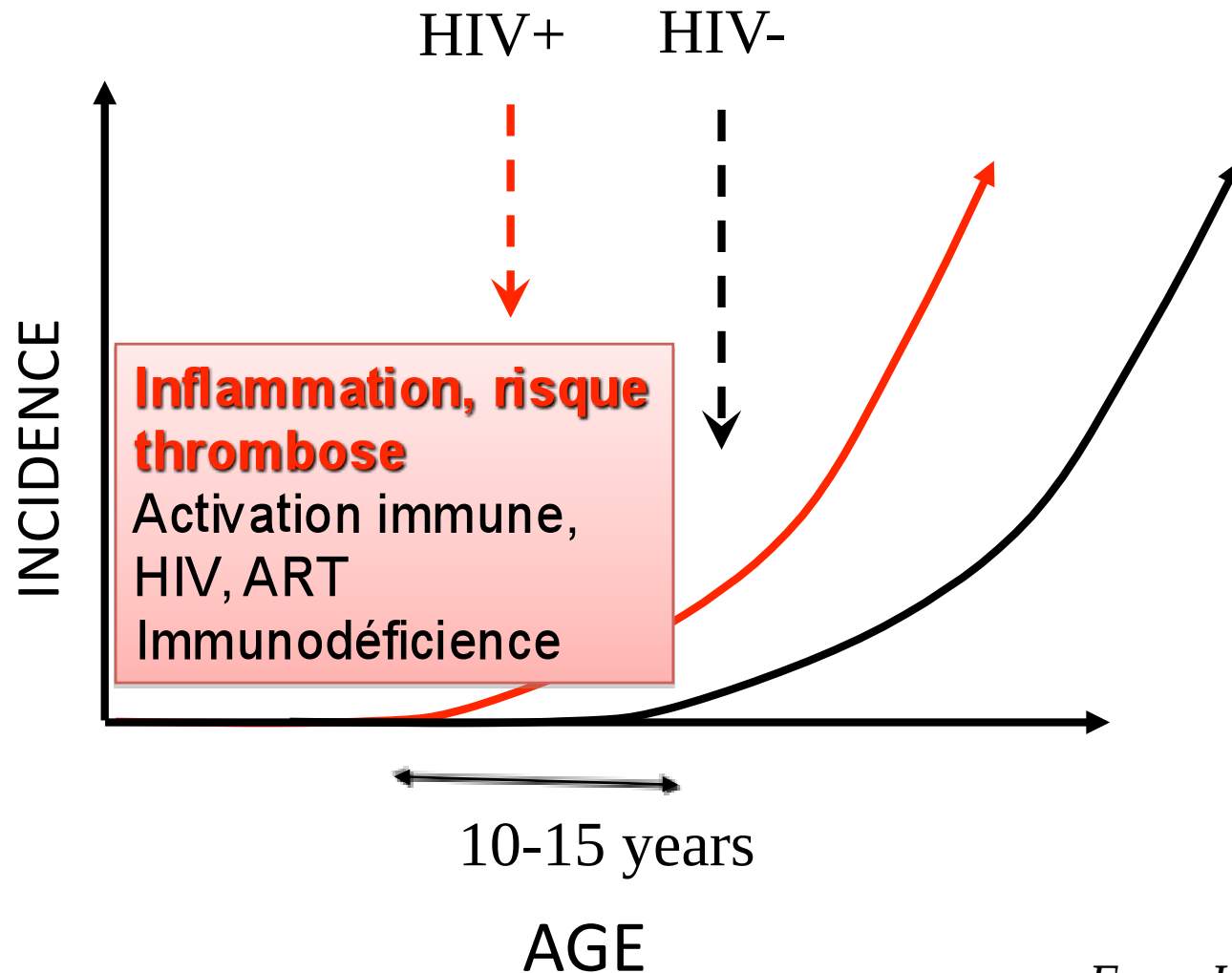
Hypothèses Physiopathologiques

1. Rôle de l'inflammation
2. Dysfonction adipocytaire
3. Vieillesse vasculaire accélérée

La plupart des complications liées au vieillissement sont associées à une inflammation chronique



Patients infectés par le VIH : rôle de l'inflammation et du risque thrombotique dans le vieillissement accéléré ?



From J Campisi

Association of CRP and HIV infection with Acute Myocardial Infarction

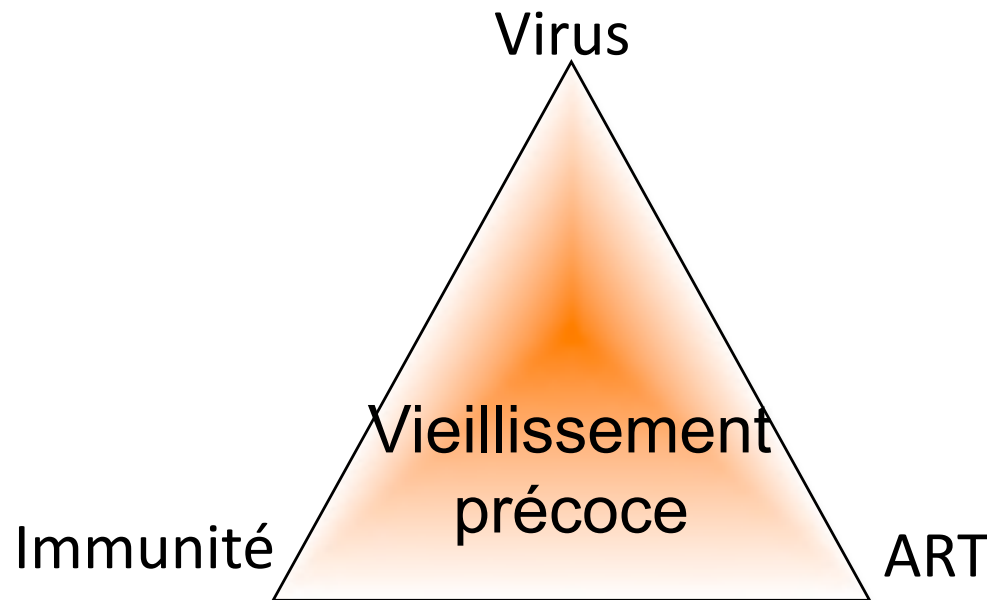
TABLE 2. Adjusted ORs for AMI in Multivariate Regression Modeling*

	Recent CRP High vs. Not		HIV vs. Non-HIV	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Model 1 (CRP)	2.51 (2.27 to 2.78)	<0.0001		
Model 2 (HIV)			2.07 (1.31 to 3.10)	0.0009
Model 3 (CRP, HIV)	2.50 (2.26 to 2.77)	<0.0001	1.74 (1.10 to 2.61)	0.0122
Model 4 (CRP, HIV, age)	2.31 (2.08 to 2.56)	<0.0001	2.29 (1.44 to 3.45)	0.0002
Model 5 (CRP, HIV, age, sex)	2.34 (2.11 to 2.59)	<0.0001	2.15 (1.35 to 3.25)	0.0006
Model 6 (CRP, HIV, age, sex, race)	2.27 (2.05 to 2.52)	<0.0001	1.86 (1.16 to 2.81)	0.0056
Model 7 (CRP, HIV, age, sex, race, hypertension)	2.23 (2.01 to 2.47)	<0.0001	1.97 (1.23 to 2.99)	0.0025
Model 8 (CRP, HIV, age, sex, race, diabetes)	2.14 (1.93 to 2.38)	<0.0001	1.83 (1.15 to 2.77)	0.0068
Model 9 (CRP, HIV, age, sex, race, dyslipidemia)	2.43 (2.19 to 2.70)	<0.0001	1.91 (1.20 to 2.89)	0.0037
Model 10 (CRP, HIV, age, sex, race, hypertension, diabetes, dyslipidemia)	2.13 (1.92 to 2.37)	<0.0001	1.93 (1.21 to 2.93)	0.0035

*Adjusted ORs and associated CIs and P-values are from logistic regression analysis; P value < 0.05 was considered significant. Covariates included in the model are listed after the model number in parentheses.

Inflammation chronique, Pourquoi ?

- Rôle de l'infection chronique
- Rôle de l'activation immune : inflammation, risque thrombose, immunodéficience, immunosénescence
- Rôle du traitement
- Rôle des facteurs personnels: âge, tabac, coinfections



Inflammation chronique : inflammaging?

Rôle de la dysfonction
adipocytaire:
La lipodystrophie

Mécanismes liants athérosclérose et lipodystrophie

Lipodystrophie

Facial atrophy



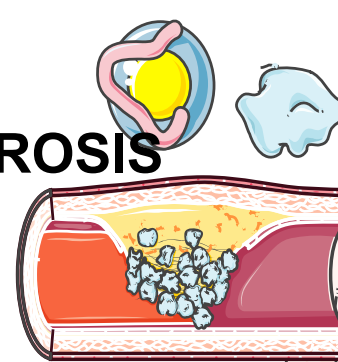
Visceral adiposity



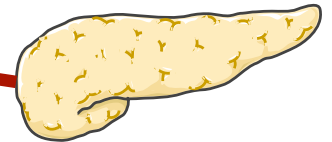
Peripheral atrophy

ATHEROSCLEROSIS

Vessels



Pancreas



NRTI + PI

Liver

Insulin resistance

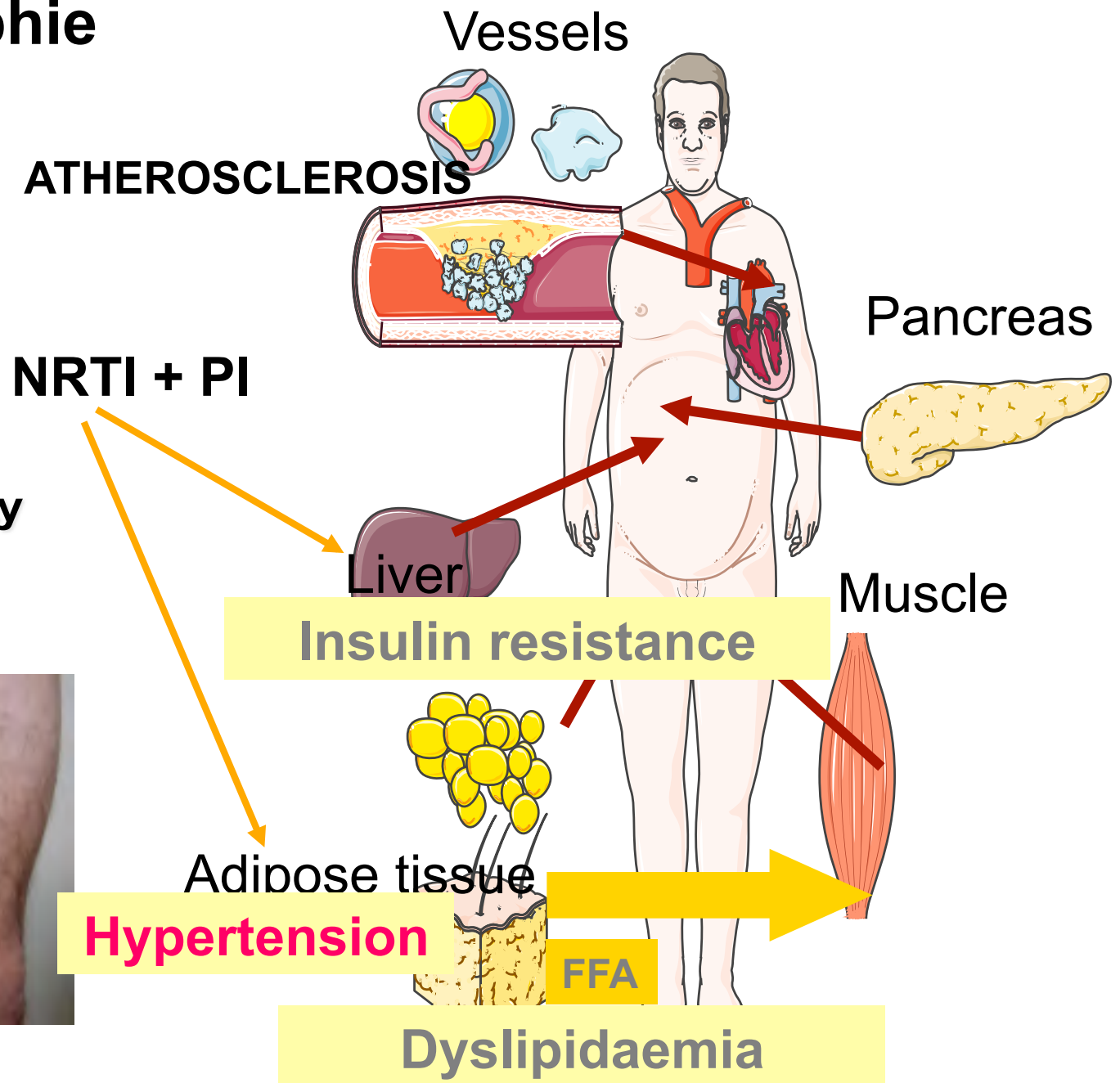
Muscle

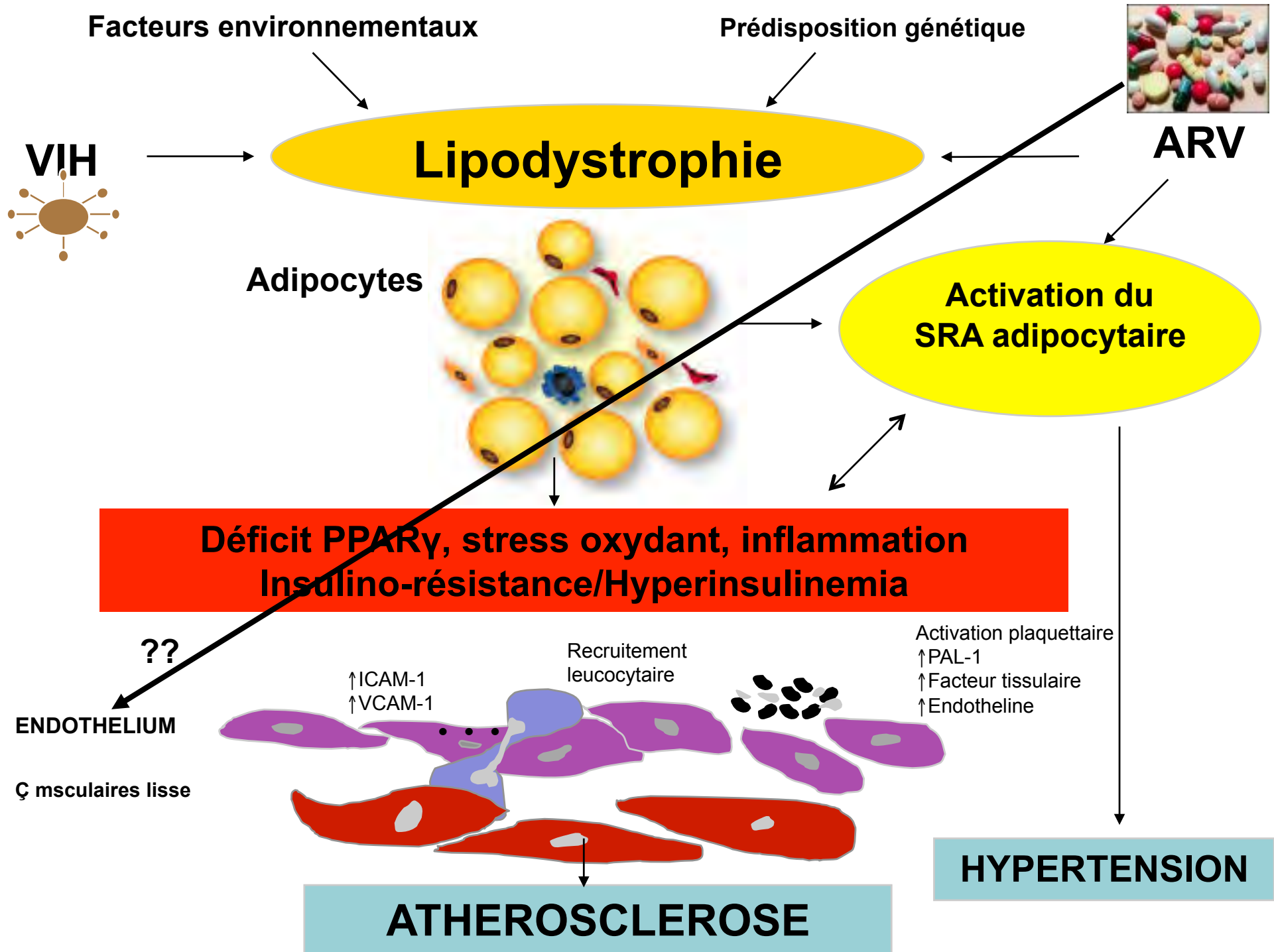
Adipose tissue

Hypertension

FFA

Dyslipidaemia





Un vieillissement artériel accéléré?

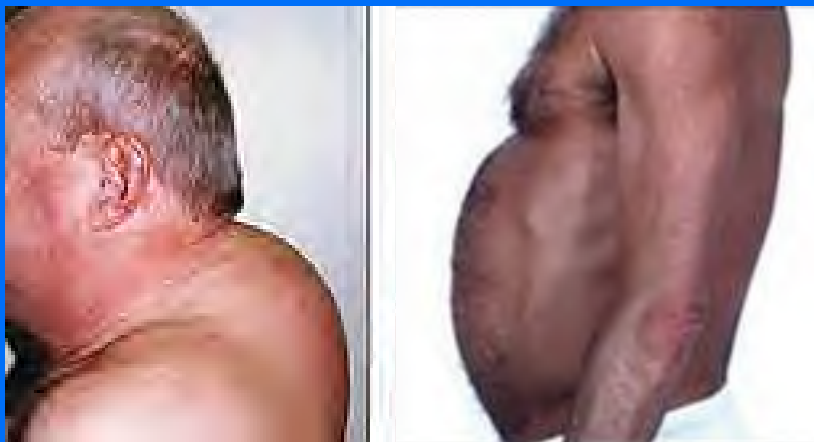
Rôle du tissu adipeux. Impact sur le vieillissement accéléré

Lipoatrophie patient VIH+



- Lipoatrophie
- Insulino-résistance
- Osteoporose
- Athérosclérose et CAD prématurée
- Décès précoce

Lipohypertrophie patient VIH+



■ Sd Hutchinson-Gilford progeria Mutations gène lamin A/C



Lien entre sénescence et prélamine

- Vascular endothelial dysfunction is a feature of the human physiological aging process.
- Syndromes of premature aging as Hutchinson Gilford progeria, associated with very precocious cardiovascular diseases, are linked to alterations in the prelamin A maturation process

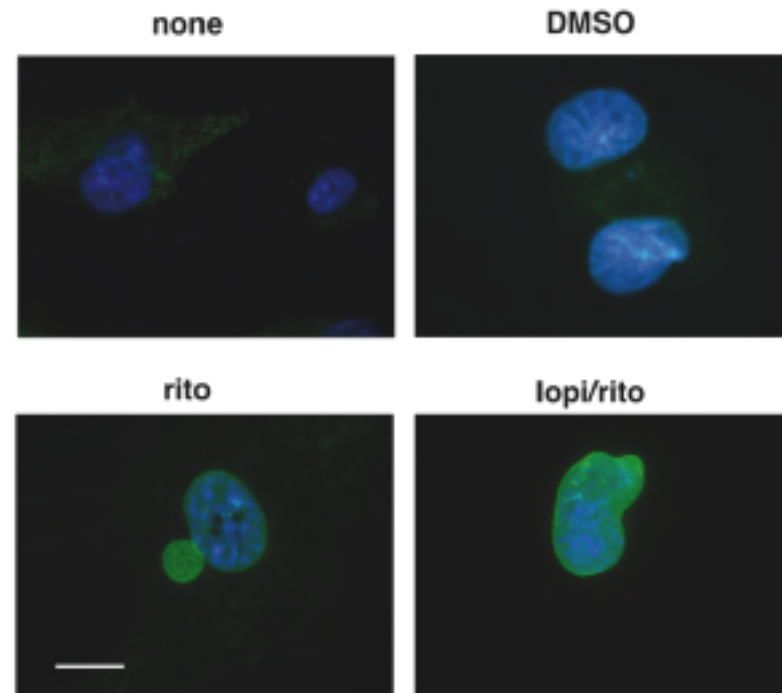
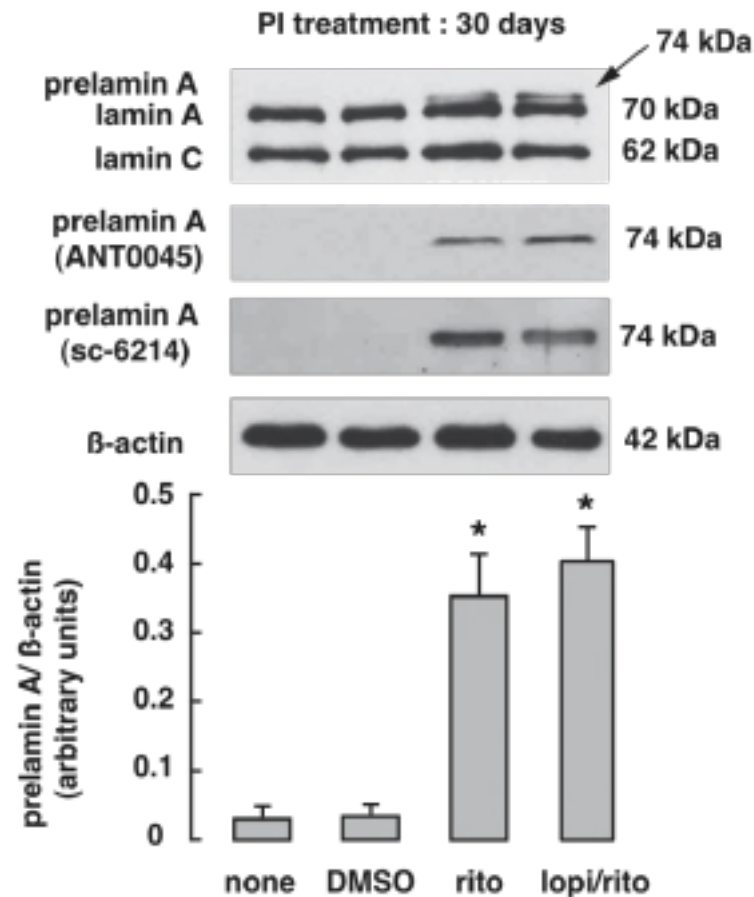


11 years-old child

- Some other progeroid syndromes are linked to molecular alterations in the gene encoding the protease ZMPSTE24 that maturates prelamin A into mature lamin A
- Some HIV PI are able to inhibit ZMPSTE24 activity (*Coffinier PNAS 2007*) resulting in prelamin A accumulation and cell senescence in human fibroblasts (*Caron Cell Death Differ 2007*)

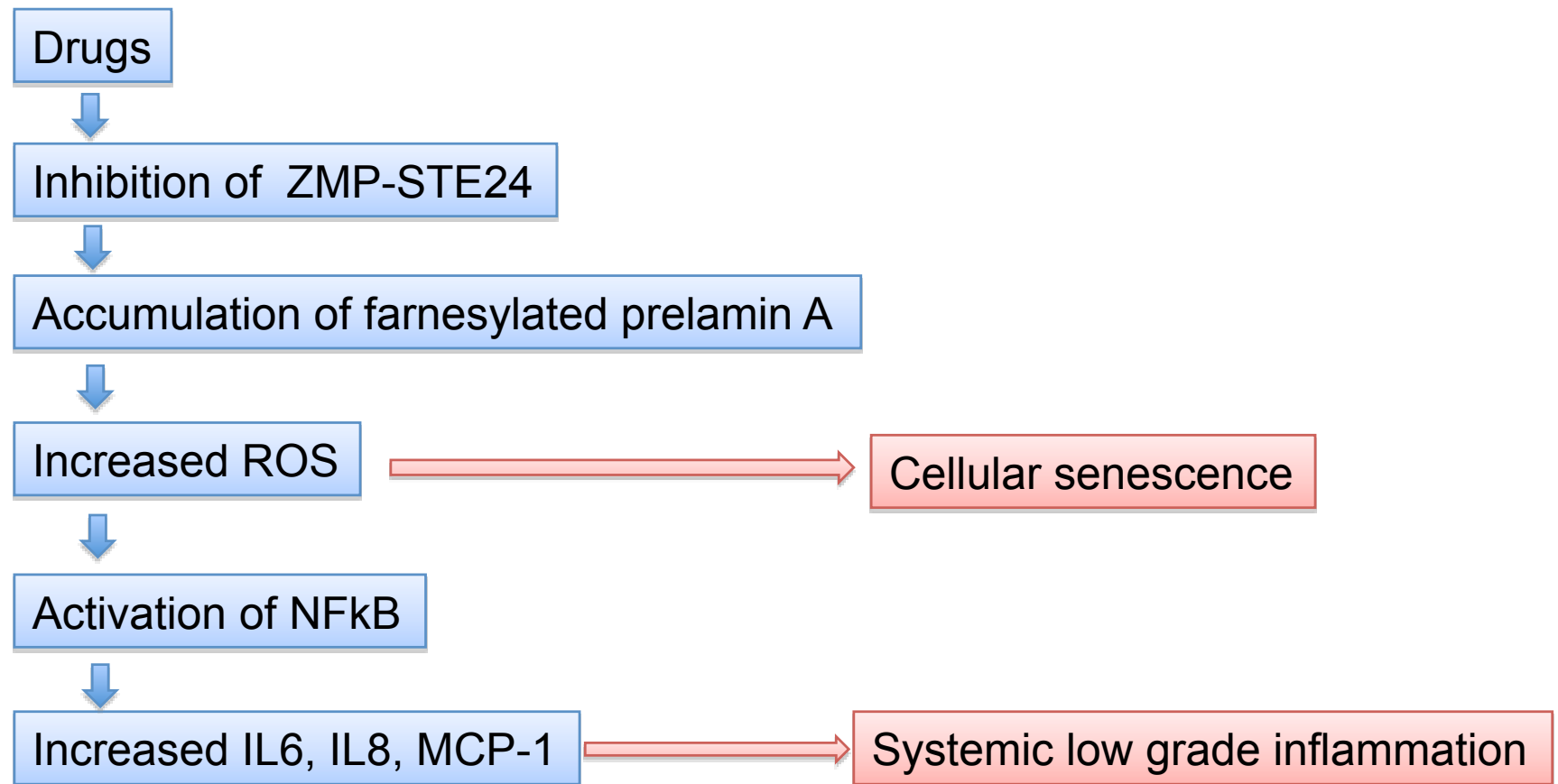
In vitro

L'exposition aux IPs induit une accumulation de prelamine A et des anomalies nucléaires



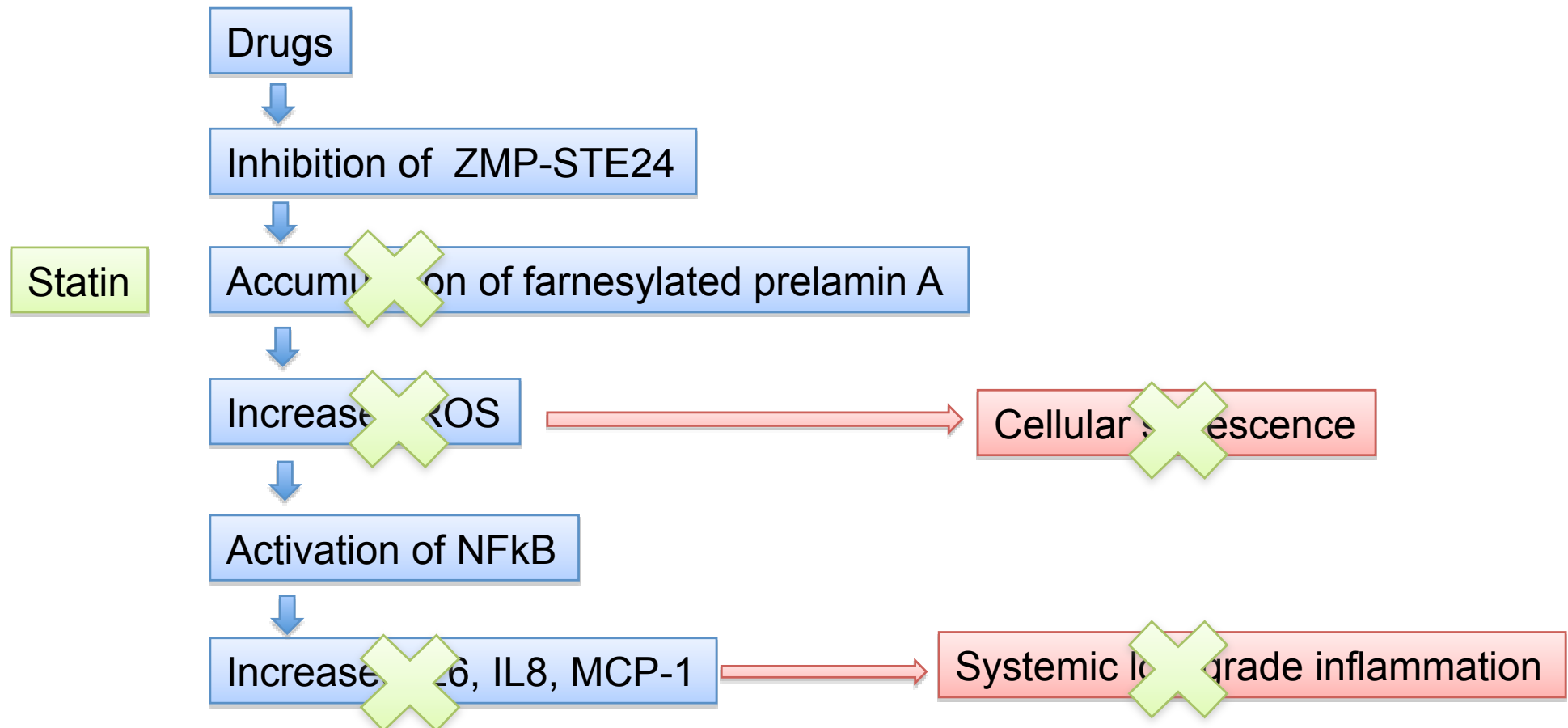
blue staining : DAPI
green staining : prelamine A (sc-6214)
PI treatment : 30 days

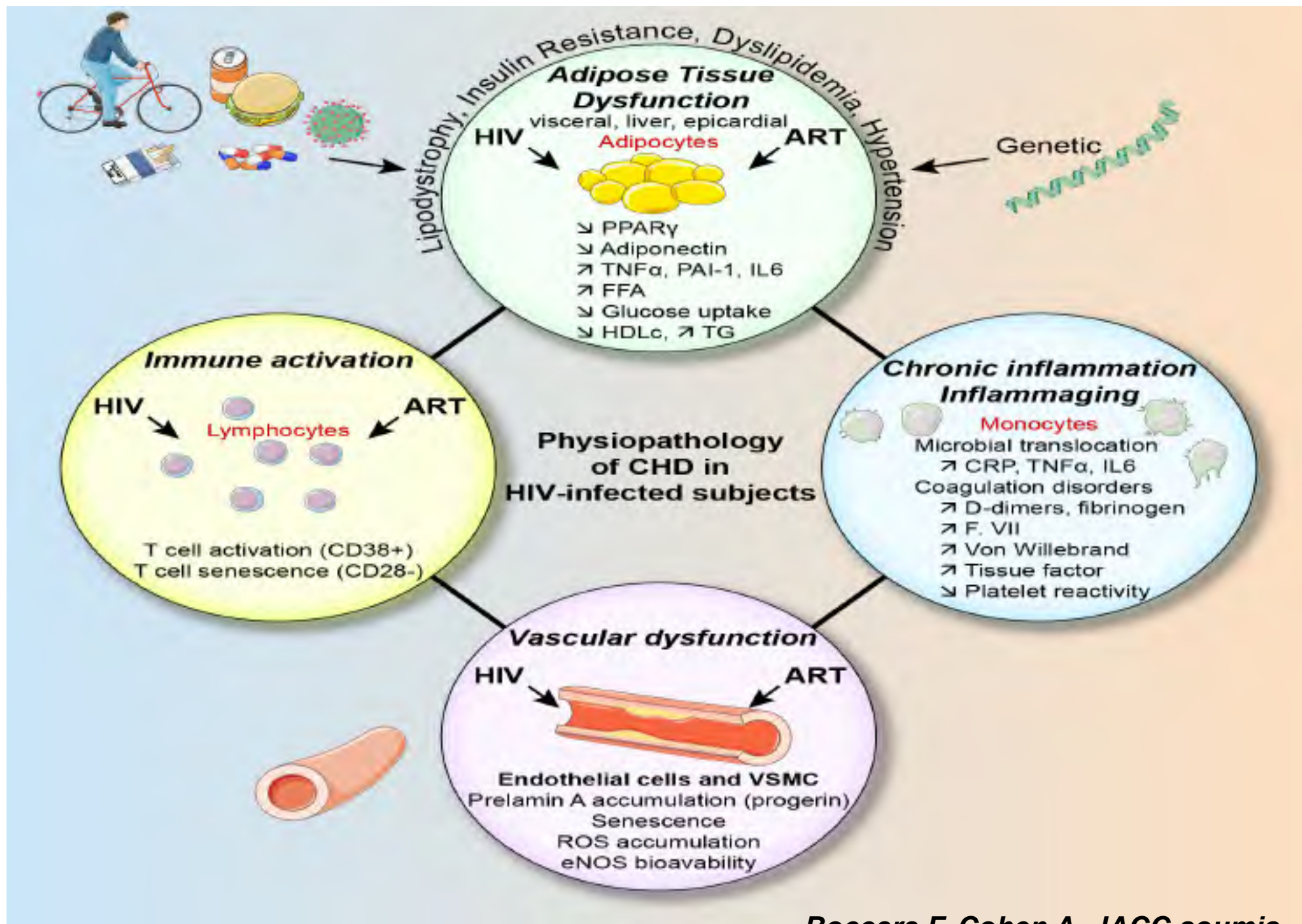
Mécanismes potentiels de la toxicité des IPs boostés par RTV sur les ç endothéliales



Mécanismes potentiels de la toxicité des IPs boostés par RTV sur ç endothéliales.

Bénéfice des statines





**Le VIH lui-même est un facteur
indépendant de récurrence de SCA**

Pronostic du SCA chez le VIH+. Etude PACS-HIV

Prognosis of Acute Coronary Syndrome in HIV-infected patients

SCA IDMST+, IDMST-, AI

Matched age ($\pm$ 5yrs), gender, type of ACS

HIV+

N = 103

HIV-

N = 195

MACE

Critère de jugement principal: MACCE à 3 ans

Major Adverse cardiac and cerebrovascular events:

Mortalité CV+ RéSCA+ Revascularisation coronaire+ AVC

→ 96 H et 7 F **VIH+** / 184 H et 11 F **VIH-**

→ cohorte jeune = 49 ans $\pm$ 9 ans

→ 53% IDM ST+, 25% AI, 23% IDM ST-



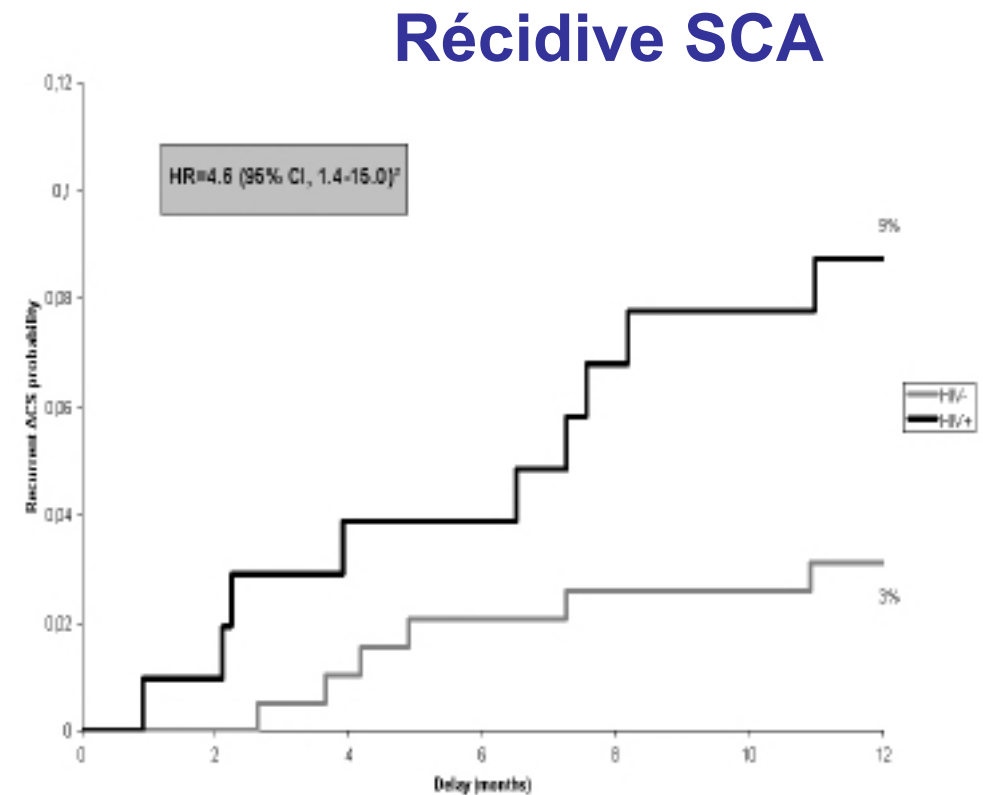
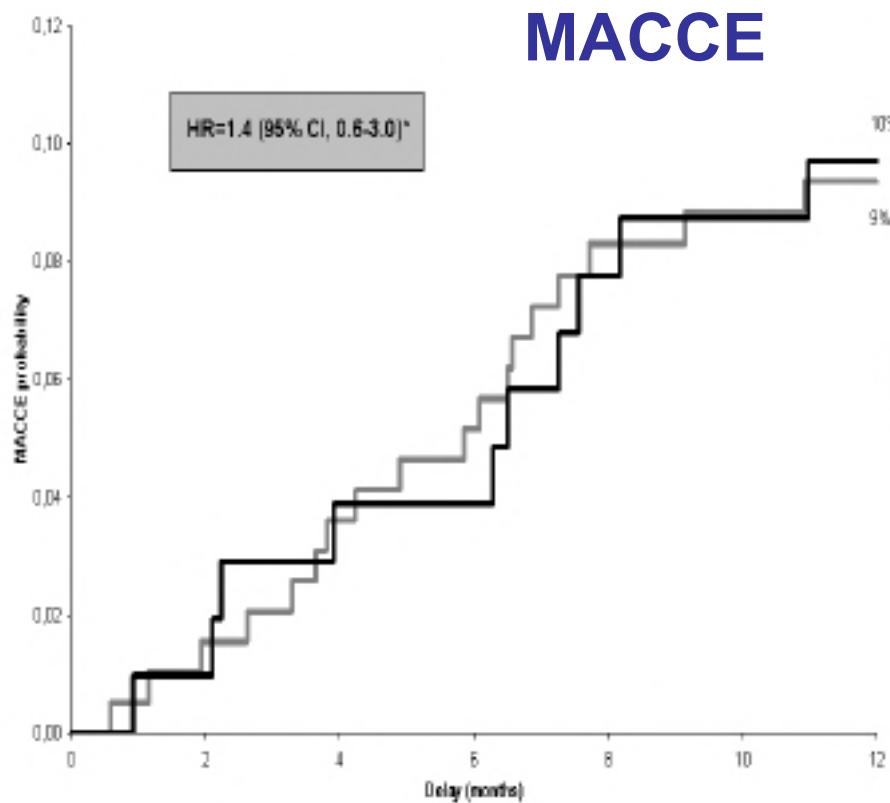
PACS. Événements CV majeurs à 12 mois

Suivi à 12 mois	VIH+ n = 103	VIH- n = 195	Hazard ratio
Critère combiné Décès CV + ReSCA + ReVx + AVC	10	18	HR 1.4 [0.6-3.0]
Décès CV	0	2	-
Récidive SCA	9	6	HR 4.6 [1.4-15.0]
ATL URGENTE	7	3	HR 3.0 [1.4-15.0]
Revasc coronaire répétitive	9	15	HR 1.4 [0.6-3.2]
AVC	0	2	-

4 perdus de vue et 1 décès à 12 mois

Boccaro F. et al. Eur Heart J. 2011;32:41-50.

PACS. Courbes de Kaplan–Meier pour le critère combiné et récurrence SCA



PACS. Événements CV majeurs à 36 mois

Suivi à 36 mois	VIH+ n = 103	VIH- n = 195	Hazard ratio
MACCE Décès CV + ReSCA + ReVx + AVC	17 (16.8†)	29 (15.1†)	1.4 [0.7-2.6]
Décès CV	2 (3.0†)	3 (1.6†)	2.0 [0.4-9.9]
Récidive SCA	12 (11.9†)	11 (5.8†)	3.4 [1.3-8.8]
Revasc coronaire répétitive	12 (11.8†)	24 (12.6†)	1.1 [0.5-2.2]
TLR	8 (7.8†)	17 (9.0†)	0.9 [0.3-1.9]
TVR	11 (10.8†)	20 (10.5†)	1.1 [0.5-2.2]
Ins Cardiaque	6 (5.9†)	3 (1.6†)	6.2 [1.2-31.3]
Atteinte Vx périph	4 (4.0†)	1 (1.1†)	3.9 [0.7-21.6]

PACS M36

Facteurs associés à la récurrence SCA

Analyse multivariée des facteurs associés à la récurrence SCA	Hazard Ratio	95% CI	P value
VIH+ versus VIH-	5.35	1.04-27.42	0.04
Chol Total, mg/dL*	6.80	0.98-47.42	0.05
LDLc, mg/dL*	13.39	1.18-151.67	0.04

***time-dependent covariates**

Conclusions

- **Le risque IDM des sujets VIH+ est supérieur au risque population générale**
- **Polyfactoriel, rôle du virus, de l'inflammation chronique, des ARV, de la lipodystrophie, et du vieillissement vasculaire accéléré**
- **Le bénéfice sur la mortalité totale ART est nettement supérieur au risque IDM**

CAT

- 1- Identifier patient à haut risque CV, prise en charge globale**
- 2- Optimiser ART : début plus précoce si FDR CVx, gestions des complications en particulier lipidiques**

Essai thérapeutique à débattre en prévention primaire:

ART + statine versus ART seul chez patient à risque CV

(essai randomisé, double aveugle, plus de 5000 patients suivi au minimum pdt 5 ans)

Projet ANRS CESAR (Marqueurs du vieillissement immuno et vasculaire et statine chez le VIH+ traité. Pr Laurence Weiss)

PACS. Événements à M36

	VIH+ (n=103)	VIH- (n=195)	Univariate HR [95% CI]*
MACCE	17 (16.8†)	29 (15.1†)	1.4 [0.7-2.6]
Décès CV	2 (3.0†)	3 (1.6†)	2.0 [0.4-9.9]
SCA récidivant	12 (11.9†)	11 (5.8†)	3.4 [1.3-8.8]
Revasc répétitive	12 (11.8†)	24 (12.6†)	1.1 [0.5-2.2]
AVC	0 (0.0†)	3 (1.0†)	—
TLR	8 (7.8†)	17 (9.0†)	0.9 [0.3-1.9]
TVR	11 (10.8†)	20 (10.5†)	1.1 [0.5-2.2]
Ins Cardiaque	6 (5.9†)	3 (1.6†)	6.2 [1.2-31.3]
Atteinte Vx périph	4 (4.0†)	1 (1.1†)	3.9 [0.7-21.6]

† Kaplan-Meier estimates

Facteurs de risques CV à l'admission

	VIH+ n = 103	VIH- n = 195	P
Fumeurs actifs, No. (%)	61 (59)	125 (64)	NS
Hypercholesterolemie, No. (%)	47 (46)	74 (38)	NS
Hypertriglyceridemie, No. (%)	42 (41)	38 (20)	<0,001
Hypertension, No. (%)	21 (20)	52 (27)	NS
Diabète, No. (%)	9 (9)	23 (12)	NS
ATCD familiaux, No. (%)	21 (20)	52 (27)	NS
IMC, kg/m², moy ± SD	22,4 ± 3,1	27,0 ± 4,7	<0,0001
Toxicomanie, No. (%)	23 (23)	12 (6)	< 0,001
Consommation d'alcool, No. (%)	35 (34)	81 (42)	NS
Aspirine en chronique, No. (%)	4 (4)	8(4)	NS
Statine en chronique, No. (%)	11 (11)	25 (13)	NS

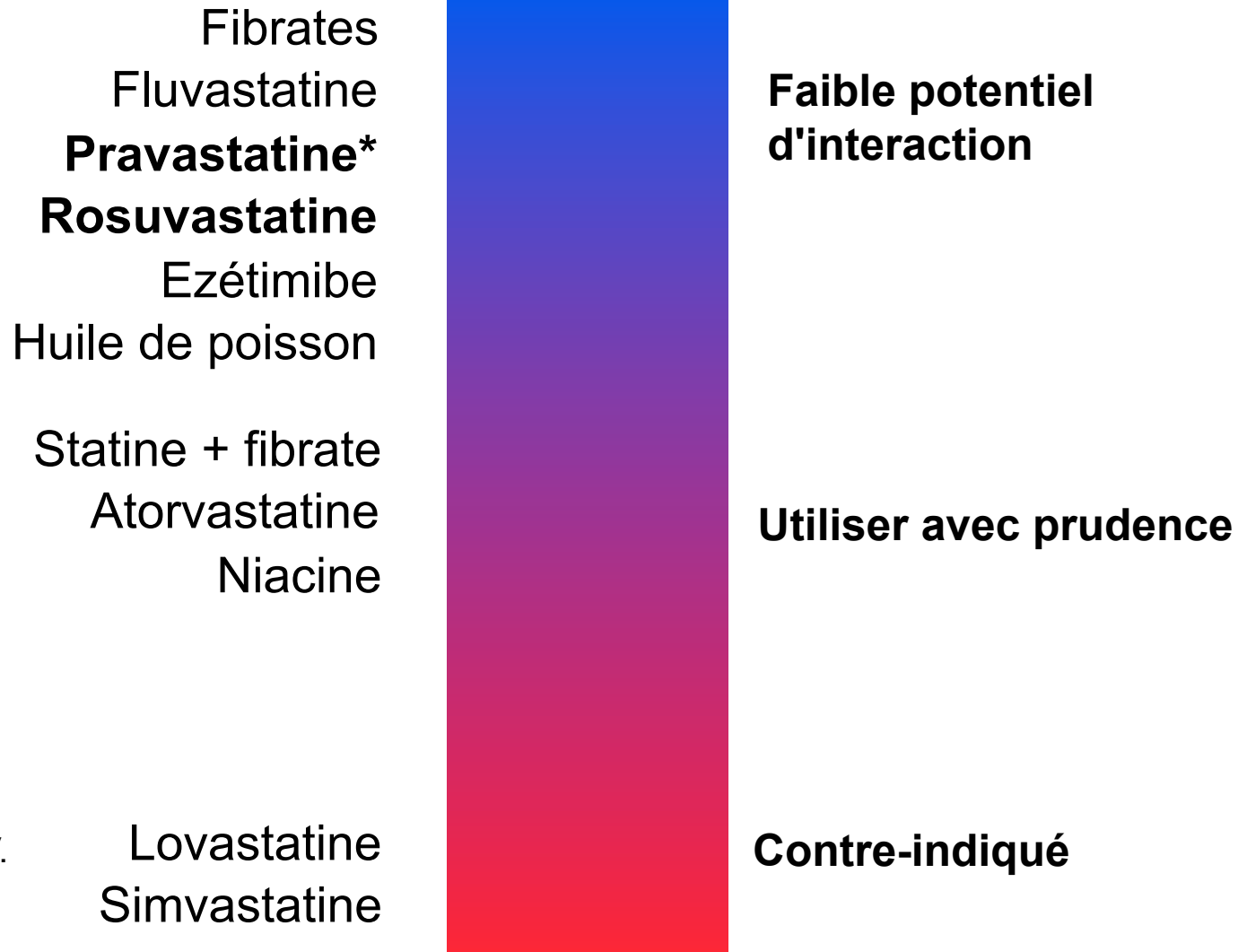
Prise en charge RCV chez VIH

Adaptation proposée des recommandations de l'AFSSAPS pour la prise en charge du LDLc chez le patient infecté par le VIH

Niveau du risque	Facteur de risque (FDR)	Objectif de LDL-cholestérol à atteindre
Patient à risque intermédiaire	Infection par le VIH Sans aucun autre FDR	LDL-cholestérol < 1,9 g/l (< 4,9 mmol/l)
	Infection par le VIH Avec 1 autre FDR	LDL-cholestérol < 1,6 g/l (< 4,1 mmol/l)
	Infection par le VIH > 2 autres FDR	LDL-cholestérol < 1,3 g/l (< 3,4 mmol/l)
Patient à haut risque	Infection par le VIH avec antécédents cardiovasculaires avérés ⁽¹⁾ ou diabète de type 2 à haut risque	LDL-cholestérol < 1,0 g/l (< 2,6 mmol/l)

(1) Antécédents coronaires (angor stable et instable, revascularisation, infarctus du myocarde, infarctus du myocarde silencieux documenté) ; accident vasculaire cérébral ischémique ; artériopathie oblitérante des membres inférieurs à partir du stade II.

Agents hypolipidémiants et IP : interactions médicamenteuses



*AUC ↑↑↑ avec DRV.

1. Fitchbaum CJ, et al. AIDS. 2002;16:569-577. 2. Hsue PH, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2001;45:3445-3450.
3. Gerber J, et al. IAS 2003. Abstract 870. 4. Carr RA, et al. ICAAC 2000. Abstract 1644.

PACS. Caractéristiques M36

	VIH+ (n = 103)	VIH- (n = 195)	P value
Fumeurs actifs	36 (35)	37 (19)	0.005
Hypertension	23 (22)	51 (26)	0.533
Diabètes	20 (19)	34 (17)	0.548
Total cholesterol > 200 mg/dL	33 (32)	39 (20)	0.023
LDLc > 100 mg/dL	42 (41)	59 (30)	0.076
HDL-c < 40 mg/dL	49 (48)	60 (31)	0.003
Total cholesterol:HDL-c ratio > 5	33 (32)	33 (17)	0.005
Non-HDL > 130 mg/dL	51 (50)	64 (33)	0.007
Triglycerides > 150 mg/dL	60 (58)	58 (30)	<0.0001

PACS. Mauvais contrôle des FDR CV à 12 mois

- Sevrage tabagique obtenu à 12 mois

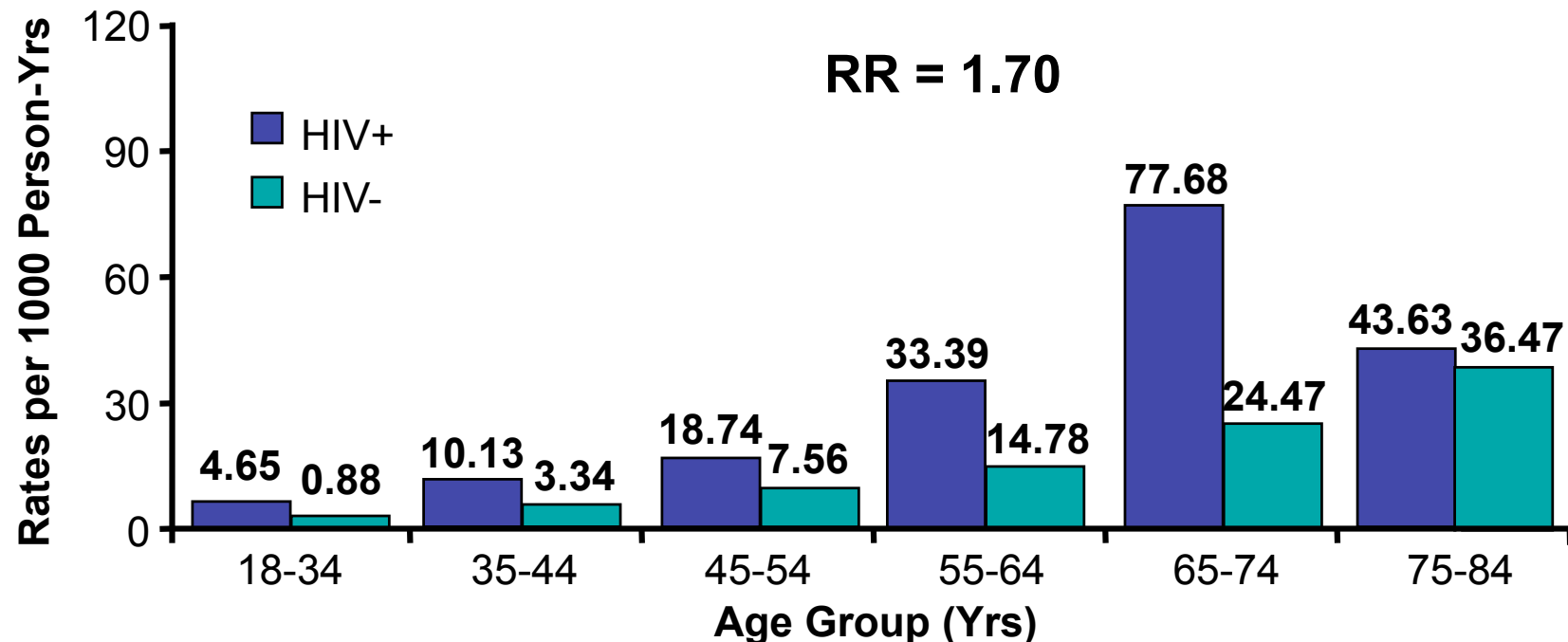
51 % (VIH+) vs 80 % (VIH-), $p = 0,002$

- Bilan lipidique à 12 mois (à % prescription statine identique)

	VIH+	VIH-	p
Cholestérol Total, mg/dL	222 ± 24	173 ± 48	0.046
non-HDLc	153 ± 47	125 ± 44	0.02
Cholestérol Total/HDLc	5.3 ± 3.3	3.8 ± 1.3	0.004

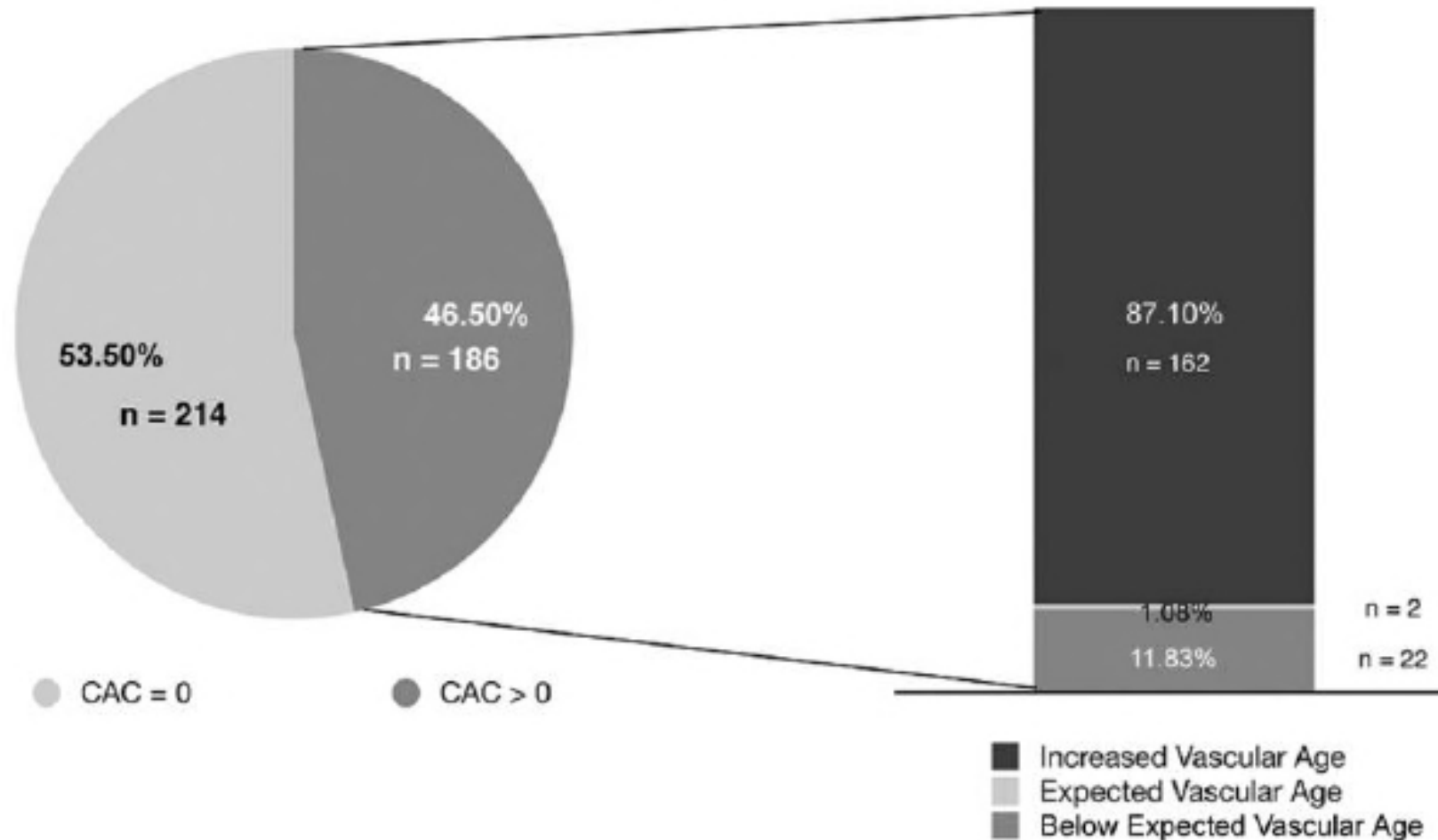
Risque IDM supérieur VIH+ aux USA

- Acute MI rates determined in 3851 HIV-infected and 1,044,589 HIV-uninfected patients from 1996-2004
 - Overall rates per 1000 person-years higher in HIV-infected vs HIV-uninfected patients: 11.13 vs 6.98



Vieillissement coronaire avancée?

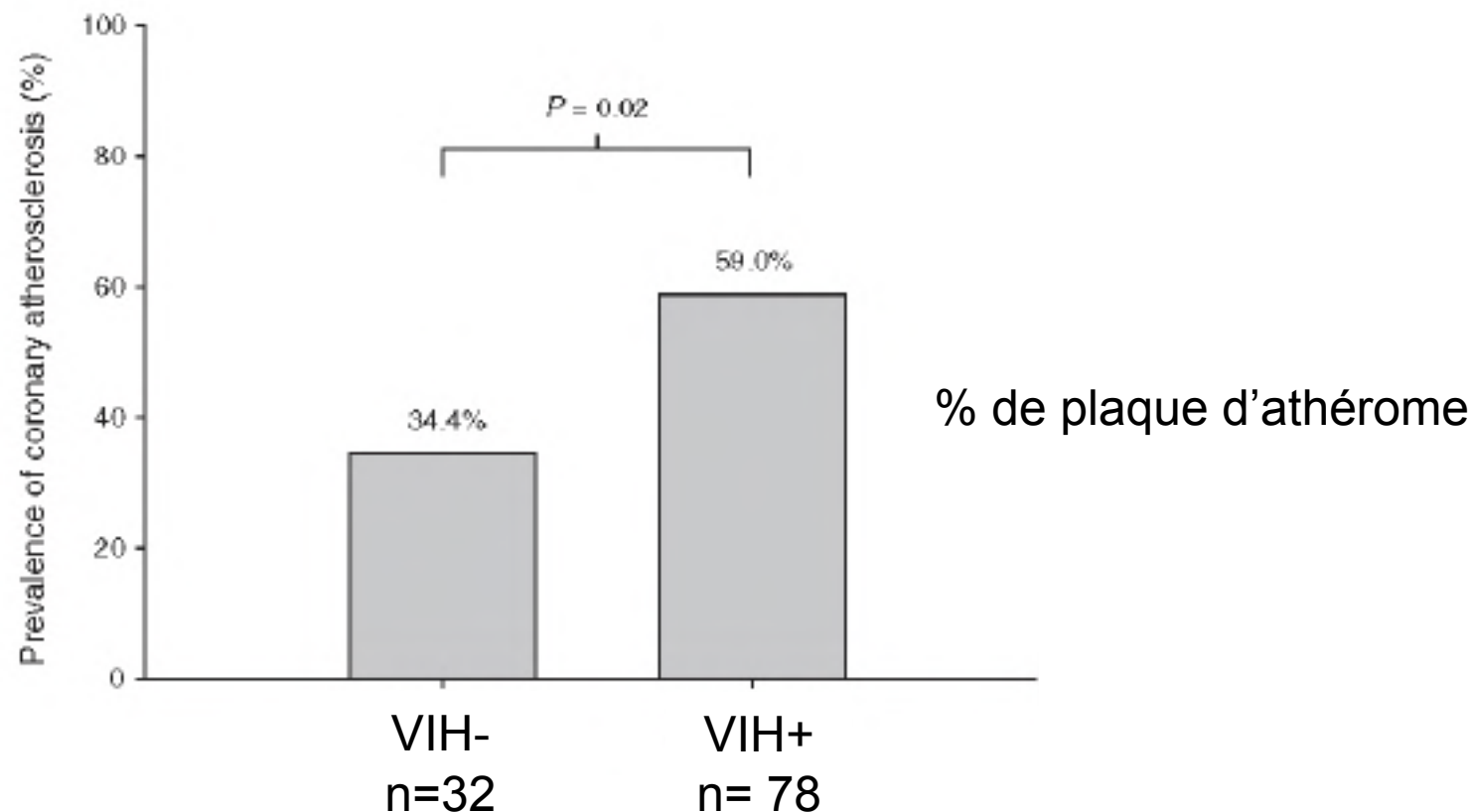
Etude Italienne. N= 400 VIH+ avec scanner coronaire



Augmentation de l'âge coronaire chez 162 patients (40.5%) en moy 15 ans (1–43a)
Analyse multivariée, seul Tx de CD4 était un facteur associé augmentation de l'âge vx.

Prévalence accrue sténoses et plaques coronaires VIH+ vs VIH-

Tabac, FRS,
ATCD Fx CAD
similaire



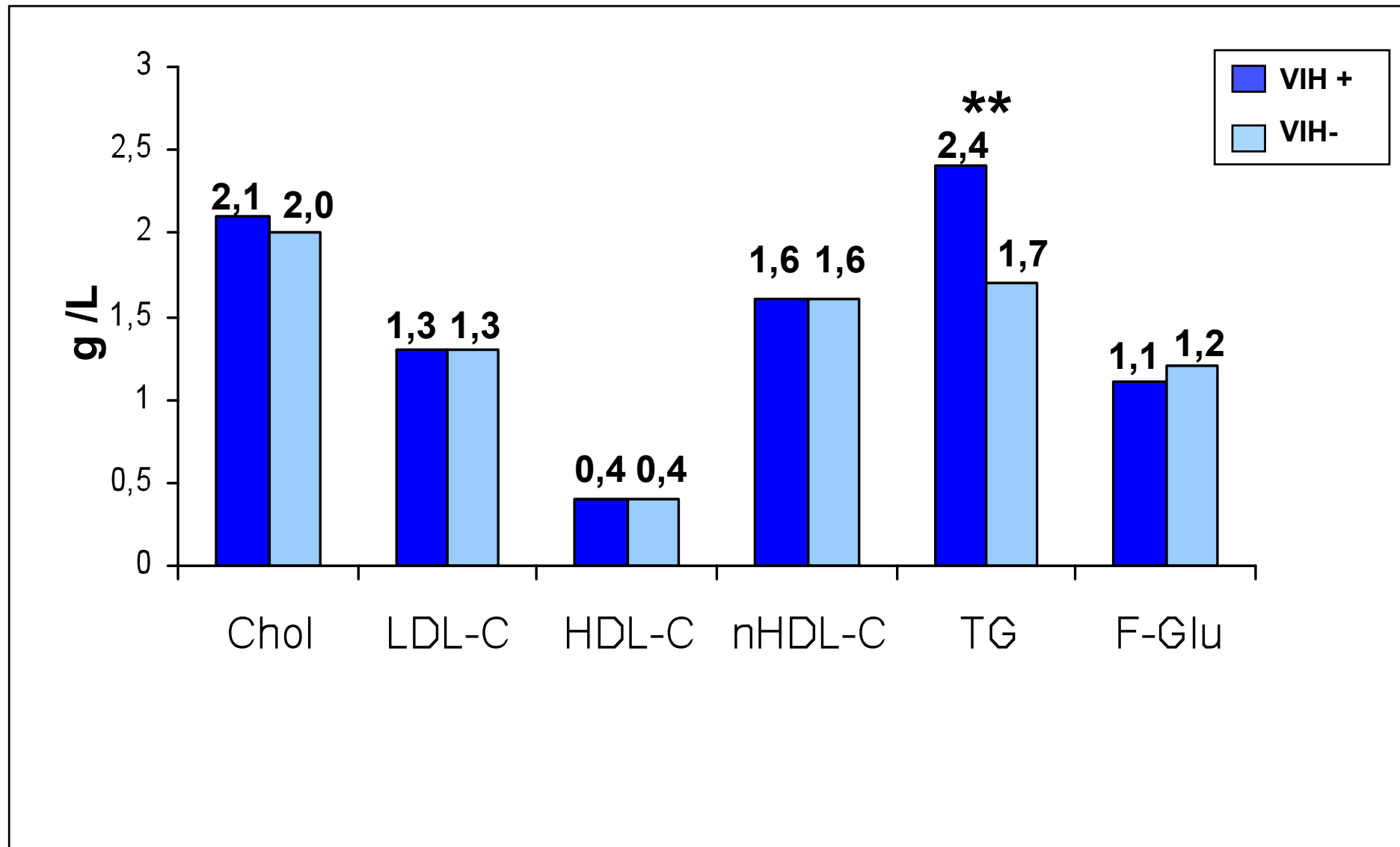
	VIH-, n=32	VIH+, n= 78	p
Presence of coronary plaque (%)	34.4	59.0	0.02
Agatston calcium score, median (IQR); mean $\pm$ SD	0 (0–4.5); 21.6 $\pm$ 64.1	0 (0–20.7); 37.4 $\pm$ 93.3	0.08
Agatston calcium score >0 (%)	25.0	46.2	0.04
Segments with plaque, n, median (IQR); mean $\pm$ SD	0 (0–1); 1.2 $\pm$ 2.2	1 (0–3); 2.2 $\pm$ 2.7	0.03
Plaque volume, μ l, median (IQR); mean $\pm$ SD	0 (0–81); 85 $\pm$ 193	56 (0–208); 173 $\pm$ 250	0.02
Participants found to have coronary stenosis >70% (%)	0	6.5%	0.06

P value by Wilcoxon rank-sum test. IQR, interquartile range.

Paramètres angiographiques

	VIH+ n = 103	VIH- n = 195	P
Lésions coronaires, No. (%)			
3 vaisseaux	13 (13)	22 (11)	
2 vaisseaux	28 (28)	54 (28)	
1 vaisseau	56 (56)	115 (59)	0,95
Coronarographie normale, No. (%)	1	1	
Lesion coupable, No. (%)			
IVA	52 (51)	90 (46)	0.5
Circonflexe	14 (14)	30 (15)	
Coronaire droite	23 (23)	62 (31)	

Analyse M0 : Bilan lipidique



Analyse descriptive M0 :paramètres VIH

	VIH+ n = 103
Durée infection VIH, années	12,4 ± 7,9
Stade SIDA , n (%)	51 (50)
CV ≤ 200 copies/ml, n (%)	68 (69)
Taux CD4, mm ³ (IQR)	4621 (270-640)
Lipodystrophie, n (%)	49 (47)
Patients sous ARV, n (%)	84 (82)
Durée de traitement, mois (IQR)	72 (35-92)
Patients sous IP, n (%)	84 (82)
Durée sous IP, mois (IQR)	81 (45-96)

Paramètres angiographiques (2)

	VIH+ n = 103	VIH- n = 195	P
Flux TIMI STEMI, %			
TIMI 3	49%	24%	0.04
% thrombolyse préhospitalière STEMI	9%	13%	0.4
Angioplastie, No. (%)	77 (76)	168 (88)	0,03
Succès de la procédure, No. (%)	72 (94)	164 (99)	0,08
Avec stenting, No. (%)	70 (91)	158 (94)	0,2
Stent actif, No. (%)	25 (32)	589 (35)	0.3
AntiGPIIb/IIIa, No. (%)	31 (41)	85 (52)	0,5

Risque CARDIOVASCULAIRE

EPIDEMIOLOGIE

- **4e cause de décès** des patients infectés par le VIH
- Risque d'infarctus du myocarde (IDM) est plus élevé que dans la population générale (SMR 1.5)
- Incidence base FHDH: 1.5/1000 PA en global, 1.4 chez les hommes et 2.7 chez les femmes

3 facteurs concourent à augmenter le risque d'IDM

1• Une fréquence plus élevée de facteurs de risque cardio-vasculaire

(tabagisme et la prise de substances telles que la cocaïne)

2• L'exposition aux antirétroviraux

– INTI

Abacavir? Résultats divergents entre DAD et FHDH caractère causal?

Didanosine+

Dans l'étude française mais pas dans DAD, une association avec l'exposition cumulée aux analogues de la thymidine a aussi été mise en évidence.

Aucune association n'a été observée pour les autres INTI.

– INNTI

– Inhibiteurs de protéase

Exposition cumulée aux IP: indinavir, lopinavir, fos-amprénavir. Pas pour le saquinavir.

FHDH : OR IDM est de 1,15 (IC à 95 % : 1,06-1,26) par année d'exposition.

Risque CARDIOVASCULAIRE

FHDH : OR IDM est de 1,15 (IC à 95 % : 1,06-1,26) par année d'exposition.

Pour un patient dont le risque de base est celui observé dans la cohorte ANRS CO4, 1,24 pour 1 000 patients-années, soit 1,2 % après 10 ans,

→ il faut traiter **29 patients avec un IP pendant 10 ans pour observer un infarctus de plus.**

→ Si le risque de base est de **20 % à 10 ans**, il faut traiter **3 patients pendant 10 ans** avec un IP pour observer un infarctus en plus.

Eviter les IP pour une durée longue chez un patient ayant un niveau de risque élevé (Ala).

Evaluer le risque d'IDM chez tous les patients et en particulier de documenter les antécédents familiaux.

Pas de données pour les IP plus récents (atazanavir, darunavir) ni pour le raltégravir ou le maraviroc.

3• Les effets propres de l'infection à VIH

Au total, même si tous les mécanismes ne sont pas encore bien compris, il apparaît que les facteurs de risque classiques, l'infection par le VIH et le traitement antirétroviral confèrent au patient un surrisque d'infarctus du myocarde (Ala).

Risque CARDIOVASCULAIRE

Comment le mesurer?

- Biomarqueurs : CRPus, cytokines inflammatoires
 - Indicateurs morphologiques: épaisseur intima-média carotidienne, calcifications coronaires
 - Indicateurs fonctionnels : rigidité aortique, fonction endothéliale
- Peu utiles en pratique clinique

L'interrogatoire doit absolument rechercher :

- **des facteurs classiques** (dossier médical du patient) et être réévalués régulièrement en particulier pour les facteurs modifiables.
- **des facteurs spécifiques** tels que l'utilisation de cocaïne ou autres drogues illicites.

L'examen clinique doit rechercher activement des signes d'athérosclérose infraclinique (souffle vasculaire, présence d'un anévrisme de l'aorte abdominale...).

La stratification du risque doit se baser sur le calcul du risque de Framingham à 10 ans d'avoir un IDM (dès que le patient a plus de deux facteurs de risque) en colligeant un à un les facteurs de risque dits classiques.

Risque CARDIOVASCULAIRE

- Calculé après avoir identifié les facteurs de risque cardiovasculaires connus
- « Tout patient infecté par le VIH est considéré comme à risque cardiovasculaire au moins intermédiaire » (AIIa)
- Définition des patients à haut risque :
 - Ayant déjà présenté une maladie coronaire ou vasculaire avérée (accident vasculaire cérébral ou artériopathie des membres inférieurs > au stade 2)
 - Ayant un diabète de type 2 avec une atteinte rénale (protéinurie > 300 mg/24 h ou clairance de la créatinine < 60 ml/min) ou diabétiques avec au moins 2 autres facteurs de risque CV, incluant une microalbuminurie > 30 mg/24 h)
 - Ayant un score de risque de maladie coronaire à 10 ans >20%

Risque CARDIOVASCULAIRE

- ***Prise en charge du sevrage du tabagisme***
 - Priorité (cf impact fort sur le risque d'IM et des autres risques de complications (cancers...)) Essai ANRS évaluant différentes stratégies de sevrage est en cours.
- ***Ré-apprentissage des règles diététiques***
 - Consultation spécialisée diététique possible (www.mangerbouger.fr, www.inpes.sante.fr).
- ***Exercice physique***
 - Epreuve d'effort auprès d'un cardiologue souhaitable après 50 ans et/ou en cas de facteurs de risque CV multiples ou de reprise de l'exercice après un long laps de temps (www.fedecardio.com)
- ***Aspirine***
 - Prescrire en fonction du risque CV défini. Faible posologie (75-325 mg/j)
- ***Dyslipidémie***
 - Recommandations AFSSAPS à adapter en considérant l'infection par le VIH comme un facteur de risque indépendant d'IDM

Risque CARDIOVASCULAIRE

Niveau du risque	Facteur de risque	Objectif de LDLc à atteindre
Patient à risque intermédiaire	– Infection à VIH – sans aucun autre FDR	LDLc < 1,9 g/L (< 4,9 mM/L)
Patient à risque intermédiaire	– Infection à VIH – avec 1 FDR	LDLc < 1,6 g/L (< 4,1 mM/L)
Patient à risque intermédiaire	– Infection à VIH – ≥ 2 FDR	LDLc < 1,3 g/L (< 3,4 mM/L)
Patient à haut risque – Risque de survenue d'un événement coronarien dans les 10 ans ≥ 20 %	– Antécédents cardio-vasculaires avérés* – Diabète de type 2 à haut risque	LDLc < 1,0 g/L (< 2,6 mM/L)

- *antécédents coronaires (angor stable et instable, revascularisation, IDM, IDM silencieux documenté),
- accident vasculaire cérébral ischémique
 - artériopathie oblitérante des membres inférieurs à partir du stade II

Risque CARDIOVASCULAIRE

Métabolisme lipidique : mécanisme multifactoriel

Rôle de l'âge, de l'état nutritionnel, des CD4, de l'inflammation liée au VIH et de certains ARV

Seuils : hypertriglycémie (> 2 g/l), hypercholestérolémie (en fonction niveau de risque), diminution du HDL-c (< 0.4 g/l)

Prise en charge

1. règles hygiéno-diététiques
2. modification ARV en fonction de l'antériorité thérapeutique
 - IP/r moins lipidotoxique comme ATV/r ou DRV/r
 - INNTI (névirapine ou étravirine)
 - raltégravir ou maraviroc : peu ou pas d'effets métaboliques et hyperlipémiants à court terme
3. hyper-LDL cholestérol : statine (rosuvastatine, pravastatine, fluvastatine)
4. hypertriglycémie > 4 g/l : fibrate ou huile de poisson

Risque CARDIOVASCULAIRE

Différentes classes d'hypolipémiants et leurs effets dans la population générale

Classe ou produit	Mécanisme d'action	Principales modifications lipidiques
Statines	Inhibition de la synthèse du cholestérol	▼ LDL 20-60 % ▼ TG 10-30 %
Fibrates	Agoniste PPAR alpha	▼ TG 30-50 % ↗ HDL 5-15 % ▼ LDL 10-20 %
Résines Colestyramine	Diminution de la réabsorption des acides biliaires	▼ LDL 15-25 % (▼ TG)
Ézétimibe	Inhibition de l'absorption digestive du cholestérol	↗ LDL 15-20 %
Anticorps nicotinique	Diminution de la lipolyse périphérique	▼ TG 20-50 % ↗ HDL 10-25 %

Risque CARDIOVASCULAIRE

Hypertension artérielle

- L'objectif thérapeutique PA < 140/90 mmHg chez tous
- PA < 130/80 mmHg patient diabétique et/ou IRnle (Ala).
- Recherche atteinte organe cible (bilan initial et suivi) du patient → HVG à l'ECG ou en échocardiographie, une IRnle, micro- ou macroprotéinurie, augmentation IMT carotidienne, IPS et rigidité aortique.
- Association HTA à des conditions cliniques particulières (maladie coronaire, insuffisance cardiaque, maladie rénale, atteinte vasculaire périphérique, rétinopathie avancée)
→ sujets à haut risque avec contrôle tensionnel strict

Risque CARDIOVASCULAIRE

Qui adresser à une consultation cardiologique ?

Chaque équipe doit identifier des correspondants cardiologues capables de prendre en charge rapidement (AIII) :

- les patients présentant des symptômes cardiovasculaires (douleur thoracique, dyspnée, palpitations, oedèmes des membres inférieurs, claudication intermittente, souffle vasculaire, hypertension artérielle)
- les patients avec une anomalie ECG (signes d'ischémie silencieuse : onde Q de nécrose ou sous-décalage du segment ST, arythmie auriculaire, extra-systolie ventriculaire ou auriculaire, trouble de la conduction...)
- les patients à haut risque cardio-vasculaire
- les patients > 50 ans désirant reprendre une activité physique ;
- les patients > 50 ans présentant plus de 3 facteurs même asymptomatiques avec un ECG normal, pour des compléments d'examens (échocardiographie, test d'ischémie, échographie vasculaire)

Risque CARDIOVASCULAIRE

À quelle fréquence doit-on réaliser un bilan CV ou une consultation cardiologique ? (AbII)

- Tous les 6 mois : en prévention secondaire (ECG, consultation cardiologique).
- Tous les ans : chez un hypertendu, un diabétique (ECG, consultation cardiologique).
- Tous les 3 ans : en prévention primaire chez un sujet de plus de 50 ans présentant au moins 3 facteurs de risque au-delà du diabète (ECG, consultation cardiologique).

Prévention secondaire à 12 mois PACS

- Sevrage tabagique obtenue à 12 mois moins fréquent chez VIH+ vs VIH- (51% vs 80%, $p=0.002$)
- Bilan lipidique à 12 mois aux objectifs

	VIH+	VIH-	p
Total cholesterol, mg/dL	222 ± 24	173 ± 48	0.046
non-HDLc	153 ± 47	125 ± 44	0.020
Total cholesterol/HDLc	5.3 ± 3.3	3.8 ± 1.3	0.004

Rapport YENI 2010 – Complications associées⁶⁰ au VIH et aux traitements ARV

Le groupe d'experts recommande

- Une synthèse annuelle dans une structure spécialisée pour réaliser un bilan adapté aux différents risques. Cette structure doit permettre le recours à l'ensemble des consultations spécialisées nécessaires
- La recherche systématique d'un dysfonctionnement neuro-cognitif, chez les patients âgés de plus de 50 ans et/ou co-infectés par le VHC, en cas de plaintes mnésiques ou de difficultés d'organisation dans la vie quotidienne
- La prévention et la prise en charge des complications métaboliques, lipidiques ou glucidiques, passant par l'éducation hygiéno-diététique et l'aide au sevrage tabagique, la modification du traitement antirétroviral et un traitement spécifique hypolipémiant ou agissant sur le métabolisme glucidique si nécessaire

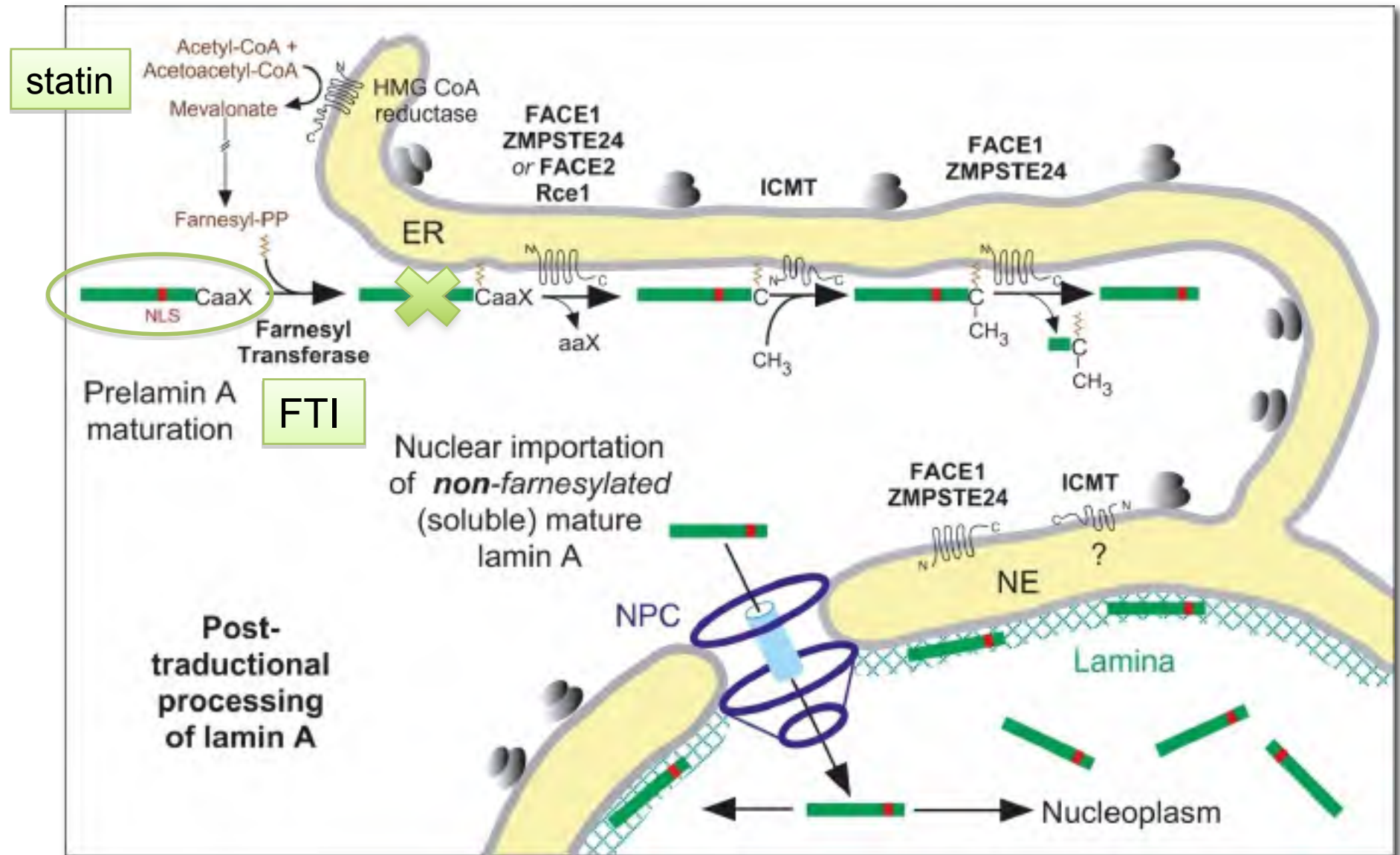
REMERCIEMENTS

**Groupe « Complications associées au VIH et aux
traitements antirétroviraux »**

***Sous la direction du professeur C. KATLAMA, U943 INSERM
et UPMC, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris***

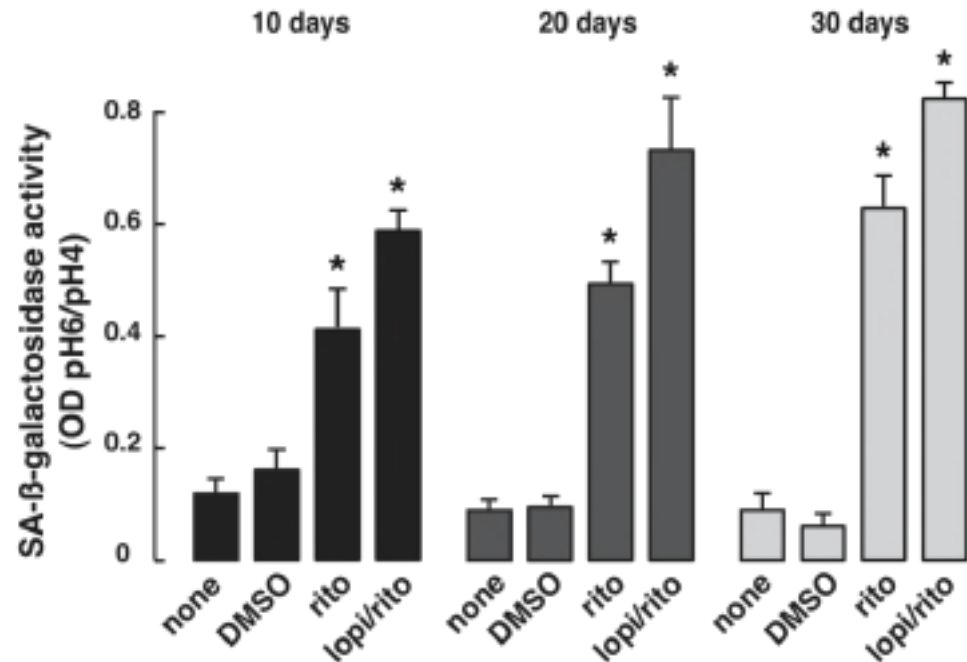
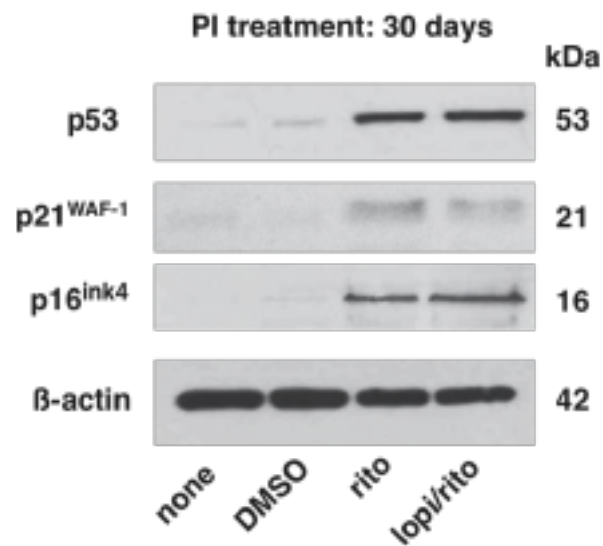
F. BOCCARA, UMRS 938 INSERM et UPMC, CHU Saint-Antoine, Paris
J. CAPEAU, UMRS 938 INSERM et UPMC, CHU Saint-Antoine, Paris
D. COSTAGLIOLA, U943 INSERM et UPMC, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
J. GASNAULT, CHU de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
P. GIRAL, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
C. ISNARD BAGNIS, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
M. KORZEC, TRT-5, Sida info service, Paris
P. LECLERCQ, CHU de Grenoble
M. L'HÉNAFF, TRT-5, ARCAT, Paris
I. POIZOT-MARTIN, CHU Sainte-Marguerite, Marseille
S. ROZENBERG, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
M.-A. VALANTIN, U943 INSERM et UPMC, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
J.-P. VIARD, CHU Necker-Enfants malades, Paris
C. VIGOUROUX, UMRS 938 INSERM et UPMC, CHU Tenon, Paris

The process of prelamin A maturation into lamin A: effect of statins and farnesyl-transferase inhibitors (FTI)



In vitro

IPs induisent une sénescence des ζ endothéliales

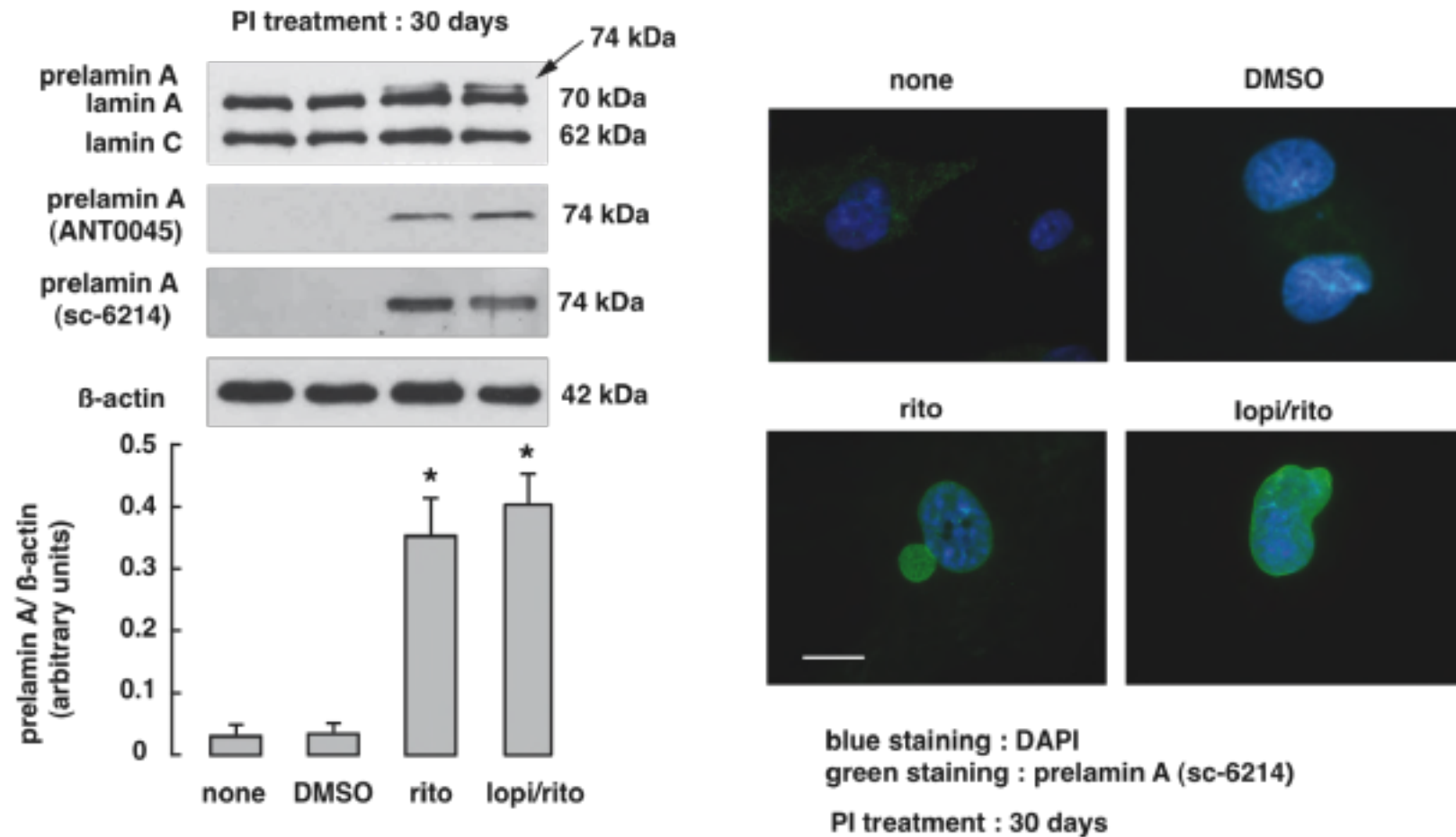


RTV 7.5 μ M, LPV/r: 10/2 μ M

RTV and LPV/r increase the expression of cell-cycle arrest proteins p16, p21 and p53 and of senescence-associated β -galactosidase activity of endothelial cells

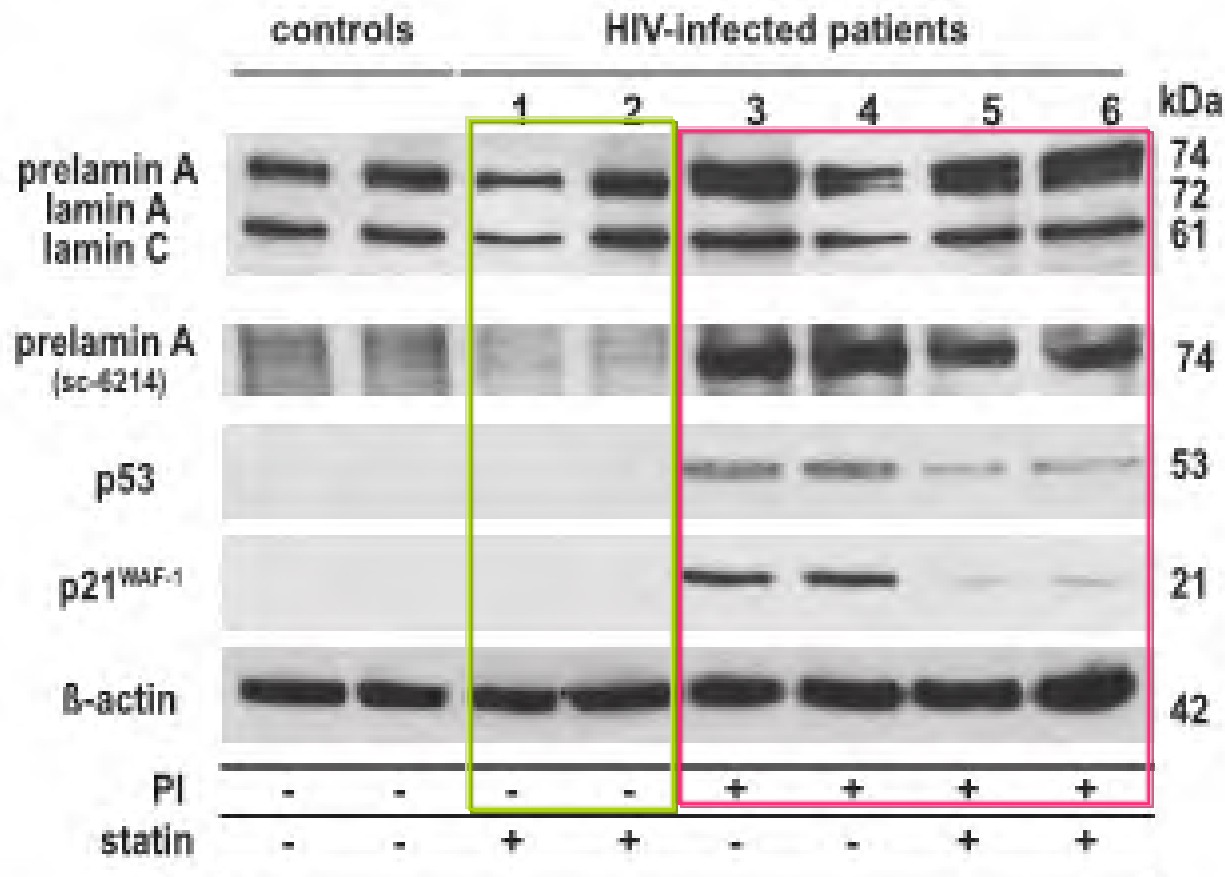
In vitro

L'exposition aux IPs induit une accumulation de prelamine A et des anomalies nucléaires



In vivo

Chez les sujets VIH+ sous IPs accumulation de prélamine A et marqueurs de sénescence

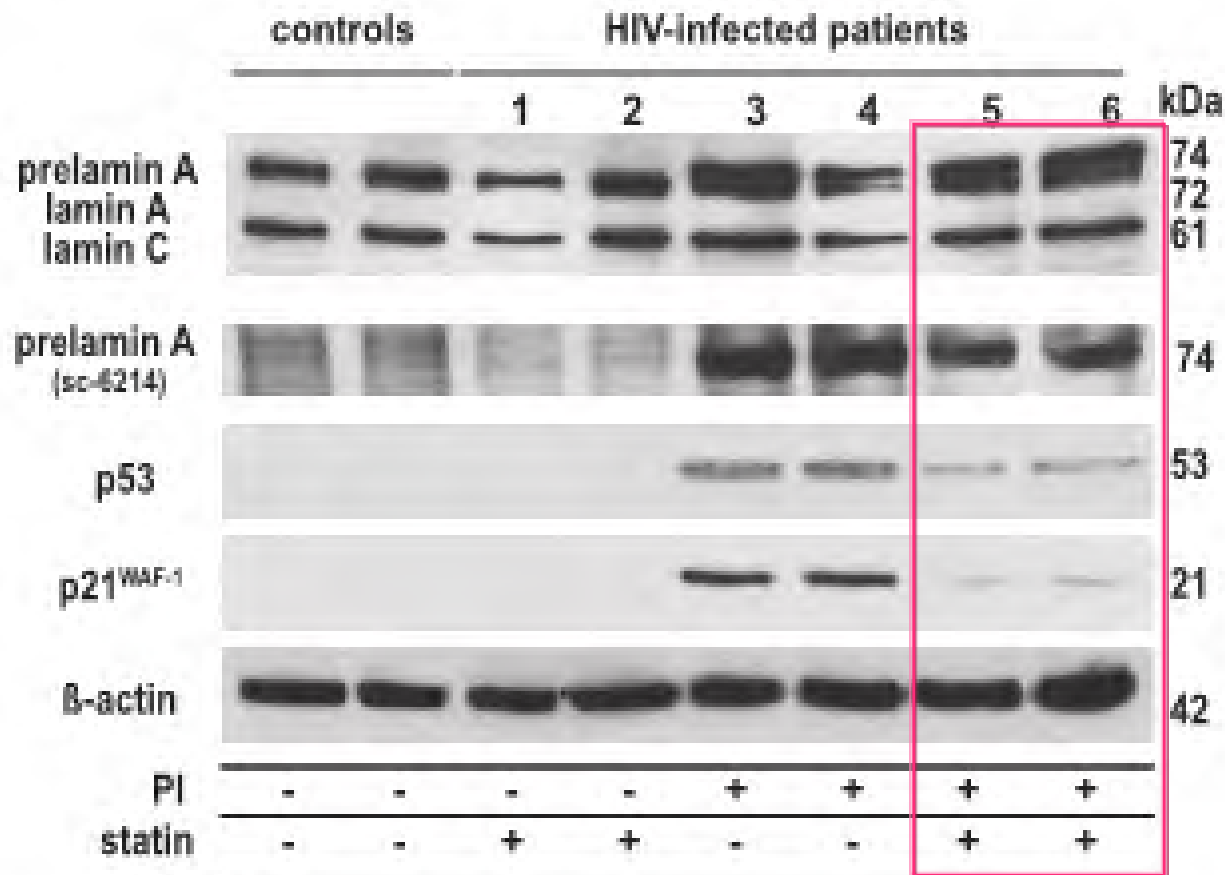


HIV+ patients under
NRTI without PI

HIV+ patients
under PI/r

In vivo

Diminution de la prélamine A et marqueurs de sénescence sous statine



HIV+ patients
under PI/
sous statine