

REMERCIEMENTS

Sur le plan personnel

A Adeline, ma femme, pour son soutien et son amour jour après jour.

A mes parents, ma sœur et toute ma famille pour m'avoir toujours encouragé et soutenu dans cette voie qui est la mienne.

A ma belle-famille, pour leurs attentions et leur soutien depuis maintenant quelques années.

A mes amis avec qui je partage tant et qui, pour une bonne partie, m'ont accompagné durant ces années de médecine.

A mes relecteurs officiels « non médicaux » (Hélène, Corinne, Claude, Patrick et Patricia), pour leur patience et leur aide orthographique et grammaticale lors des relectures.

Sur le plan professionnel

Au Docteur Valérie Garrat, ma directrice de thèse, pour sa disponibilité, ses conseils, sa bonne humeur et sa patience face à mes très nombreux mails.

Au Dr Isabelle Delacroix, pour m'avoir permis de réaliser ce travail, pour la confiance qu'elle m'accorde et pour l'aide qu'elle m'a fourni.

Au Docteur Elsa Barros et au Docteur Elodie Fauveau, pour leurs relectures attentives et aux nombreuses améliorations qui en ont découlé.

Au Professeur Claude Attali, pour son aide à la réalisation de ma fiche de thèse.

Au Docteur Brigitte Elharrar, pour son aide et sa réactivité lors du recueil des données.

Au Docteur Laurent Richier, pour son aide sur la file active.

A Mme Janick Champion et Mme Sandrine Lazar, les deux secrétaires de choc, qui m'ont permis d'avoir accès à de nombreux dossiers.

A tous ceux qui m'ont fait ou qui me font aimer ce métier depuis bientôt 10 ans.

Cui-cui

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	2
SOMMAIRE	3
GLOSSAIRE.....	5
INTRODUCTION.....	7
I. REVUE DE LA LITTERATURE.....	8
A. Epidémiologie des maladies cardiovasculaires et du VIH	8
1. Dans le monde	8
2. En France.....	10
3. Les maladies cardiovasculaires au sein de la population VIH	11
B. Prise en charge des FDRCV	16
1. Facteurs de risques reconnus, prédisposants et discutés.....	16
2. Recommandations pour la population générale.....	19
3. Recommandations françaises chez le patient VIH	21
4. Recommandations européennes chez le patient VIH	24
II. MATERIEL ET METHODE	25
A. Type d'étude	25
B. Modalités d'inclusion	25
C. Description de la file active	26
D. Modalités de recueil des données	27
E. Analyse des données	28
III. RESULTAT	29
A. Résultats généraux	29
B. VIH.....	29
C. FDRCV	31
D. Bilan biologique	33
E. Bilan cardiologique	34

F.	Consultations cardiologiques, diététiques, tabacologiques et impact sur la thérapeutique	37
G.	Suivi et devenir des patients	40
IV.	DISCUSSION	42
A.	Analyse des résultats	42
1.	VIH	42
2.	FDRCV	42
3.	Bilans biologiques	43
4.	Bilan cardiologique : Presque 50% de bilans pathologiques.....	45
5.	Consultations spécialisées	47
6.	Suivi et devenir des patients	50
B.	Propositions pour l'avenir et place du médecin généraliste	51
C.	Rapport Morlat 2013	54
	CONCLUSION	56
	ANNEXES	58
	Annexe 1. Indications à l'initiation d'un traitement antihypertenseur	58
	Annexe 2 : Arbre décisionnel des recommandations de l'EACS	59
	BIBLIOGRAPHIE	60

GLOSSAIRE

- ARA II = Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II
- APL B = APoLipoprotéine B
- ARV = AntiRétroViraux
- AVC = Accident Vasculaire Cérébral
- CD = Cluster de Différenciation
- CMD = CardioMyopathie Dilatée
- CMH = CardioMyopathie Hypertrophique
- ECG = ElectroCardioGramme
- ETT = Echographie TransThoracique
- FDRCV = Facteurs De Risques CardioVasculaires
- HAART = Highly Active Antiretroviral Therapy
- HAS = Haute Autorité de Santé
- HIVAN = Human Immunodeficiency Virus Associated Nephropathy
- HTA = HyperTension Artérielle
- HTAP = HyperTension Artérielle Pulmonaire
- HVG = Hypertrophie Ventriculaire Gauche
- HDL = High Density Lipoprotein
- IC = Intervalle de Confiance
- IEC = Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion de l'angiotensine
- IDM = Infarctus Du Myocarde
- INTI = Inhibiteur Nucléotidique de la Transcriptase Inverse
- INNTI = Inhibiteur Non Nucléotidique de la Transcriptase Inverse
- INSEE = Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
- InVS = Institut de Veille Sanitaire
- IP = Inhibiteur de la Protéase

LDL = Low Density Lipoprotein

OMS = Organisation Mondiale de la Santé

ONU = Organisation des Nations Unies

PAS = Pression Artérielle Systolique

PAD = Pression Artérielle Diastolique

OR = Odds Ratio

RR = Risque Relatif

SIDA = Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquis

TSA = Troncs Supra-Aortiques

VIH = Virus Immunodéficiency Humain

INTRODUCTION

Le VIH est une infection extrêmement prévalente à l'échelle mondiale. Avec plus de 34 millions de personnes infectées dans le monde, il représente un réel enjeu de santé publique (43). Dans les pays industrialisés, comme la France, les progrès réalisés en matière de traitements ARV ont permis d'augmenter l'espérance de vie des patients traités (58). On a pu observer, ces dernières années, une nette diminution du nombre de décès dus au SIDA. A contrario, de nouvelles causes de décès sont apparues dans cette population, en particulier les maladies cardiovasculaires (31).

Les maladies cardiovasculaires représentent, selon l'INSEE, la 2^{ème} cause de mortalité en France (25). Elles sont, depuis plusieurs années, une priorité en matière de santé publique. Leur prise en charge passe, entre autre, par la prévention, au premier plan de laquelle on trouve le traitement des FDRCV.

Les patients infectés par le VIH ont un risque accru pour les maladies cardiovasculaires, qui représentent la 4^{ème} cause de décès dans cette population (31, 38). Ce risque est expliqué, d'une part, par une plus grande fréquence des FDRCV dans cette population, d'autre part, par les effets propres de l'infection par le VIH et enfin par les effets secondaires de leurs traitements.

Au vu de ces informations, est apparue la question du dépistage des maladies cardiovasculaires silencieuses chez les patients VIH à haut risque cardio-vasculaire. Notre hypothèse est qu'un nombre élevé de ces patients présente des atteintes cardiovasculaires silencieuses traitables. Le dépistage de ces complications par le médecin traitant pourrait permettre d'identifier les patients à risque afin d'effectuer les bilans complémentaires et les modifications thérapeutiques nécessaires.

Nous avons réalisé un bilan complet avec une consultation spécialisée de cardiologie et des examens cardiovasculaires chez les patients VIH, suivis au Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, présentant un risque cardiovasculaire.

Nous avons également observé si l'ECG, outil disponible en consultation de soins primaires, était un bon outil diagnostique. Enfin, nous avons suivi ces patients pendant 2 ans, afin de voir leur devenir et l'incidence des complications cardiovasculaires.

I. REVUE DE LA LITTÉRATURE

A. Epidémiologie des maladies cardiovasculaires et du VIH

1. Dans le monde

- **Maladies cardiovasculaires dans le monde**

Les maladies cardiovasculaires représentent la 1^{ère} cause de mortalité au monde. L'OMS estime que 30 % des décès, à l'échelle mondiale, seraient dus à une maladie cardiovasculaire. Sur les 15 prochaines années, les maladies cardiovasculaires devraient rester la principale cause de décès mondiale. En 2008, les maladies coronariennes représentaient 7.3 millions de décès, les AVC 6.2 millions (44).

Les maladies cardiovasculaires sont constituées principalement des accidents coronariens et cérébro-vasculaires, des artériopathies périphériques, des maladies thromboemboliques veineuses, de l'insuffisance cardiaque et des cardiopathies rhumatismales ou congénitales (44).

Parmi les décès recensés, plus de 80 % se passent dans un pays aux revenus faibles ou moyens. Cela s'explique par un effort moindre de prévention et un accès aux soins plus difficile que dans les pays riches (44).

Ces maladies représentent, dans les pays à moyens ou faibles revenus, un obstacle de développement, du fait du décès prématuré d'un grand nombre de personnes dans leur période d'activité. Ces morts prématurées entraînent une diminution du PIB de l'ordre de 1 à 5 % (44).

L'OMS possède un programme de prise en charge (45) et de suivi des maladies cardiovasculaires à l'échelle mondiale afin de faire diminuer leur incidence. Celui-ci est composé de plusieurs points:

- Réduire les principaux facteurs de risque avec leurs déterminants sociaux et économiques par des programmes à base communautaire pour une prévention intégrée des maladies cardiovasculaires.

- Établir des normes pour les soins et une prise en charge des maladies cardiovasculaires d'un bon rapport coût/efficacité.
- Agir au niveau mondial pour renforcer la capacité des pays à satisfaire les besoins en soins de santé pour les maladies cardiovasculaires.
- Développer des méthodes de surveillance faisables pour évaluer la situation et les tendances des principales maladies cardiovasculaires et des facteurs de risque, et pour suivre les initiatives de prévention et de lutte.
- Établir des réseaux et partenariats efficaces inter-pays, inter-régionaux et mondiaux pour une action mondiale concertée.

- **L'épidémie du VIH**

Au niveau mondial, la prévalence du VIH, en 2011, était de 34 millions d'individus, avec une incidence de 2.5 millions de nouveaux cas par an (97 % dans les pays à faibles ou moyens revenus). L'Afrique subsaharienne, avec ses 23.5 millions de patients infectés, reste la principale zone d'endémie mondiale (46).

La mortalité liée au SIDA, dans les pays à faibles ou moyens revenus, a diminué depuis 2005, en particulier grâce à l'augmentation du nombre d'établissements fournissant un traitement antirétroviral (7 700 en 2005, 22 400 en 2010) et donc du nombre de patients traités (6 650 000 en 2010, soit 47 % de la couverture des besoins, contre 400 000 en 2003) (47). En 2011, 1.7 millions de personnes sont décédés du SIDA, contre 2.2 en 2004 (46).

Cependant, ces progrès ont une répartition hétérogène. En effet, si l'incidence du VIH en Afrique sub-saharienne a diminué, avec une amélioration de la couverture antirétrovirale (41%), ce progrès est contre balancé par une augmentation massive du nombre de décès liés au SIDA en Europe de l'Est et en Asie (1100 % d'augmentation, soit 89 500 personnes en 2010, contre 7 800 en 2001) (47).

L'assemblée générale de l'ONU a avancé, en juin 2011, son intention d'intensifier ses efforts pour éliminer le VIH avec, en particulier (3):

- Diminution, d'ici 2015, de 50 % du taux de transmission par voie sexuelle ou par voie injectable chez les usagers de drogue
- Diminution de la transmission mère-enfant et du nombre de décès maternels liés au SIDA

- Assurer un traitement antirétroviral pour 15 millions de personnes, d'ici 2015
- Réduire de 50 % le taux de décès liés à la tuberculose chez les patients VIH

2. En France

- **Maladies cardiovasculaires en France**

En France, en 2009, 144 343 personnes sont décédées de maladies cardiovasculaires, soit 27 % des décès. Parmi ces décès, on retrouve 31 986 maladies cérébro-vasculaires et 36 539 cardiopathies ischémiques. L'ensemble représente la 2^{ème} cause de mortalité, après les cancers (30 % des décès), en France (28).

Bien que l'incidence des maladies cardiovasculaires soit en diminution en France, du fait d'une meilleure prise en charge, leurs impacts en termes de santé publique restent élevés. Pour exemple, en 2001, la pathologie coronarienne était responsable à elle seule de 2% des hospitalisations (20).

Autre illustration : la prise en charge d'un patient ayant subi un AVC est estimée entre 30 983 à 34 638 € selon le type d'hospitalisation initiale (modèle sur 5 ans). Sachant qu'on évalue à 120 000 nouveaux cas par an, cela représente une dépense de 3,7 à 4,2 milliards d'euros annuelle (20).

La mortalité liée aux maladies cardiovasculaires en France augmente avec l'âge et le sexe masculin. On observe également un gradient Nord-Sud dont on ignore si l'origine est génétique ou environnementale (20).

Par rapport au reste de l'Europe, la France est un des pays dont la prévalence des maladies cardiovasculaires est la plus faible (20).

- **L'épidémie du VIH**

Une étude réalisée par l'InVS (30), en partenariat avec le centre national de référence du VIH, a cherché à caractériser les types, groupes et sous types de VIH des patients nouvellement infectés entre 2003 et 2010.

Durant cette période, 55 158 patients ont été dépistés positifs pour le VIH. L'immense majorité était contaminée par le VIH-1 (98 %). 17 852 contaminations étaient secondaires à

un rapport homosexuel, 29 923 à un rapport hétérosexuel. Sur la part des rapports hétérosexuels, 66 % des infections étaient observées chez des patients d'Afrique subsaharienne. Les femmes étaient majoritaires (53.5 % en moyenne), en particulier chez les patients subsahariens (61.5 % en moyenne).

Le stade clinique, au moment du dépistage, était le plus souvent asymptomatique (53 à 69 %). Parmi les patients VIH-1, le sous type B était prédominant à 59 %, avec des patients souvent plus âgés, plus volontiers des hommes, homosexuels, nés en France.

En 2013, le rapport Morlat (8) reprenait les données épidémiologiques de 2011 qui annonçaient 7 000 à 8 000 nouvelles contaminations par an. Parmi eux, 29% étaient diagnostiqués au stade SIDA ou avec des $CD4 < 200/mm^3$. 53 % des patients diagnostiqués avaient des $CD4 < 350/mm^3$. Les patients VIH vivaient plus souvent dans des conditions de vie plus précaires, avec un taux d'emploi significativement plus faible. Il est estimé, à l'heure actuelle qu'environ 28 000 personnes seraient infectées en France sans connaître leur statut.

Le nombre de patients pris en charge a augmenté de 11 % en 2011 par rapport à 2008 (soit 113 600 patients en ALD pour le VIH) dont 60 % recevaient des ARV et 52 % avaient une charge virale contrôlée.

Un vieillissement de la population a été observé avec 35 % de patients de plus de 50 ans contre 25% en 2008. Les plus de 60 ans représentaient 8 % chez des hommes et 13 % des femmes.

Les chiffres de 2011, publiés par l'InVS (30), retrouvaient 10 517 nouvelles sérologies positives au VIH, soit 161 sérologies par million d'habitants. Une grande disparité régionale a été retrouvée. En effet, la Guyane présente 8 fois plus de sérologies positives que la moyenne nationale, la Guadeloupe 5 fois plus, l'Ile de France 3 fois plus, la Martinique 1.7 fois plus et Mayotte 1.4 fois plus. Les autres régions ont un taux inférieur à la moyenne. Paris compte 8 fois plus de sérologies positives que la moyenne, soit un taux proche de la Guyane.

3. Les maladies cardiovasculaires au sein de la population VIH

Dans la population VIH, la mortalité cardiovasculaire représente la 3^{ème} ou 4^{ème} cause de décès selon si on additionne les morts subites ou non (24). Une étude française réalisée en 2000 (38), recensait les causes de mortalité des patients VIH-1 cette année-là. La mortalité par

maladies cardiovasculaires représentait 7 % de l'ensemble des décès (derrière le SIDA, les cancers non classant SIDA et les hépatites) et 15 % des décès des patients avec une réponse virologique ($CD4 > 200/mm^3$ et charge virale < 500 copies/ml), derrière les cancers non classant SIDA et au même titre que les pathologies classant SIDA.

Une nouvelle étude fut réalisée en 2005 (29) pour observer l'évolution des causes de décès dans cette population. La mortalité cardiovasculaire représentait toujours la 4^{ème} cause de décès mais son pourcentage avait augmenté à 9 % de l'ensemble des décès. Les trois premières causes de décès restaient inchangées, avec une diminution de la mortalité liée au SIDA (47 % en 2000 contre 39 % en 2005) et une augmentation des décès par cancers non classant SIDA et des hépatites (respectivement 11 % et 9 % en 2000 contre 15 % et 12 % en 2005).

Le risque d'IDM est plus élevé chez les patients VIH, que dans la population générale (32). Dans la cohorte Aquitaine ANRS CO3 (8), les causes de morbidité vasculaire comprenaient des cardiomyopathies ischémiques dans 32% des cas, 27% d'embolie pulmonaire et d'HTAP, 21% d'AVC (ischémique ou hémorragique) et 20% d'autres causes (insuffisance cardiaque, mort subite, péricardite, myocardite, artériopathie).

- **FDRCV plus fréquents : Impact du terrain et de la iatrogénie**

Cette mortalité cardiovasculaire s'explique de plusieurs façons. Les patients VIH ont une fréquence plus élevée de certains FDRCV. Statistiquement, la population VIH a un plus grand pourcentage de fumeurs (50%) et de consommateurs de cocaïne, dont la consommation augmente le risque d'IDM (58).

Le diabète est plus fréquent chez le patient VIH. Il est expliqué, d'une part, par un syndrome d'insulino-résistance, ou la lipodystrophie et la toxicité de certains ARV sur les adipocytes jouent un rôle physiopathologique important (58).

Différentes études concordent sur ce dernier point. Awotedu et al (4) ont montré que les patients sous trithérapie étaient plus à risque de diabète de type II. L'équipe de Walli et al (53) ont retrouvé, chez les patients sous IP, un taux plus bas d'insuline avec une insulino-résistance plus élevée.

L'étude de Ryan (47) a retrouvé des troubles glycémiques fréquents chez les patients sous ARV, incluant les IP, les INNTI et les INTI, ces molécules ayant un impact sur

l'insulino-résistance. Elle a également estimé que 80 % des patients sous IP développent une insulino-résistance, contre 2 % chez les patients sans traitement.

Les dyslipidémies sont également plus fréquentes chez le patient VIH (39, 56). La physiopathologie est mal connue. Il existe probablement une relation entre dyslipidémie, infection au VIH et syndrome lipodystrophique (58).

Sur le plan iatrogénique, les ARV ont rapidement été soupçonnés de provoquer des lipodystrophies. Les facteurs prédictifs de lipodystrophie ont été recherchés par Martinez et al (37), chez des patients VIH, après instauration d'une HAART. La conclusion a été que ces facteurs de risques sont multifactoriels et imbriqués, ne permettant pas d'attribuer la survenue des lipodystrophies à l'exposition prolongée d'un antirétroviral particulier.

L'équipe de Health et al (23) a retrouvé, lors d'une étude prospective de cohorte, que la survenue de lipodystrophies et de dyslipidémies était associée à la prise d'IP (OR = 2.06; 95 % IC: 1.03–4.12 et OR = 2.36; 95 % IC: 1.17–4.74, respectivement).

De même, une étude menée par Périard et al (49), a cherché à décrire le type de dyslipidémie rencontrée chez les patients recevant un IP (ritonavir, indinavir, ou nelfinavir) en association ou non au saquinavir. Une augmentation du cholestérol total a été retrouvée dans tous les groupes, mais plus prononcée dans le groupe ritonavir ($p < 0.001$). De même, une élévation des triglycérides a été retrouvée dans le groupe ritonavir seulement. Le taux de HDL n'était pas modifié. L'association au saquinavir ne changeait pas les niveaux lipidiques.

Plus tard, l'équipe de Crane et al (12), a recherché l'impact des INTI sur les niveaux de lipides. Dans leur étude, les patients sous tenofovir, associé à l'emtricitabine ou la lamivudine, avaient des niveaux plus faibles de cholestérol total, de LDL, de HDL et de triglycérides comparés aux autres INTI. Les niveaux de LDL étaient plus élevés chez les patients recevant la didanosine ou la lamivudine. De même, les niveaux de triglycérides étaient plus hauts chez les patients sous stavudine ou lamivudine. Les auteurs concluaient néanmoins que des études supplémentaires étaient nécessaires pour apprécier le risque de maladies cardiovasculaires.

L'étude D:A:D, publiée en 2010, a cherché à identifier l'implication de chaque antirétroviral, pour le risque de survenue d'IDM (33, 56). L'étude, de grande ampleur, a inclus 178 835 personnes-année d'exposition. 580 patients ont développé un IDM. Une association entre l'exposition récente avec l'abacavir ou la didanosine et le risque d'IDM a été

retrouvée (cependant, des études récentes, réalisées en 2010 (11) et 2012 (14), ne retrouvèrent pas de lien entre abacavir et risque d'IDM). De même, l'exposition cumulative à l'indinavir ou au lopinavir-ritonavir, était associée à un risque d'IDM (RR 1.12 et 1.13 par an respectivement). Ce risque diminuait légèrement après normalisation du bilan lipidique (RR 1.08 et 1.09) mais n'était pas amélioré par la correction des autres paramètres biologiques. Par ailleurs, aucune relation entre risque d'IDM et exposition au tenofovir, zalcitabine, zidovudine, stavudine, ou lamivudine n'a été démontrée.

Sur le plan thromboembolique, Pan et al (48), avaient comparé à des sujets témoins VIH -, les facteurs hémostatiques chez les patients VIH sans traitement antirétroviral et ceux sous INNTI, INTI et IP. Les patients sous IP avaient des niveaux de fibrinogène, facteur VII, facteur Von Willebrand et prothrombine plus élevés que les témoins. Les autres patients (sans traitement et sous INTI ou INNTI) présentaient seulement une augmentation de la prothrombine et du facteur VII.

Les activateurs tissulaires du plasminogène (tPA) et les inhibiteurs-1 des activateurs du plasminogène (PAI-1) sont également plus élevés chez le patient VIH (57). Cependant, après instauration d'un traitement à base d'IP, les niveaux de tPA diminuent de 25 %, quand ceux des PAI-1, ne changent pas. Cela évoque, cette fois ci, une amélioration, par les HAART de la thromolyse.

- **Implication du VIH en tant que tel : Dysfonction endothéliale et troubles de la coagulation**

De nombreuses études ont recherché les atteintes de l'infection par le VIH sur les vaisseaux. Il a été démontré que l'endothélium était l'objet de nombreux remaniements au cours de l'infection par le VIH, avec surexpression de certaines molécules (41).

Zietz et al (59), ont démontré, en post mortem, la présence de changements majeurs de l'endothélium aortique chez des patients atteints du VIH. Ces modifications incluaient une architecture irrégulière de l'endothélium, avec des cellules de formes et tailles anormales, certaines étant pycnotiques (altération du noyau de cellules lors de la condensation de la chromatine) et des zones dénuées d'endothélium. Ces mêmes travaux ont également découvert une augmentation de l'adhésion des cellules de la lignée monocyte/macrophage, exprimant fortement VCAM-1 et E-selectine (74% des cellules chez le VIH), molécules normalement peu exprimées. Une forte coloration au HLA-DR a été retrouvée sur les zones

de forte d'adhésion. Ces résultats ont suggéré que l'endothélium des patients VIH souffrait de nombreuses altérations répétées avec, dans le même temps, une activation et une régénération intensive, le tout pouvant altérer sévèrement ses fonctions.

Les interactions entre monocytes/macrophages et endothélium ont été étudiées par Dhawan et al (13). Les résultats ont démontré une hyper-expression, chez le patient VIH, de molécules d'adhésion des monocytes/macrophages (LFA-1 et ses sous unités $\alpha 1$ (CD11a) et $\beta 2$ (CD18), et LFA-3 (CD58)). Il en résultait une augmentation de l'adhérence aux cellules endothéliales au niveau des capillaires, augmentant sa perméabilité.

Dans l'étude de Melendez et al (40), les niveaux plasmatiques de VCAM-1 et ICAM-1 étaient également élevés chez le VIH, comparés aux témoins. Une relation significative a également été démontrée, entre charge virale élevée, lymphocytes T CD4 bas et la présence de TNF- α , marqueur de l'inflammation. Wolf et al (54), ont démontré que les niveaux de VCAM-1 diminuaient après instauration du traitement antirétroviral par INNTI ou IP.

Une autre étude, par Coll et al, a démontré que le niveau de Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) était plus élevé chez les patients VIH, en particulier chez ceux avec une lipodystrophie et/ou une augmentation de l'épaisseur intima-média (témoin d'athérosclérose) (9). Par la suite, une étude mesurant la progression de l'athérosclérose, durant 2 ans, via la mesure de l'épaisseur intima-média, a essayé de rechercher les facteurs associés à une progression de l'athérosclérose (10). Les résultats retrouvèrent comme facteurs prédisposant : un taux bas de lymphocytes T CD4, un taux élevé de lipides plasmatiques et la présence de variantes génétiques de deux cofacteurs de molécules chimio-attractives, le stromal derived factor-1 (SDF-1) and le CX3CR1, indépendamment de la présence d'une thérapie par HAART.

Enfin, il a été démontré que le VIH, via sa protéine d'enveloppe gp120, augmentait l'expression d'ICAM-1 sur les cellules endothéliales. De même, la protéine Tat, augmentait l'expression de VCAM-1 sur ces mêmes cellules (25, 42).

Sur le plan thromboembolique, des études ont retrouvé une augmentation de l'hypercoagulation chez les patients VIH (39). Shen et al, retrouvèrent une augmentation des troubles de la coagulation chez les patients VIH avec, en particulier, la présence d'anticorps antiphospholipides et anticardiolipides, une diminution de l'activité de la protéine S et une augmentation de l'activité plaquettaire (53).

Une étude par Lijfering et al (34), a inclus 109 patients infectés par le VIH et les a testé à 2 reprises à 3 mois d'intervalle, pour rechercher des troubles de la coagulation. 16% des patients développèrent une thrombose (10 % veineuse, 6 % artérielle). 9 % des patients présentaient un déficit en protéine C, 41 % avaient un facteur VIII élevé, 22 % un fibrinogène élevé et 60 % avaient un déficit en protéine S.

L'étude de Wolf (54), citée ci-dessus, avait également retrouvé un niveau de facteur Von-Willebrand et de D-dimères plus élevés chez le patient VIH. Ces taux diminuaient avec l'introduction d'une thérapie par HAART.

B. Prise en charge des FDRCV

1. Facteurs de risques reconnus, prédisposants et discutés

Les FDRCV (Tableau 1) sont, dans les recommandations européennes (5) et américaines (18), séparées en plusieurs « catégories » selon leur degré d'imputabilité dans l'incidence des maladies cardiovasculaires.

Tableau 1. Liste des FDRCV reconnus, prédisposants et discutés (5, 6, 18, 56)

FDRCV reconnus	FDRCV prédisposants	Nouveaux FDRCV dont l'imputabilité est discutée
<ul style="list-style-type: none"> • Modifiables <ul style="list-style-type: none"> - Tabagisme - Diabète de type II - HTA - Dyslipidémie • Non modifiables <ul style="list-style-type: none"> - Age - Sexe masculin 	<ul style="list-style-type: none"> • Obésité androïde • Sédentarité • Origine géographique • Antécédents familiaux cardiovasculaires 	<ul style="list-style-type: none"> • Facteur thrombotique (fibrinogène, facteur VII, polymorphisme du récepteur du GpIIbIIIa) • Marqueurs d'inflammation (CRP, TNFα, IL-6) • Infection (Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, Cytomégalovirus) • Hyperhomocystéinémie

• Tabagisme

En 2010, en France, on recensait 27.3 % de fumeurs quotidiens dans la tranche d'âge 15 à 85 ans (26). Le tabac tue 50% de ses consommateurs, dont un quart ont entre 35 et 69 ans. En France, 60 000 décès sont attribués au tabac par an. 18 % des hommes fumeurs et 23

% des femmes fumeuses meurent de maladies cardiovasculaires (27). L'arrêt du tabac est corrélé à une augmentation de l'espérance de vie, d'autant plus élevée que l'arrêt est ancien (15).

- **Diabète de type II**

Le diagnostic de diabète de type II est primordial en cas de suspicion clinique et/ou en cas d'autres FDRCV. Il peut être établi de trois façons différentes (21) :

- Une glycémie supérieure à 1,26 g/l (7,0 mmol/l) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises ;
- Ou la présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associée à une glycémie (sur plasma veineux) supérieure ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/l) ;
- Ou une glycémie (sur plasma veineux) supérieure ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/l) 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose (critères proposés par l'OMS)

Le diabète du type II représente environ 3.8 % de la population générale en France. La mortalité cardiovasculaire représente 50 % des décès des diabétiques.

Le nombre total des diabétiques traités était, en France et en 2002, de 1 877 000. La prévalence augmente nettement avec l'âge et 64% des diabétiques traités ont plus de 60 ans. L'incidence du diabète de type II est d'autant plus élevée dans les pays à forts revenus du fait de l'alimentation plus riche (17).

- **HTA**

L'HTA est définie par une pression artérielle systolique ≥ 140 mmHg et/ou diastolique ≥ 90 mmHg. Le risque cardiovasculaire à 10 ans est stratifié en 5 classes (normal, peu/modérément/fortement et très fortement majoré), selon les chiffres tensionnels, la présence d'autres FDRCV, l'atteinte d'organes cibles et l'existence de maladies cardiovasculaires antérieures (36).

L'HTA augmente de 5 à 15 fois le risque de décès selon le nombre de FDRCV associé. Plus la tension est basse et bien contrôlée, plus le risque à 10 ans diminue (20). Toutefois, de nombreuses études montrent qu'il y aurait peut-être une diminution du bénéfice

à réduire les chiffres tensionnels au-delà d'une certaine valeur, le tout se caractérisant par une courbe en J.

Le nombre total d'hypertendus traités était, en France et en 2002, de 8 036 000. Comme pour le diabète, la prévalence augmente nettement avec l'âge et 70 % des hypertendus ont plus de 60 ans (17).

- **Dyslipidémie**

Les dyslipidémies touchaient 6 074 000 personnes en 2002, également plus dans les populations plus âgées (17). Les études ont montré qu'une concentration élevée de cholestérol total et/ou surtout de LDL-cholestérol, augmente considérablement le risque coronarien. Un taux bas de HDL-cholestérol (< 0.35 g/L) multiplie par 4 le risque vasculaire, alors qu'un taux élevé (> 0.55 g/L) le divise par 2. Les études suggèrent que l'hypertriglycéridémie serait un facteur de risque indépendant. La relation de causalité est, jusqu'à présent, moins franche que pour le LDL cholestérol (1).

En absence de FDRCV associé ni antécédent de maladies cardiovasculaires, un bilan lipidique est considéré normal si le LDL-cholestérol est $< 1,60$ g/l, les triglycérides $< 1,50$ g/l et le HDL-cholestérol $> 0,40$ g/l. En présence de FDRCV associés ou d'antécédent de maladies cardiovasculaires, les objectifs de LDL changent (voir partie I.B.2).

- **Age et hérédité**

Il est reconnu, dans les différentes recommandations de prise en charge des FDRCV, que l'âge, le sexe masculin et l'hérédité cardiovasculaire sont des facteurs favorisant la survenue de maladies cardiovasculaires. En effet, le risque de maladies cardiovasculaires est plus élevé chez l'homme que chez la femme. (20)

De même, il est admis qu'après 45 ans chez l'homme, et après 55 ans ou en cas de ménopause chez la femme, le risque de maladies cardiovasculaires augmente. Enfin, un antécédent de maladie cardiovasculaire familiale, au premier degré, avant 55 ans chez l'homme ou 65 ans chez la femme, est associé à un risque plus élevé de maladies cardiovasculaires (20).

2. Recommandations pour la population générale

- **Tabagisme**

L'HAS a publié en 2006 des recommandations sur le sevrage tabagique (22). Les thérapeutiques médicamenteuses recommandées sont les substituts nicotiques, quelle que soit leur forme galénique (à adapter au score de Fagerström) et le bupropion LP, dont l'utilisation est néanmoins limitée en raison des effets indésirables.

Sur le plan non médicamenteux, les thérapies comportementales et cognitives, ainsi que l'approche psychologique privilégiant le conseil individuel des différents professionnels de santé, sont recommandées.

- **Diabète de type II**

Le diabète de type II doit être initialement traité par des mesures hygiéno-diététiques. L'objectif pour la plupart des patients est une HbA1c inférieure à 7 % (21). Cependant, l'objectif peut être inférieur à 6.5 % (21) en cas de :

- Diabète nouvellement diagnostiqué
- ET chez des patients sans antécédent de maladie cardiovasculaire
- ET dont l'espérance de vie est supérieure à 15 ans

A contrario, on tolère une HbA1c jusqu'à 8 % (21) chez les patients :

- Avec des comorbidités graves avérées
- OU avec une espérance de vie inférieure à 5 ans,
- OU avec des complications macro vasculaires évoluées
- OU avec une durée d'évolution du diabète supérieure à 10 ans et pour lesquels la cible de 7 % est difficile à atteindre du fait des hypoglycémies liées à l'augmentation des thérapeutiques.

Sur le plan tensionnel, la tension du patient diabétique doit être $\leq 140/85$ mmHg, en tenant compte du risque d'hypotension orthostatique chez le sujet âgé ou avec une neuropathie cardiaque autonome. L'objectif peut être diminué jusqu'à une PAS de 130 mmHg si le patient le tolère bien. Un inhibiteur du système rénine angiotensine aldostérone est recommandé (IEC ou ARAII), d'autant plus si le patient présente une protéinurie ou une microalbuminurie (36).

Sur le plan lipidique, l'objectif de LDL-cholestérol chez les diabétiques à haut risque (atteinte rénale, ou au moins deux des facteurs de risque suivants : âge élevé, antécédents familiaux de maladie coronaire précoce, tabagisme, HTA, HDL-cholestérol $< 0,40$ g/l, micro albuminurie (> 30 mg/24 h)) l'objectif de LDL doit être < 1 g/L (1, 19).

Dans les autres cas, l'objectif de LDL est $< 1,9$ g/L si diabète seul et évoluant depuis moins de 5ans, $< 1,6$ g/L si 1 FDRCV associé, $< 1,3$ g/L si 2 FDRCV associés et diabète évoluant depuis moins de 10 ans (1, 19).

Actuellement, aucun traitement antidiabétique n'a montré un impact en termes de mortalité cardiovasculaire. De même, l'objectif glycémique auquel on peut observer un bénéfice cardiovasculaire chez le patient diabétique de type II, n'est pas clairement établi. Ce d'autant plus qu'aucune étude n'a été réalisé dans ce but, jusqu'à présent (51).

- **HTA**

Dans la population générale, l'objectif tensionnel est $< 140/90$ mmHg, voire plus bas, en cas de bonne tolérance. Une PAD < 90 mmHg est généralement recommandée. Les objectifs du patient diabétique ont été vus plus précédemment. Chez le sujet âgé, avec une PAS ≥ 160 mmHg, l'objectif tensionnel doit être entre 140 et 150 mmHg, voir plus en cas de mauvaise tolérance et/ou de terrain fragile (36). Les indications à traiter un patient hypertendu sont résumées dans l'annexe 1.

- **Dyslipidémie**

L'Afssaps (actuellement ANSM) a publié en Mars 2005 des recommandations sur la prise en charge du patient atteint de dyslipidémie (1). Des mesures hygiéno-diététiques doivent être instaurées chez les patients à risque et/ou avec un LDL $> 1,6$ g/L.

L'objectif de LDL est décroissant selon le nombre de FDRCV associés, débutant à 2.2g/L pour 0 FDRCV associé. A chaque nouveau FDRCV, l'objectif diminue de 0.3g/L jusqu'à 3 FDRCV et plus (1.3g/L). Pour les patients à haut risque cardiovasculaire (antécédents de maladie cardiovasculaire avérée, diabète de type 2 à haut risque, risque de survenue d'un événement coronarien dans les 10 ans $\geq 20\%$) l'objectif est inférieur à 1.0 g/L.

3. Recommandations françaises chez le patient VIH

Avant de détailler les différentes recommandations chez le patient VIH, il est important de signaler que, l'inclusion ayant eu lieu de 2008 à 2010, et l'analyse des données en 2012, les recommandations françaises en cours étaient celles du rapport Yeni, détaillé point par point ci-dessous (58). Nous discuterons des nouvelles recommandations parues en 2013 et de leur apport vis à vis des résultats de l'étude dans la partie IV.C.

L'essentiel de la prise en charge du patient VIH, sur le plan cardiovasculaire, en prévention primaire, est avant tout de dépister les sujets à haut risque et de leur proposer une prise en charge thérapeutique dont l'efficacité a été démontrée dans la population générale.

Un bilan cardiovasculaire (ECG), avec consultation cardiologique doit être réalisé tous les 6 mois en prévention secondaire, tous les ans pour un patient hypertendu et/ou diabétique et 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.

Sur le plan thérapeutique, il existe un lien entre exposition à certains ARV et risque d'IDM. Ce lien est démontré pour le lopinavir/r, discuté pour l'abacavir, comme nous l'avons vu ci-dessus, et inexistant pour le ténofovir, la névirapine ou l'efavirenz. Des données manquent pour l'atazanavir/r et le darunavir. Actuellement, les recommandations françaises (8) ne préconise pas le choix d'un ARV par rapport à un autre, en première intention, chez des patients à haute risque cardiovasculaire.

- **Tabagisme et règles hygiéno-diététiques**

La première des mesures à prendre est le sevrage tabagique total et définitif, et de l'ensemble des toxiques en règle générale (cocaïne, cannabis...). En effet, le tabac est le FDRCV le plus prévalent chez le VIH, par rapport à la population générale. Une prise en charge pluridisciplinaire doit être privilégiée avec, si possible, recours à une équipe spécialisée. Les mesures habituelles doivent être appliquées (substituts nicotiques, psychothérapie de soutien...).

Des mesures hygiéno-diététiques, avec consultation spécialisée de diététique, doivent être prodiguées. L'exercice physique régulier et soutenu (similaire à celui recommandé dans la population générale) est fortement recommandé.

- **Diabète de type II et troubles glucidiques**

La prise en charge des troubles glucidiques et du diabète de type II est stratifiée selon l'importance de la glycémie chez le patient VIH. Deux cas de figures peuvent se présenter.

Tout d'abord, le cas où le patient n'a pas de diabète à proprement parler. Le traitement est indiqué en cas d'état « pré-diabétique » ou intolérance glucidique (glycémie entre 5.6 et 7 mmol/L) et/ou en cas de syndrome métabolique (Tableau 2) dont les critères sont définis dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2. Définition du syndrome métabolique

Syndrome métabolique = 3 critères sur 5 minimum	
Obésité abdominale (tour de taille) OU lipodystrophie clinique	≥ 102 cm chez l'homme ≥ 88 cm chez la femme
Pression artérielle	PAS ≥ 130 mmHg et/ou PAD ≥ 85 mmHg
Triglycérides	≥ 1,5 g/L
HDL cholestérol	< 0.4 g/L chez l'homme < 0.5 g/L chez la femme
Glycémie	≥ 1 g/L ou 5.6 mmol/L

La prise en charge dans cette situation est tout d'abord le dépistage et la prise en charge des FRDCV associés. Les règles hygiéno-diététiques doivent être appliquées (enquête alimentaire, activité physique...), complétées, si besoin, de consultations diététiques.

Le traitement antirétroviral peut également être changé, de façon à privilégier des molécules entraînant moins d'athérosclérose. Enfin, une surveillance tous les 6 mois de la glycémie à jeun doit être réalisée.

L'autre cas de figure est le diabète confirmé. Les mesures thérapeutiques des états pré-diabétiques et du syndrome métabolique doivent être appliquées. En plus de celles-ci, un traitement par antidiabétique oral doit être instauré. La mise en place de celui-ci, et l'escalade thérapeutique pour maintenir une HbA1c < 6.5%, doivent être réalisées par un diabétologue.

Compte tenu de la prédominance de l'insulino-résistance chez le VIH, le traitement à utiliser en première intention est la metformine. La pioglitazone était anciennement recommandée chez les patients avec une lipoatrophie sévère. Ce traitement a été suspendu de son utilisation en France en juillet 2011 du fait d'une balance bénéfice risque défavorable notamment liée à l'augmentation du risque de cancer de la vessie qui lui était imputé (2).

Enfin, la glycémie à jeun et l'HbA1c doivent être réalisées tous les 6 mois. La recherche de complications micro-vasculaires du diabétique (rétinopathie, néphropathie, neuropathie...) font également partie de la surveillance. Elles seront dépistées à la même fréquence que chez le diabétique non VIH.

- **HTA**

La prise en charge de l'HTA chez le patient VIH ne diffère pas de celle de la population générale. Lors du bilan initial du patient hypertendu VIH, la recherche d'une atteinte d'organe cible est une priorité. En particulier, doivent être recherchés : une hypertrophie ventriculaire gauche à l'ECG ou l'échographie cardiaque, une insuffisance rénale, une protéinurie, une augmentation de l'épaisseur intima-média carotidienne, l'index de pression systolique et la rigidité aortique (35).

Les patients présentant des symptômes cardiovasculaires et/ou une anomalie à l'ECG doivent être adressés au cardiologue. Il en est de même pour les patients à haut risque cardiovasculaire ou les patients de plus de 50 ans souhaitant reprendre une activité physique ou présentant plus de 3 FDRCV.

- **Dyslipidémie**

Comme nous l'avons vu précédemment, les troubles lipidiques sont plus fréquents chez le patient VIH. Leur prise en charge se décompose en 3 étapes :

Le premier temps du traitement est le régime hypolipémiant avec si besoin consultation diététique. L'exercice physique doit être encouragé. Ces mesures peuvent souvent suffire à normaliser le bilan lipidique.

En cas d'échec du régime, la modification du traitement antirétroviral est l'option thérapeutique à privilégier. Plusieurs options thérapeutiques peuvent être envisagées, dans l'ordre : remplacement de l'IP par un autre IP moins délétère sur les lipides (atazanavir,

saquinavir, darunavir), remplacement de l'IP par un INNTI (névirapine, étravirine) ou un inhibiteur de l'intégrase (raltégravir).

Enfin, si toutes ces mesures s'avèrent inefficaces, l'instauration d'un traitement hypolipémiant est de mise. En cas d'hypertriglycéridémie, le choix se portera plutôt vers un fibrate (fénofibrate ou gemfibrosil). En cas d'hypercholestérolémie, le choix se portera vers une statine non métabolisée par CYP450. Les statines actuellement recommandées sont la fluvastatine, la pravastatine et la rosuvastatine. En cas d'hyperlipémie mixte, une association statine plus fibrate ou acide nicotinique pourra être discutée par un spécialiste.

4. Recommandations européennes chez le patient VIH

Les recommandations européennes (16), sur la prévention des maladies cardiovasculaires, diffèrent peu des recommandations françaises. Les quelques détails divergents sont :

Sur le plan de l'hypertension, l'EACS recommande un IEC/ARAII en première intention, sauf en cas de patient de race noire, ou de plus de 55 ans où un inhibiteur calcique est recommandé. En cas d'échec, indication à une bithérapie associant les deux classes, puis trithérapie avec ajout d'un diurétique. Un avis spécialisé est préconisé en cas d'échec de la trithérapie.

Pour la prise en charge du diabète, la metformine est le traitement de première intention, sauf si il s'agit d'un patient avec un poids normal et une glycémie très élevée, ou un sulfamide peut être utilisé. En cas d'échec ($HbA1c > 7\%$), indication à une bithérapie orale. En cas de nouvel échec, un avis spécialisé est recommandé pour instaurer l'insuline.

Enfin, sur le plan lipidique, l'atorvastatine peut être indiquée. L'ezetimibe est également cité. Les règles hygiéno-diététiques et les conseils pour le sevrage tabagique sont les mêmes que celles françaises. L'ensemble des recommandations est résumé dans l'annexe 2.

II. MATERIEL ET METHODE

A. Type d'étude

Notre étude est rétrospective, réalisée chez 65 patients VIH avec des FDRCV et/ou présentant des anomalies cliniques ou électriques évoquant une maladie cardiovasculaire.

Un bilan cardiologique était proposé, à titre systématique, au Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, une fois par an, en l'absence de nouveaux symptômes. L'ensemble du bilan se déroulait en hôpital de jour (HDJ). Les patients devaient recevoir, par la suite, une consultation cardiologique où toutes modifications du traitement cardiologique étaient ainsi validées.

Les patients ont été inclus de 2008 à 2011. Afin de pouvoir étudier le devenir cardiovasculaire des patients, nous n'avons analysé que les patients inclus dans la période 2008 à 2010 inclus. Les patients recevaient une lettre d'information sur le déroulement de la journée. En pratique, le bilan suivant (Tableau 3) était réalisé au cours de cette journée. D'autres examens pouvaient être demandés par le clinicien en cas de point d'appel clinique.

Tableau 3. Bilan réalisé en HDJ

Clinique	Biologique	Imagerie
Enregistrement tensionnelle pendant 30 min (type Dynamap®) ECG Consultation diététique et tabacologique si besoin	Exploration d'une anomalie lipidique (g/L) Glycémie à jeun (mmol/L) HbA1c si diabétique (%) Créatinine avec clairance	Echographie cardiaque transthoracique (ETT) Epreuve d'effort

B. Modalités d'inclusion

Les modalités d'inclusion des patients à l'étude étaient :

- Présenter au moins 1 FDRCV en plus du VIH lui-même
- Et/ou présenter des anomalies de repolarisation à l'ECG
- Et/ou présenter des douleurs thoraciques évocatrices d'angor à l'effort ou bien une dyspnée d'effort

C. Description de la file active

La file active 2012 des 622 patients VIH, suivis au Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, présentait les statistiques suivantes (Tableau 4 et Figures 1 à 4) :

Tableau 4. Age et sexe des patients de la file active

Sexe	Homme : 41.48% Femme : 58.52%
Age	16 – 25 ans : 4.98% 26 – 35 ans : 20.90% 36 – 45 ans : 33.28% 46 – 55 ans : 28.78% (H : 53%, F : 47%) 56 – 65 ans : 8.52% (H : 59%, F : 41%) > 65 ans : 3.54%

Figure 1. Nombre de CD4 par mm³

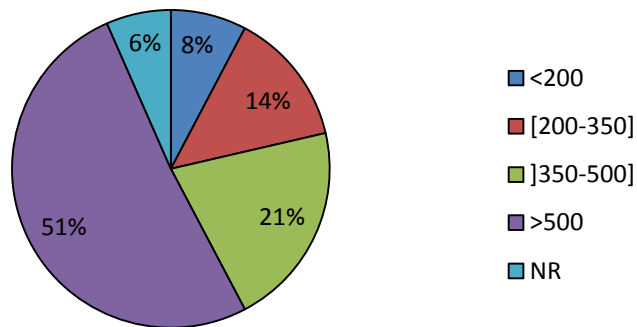


Figure 2. Origine ethnique

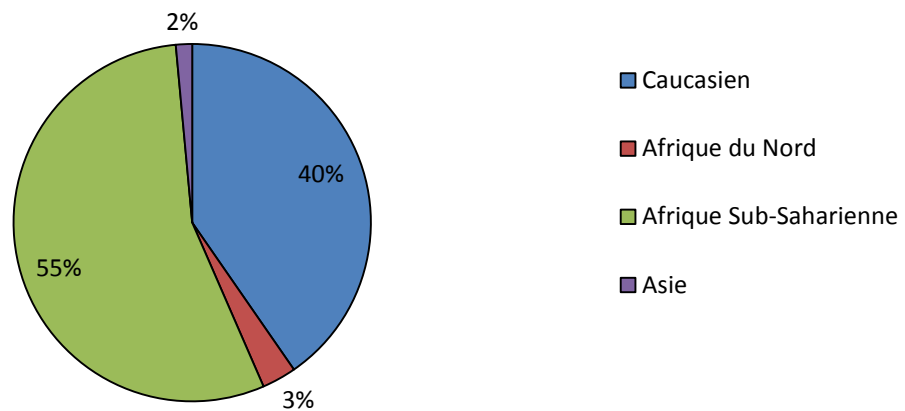


Figure 3. Nombre de patients traités

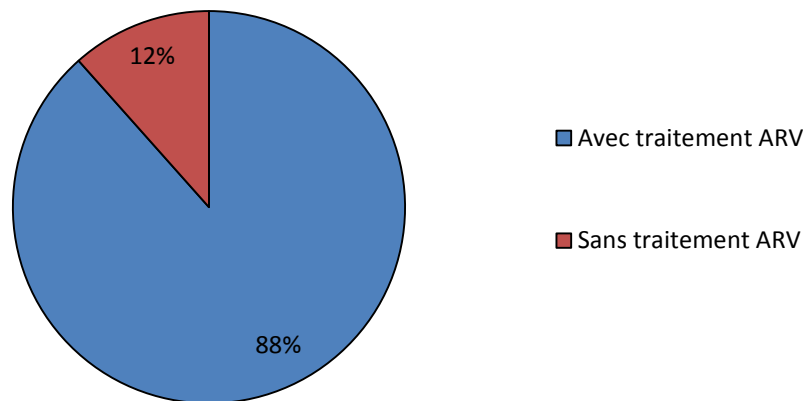
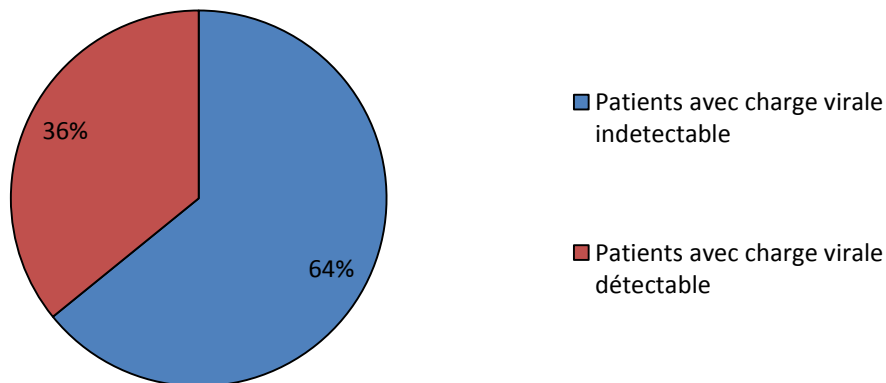


Figure 4. Patients avec charge virale indetectable (< 50 copies)



D. Modalités de recueil des données

Le recueil s'est fait sur dossiers, de façon rétrospective. Il s'est décomposé en trois parties détaillées ci-dessous.

Tout d'abord, la première partie intitulée « Patient » dans laquelle ont été répertoriés le nom, le sexe, l'âge, le poids, la taille, l'IMC et la date du 1^{er} bilan cardiovasculaire. L'origine ethnique était précisée ainsi le statut VIH (années d'infection, charge virale, CD4, stade CDC, traitements actuels et nombres d'années de traitement ARV). Enfin ses FDRCV était relevés.

La deuxième partie comprenait le bilan cardiovasculaire (biologique et examens complémentaires), les différentes consultations (cardiologique, diététique et tabacologique) et

les modifications thérapeutiques qui ont été appliquées par la suite. L'ensemble des données recueillies sont détaillées ci-dessous.

Dans le bilan cardiovasculaire, nous avons décidé de noter, entre autre, dans notre base de données, la fonction rénale des patients. Cette décision a été justifiée, premièrement, par la prévalence 5 à 10 fois plus élevée d'insuffisance rénale aigüe ou chronique, dans la population VIH, par rapport à la population générale (8). Deuxièmement, le VIH en lui-même, certains ARV et les FDRCV retentissent sur la fonction rénale (8).

Enfin, la dernière partie comprenant les détails du suivi du patient depuis son premier bilan cardiovasculaire : Patient vivant ou non, nombre de bilans cardiovasculaires réalisés depuis et évènement cardiovasculaire depuis le premier bilan (si oui, quel type).

E. Analyse des données

Les données citées ci-dessus ont été classées dans une base de données sur le logiciel Excel 2010®. L'analyse des données a été exclusivement descriptive.

III. RESULTAT

A. Résultats généraux

65 dossiers ont été analysés lors de cette étude. La plupart des bilans relevés dataient de 2009 et 2010 (31 et 23 bilans respectivement). La majorité des informations demandées ont pu être retrouvées, les données manquantes sont signalées.

La proportion de femmes dans la cohorte était élevée (48% versus 33% à l'échelle nationale). La population de l'étude était légèrement plus âgée que la moyenne nationale (48.3 versus 43 ans) avec une proportion de plus de 50 ans à 39%.

La population africaine représentait la majorité (43%) de nos patients (Tableau 5).

Tableau 5. Caractéristiques de la population étudiée

Sexe	Femme : 31 (48%) Homme : 35 (52%)
Age lors du dépistage	Moyenne : 48.2 ans (36 – 72)
Poids	Moyenne : 72,3 kg (46 – 118)
Taille	Moyenne : 1.71 m (1.56 – 1.91)
IMC	Moyenne : 24,79 (17,65 – 43.34) < 20 : 5 (8%) 20 – 25 : 36 (55%) 25 – 30 : 16 (24,5%) 30 – 35 : 7 (11%) 35 – 40 : 0 > 40 : 1 (1,5%)
Patient d'origine Africaine/antillaise	28 (43%)

B. VIH

Sur les 65 patients inclus, la durée moyenne d'évolution du VIH était de 13,16 ans (0 – 24 ans). Pour une majorité de patients, l'infection par VIH était bien contrôlée. En effet, près de deux tiers des patients avaient des CD4 > 350 mm³ (Figure 5) et plus de 90% avait une charge virale indétectable (<50 copies/ml) (Figure 6).

Par rapport à la population VIH générale, la population de notre étude était mieux contrôlée, sur le plan virologique. La proportion de patients au stade SIDA était comparable (29% dans les deux cas) à la population VIH générale (Figure 7).

Seuls 4 patients (6%) ne recevaient pas d'ARV (Figure 8). La majorité des patients avaient un IP dans leur traitement (68%). La durée moyenne de traitement était de 9,78 ans (0-17).

Figure 5. Nombre de CD4

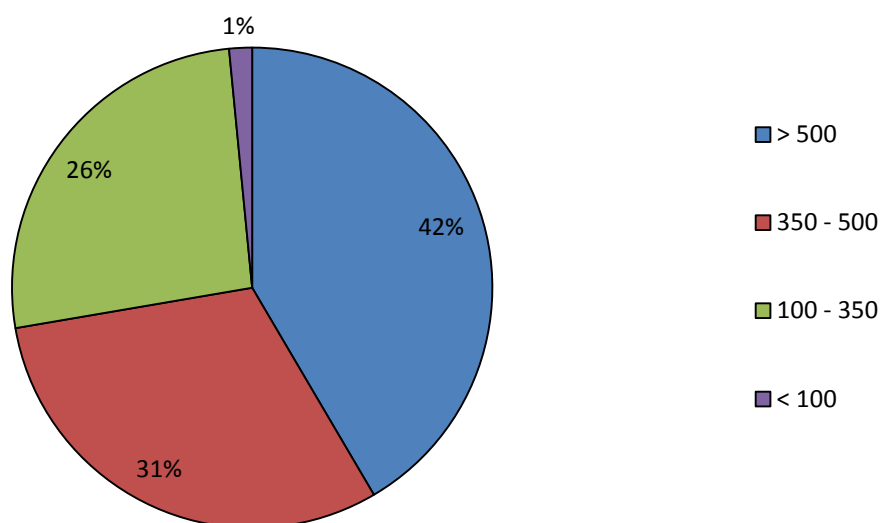


Figure 6. Charge virale

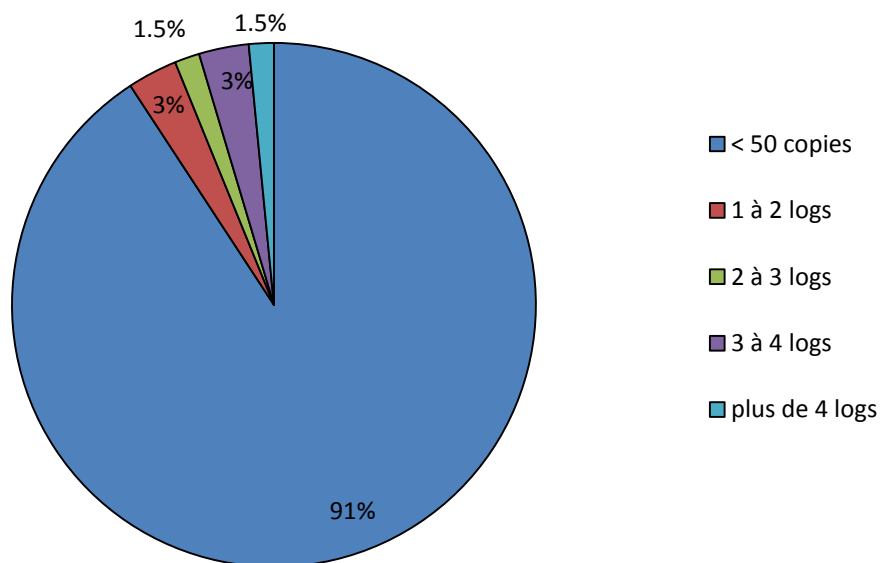
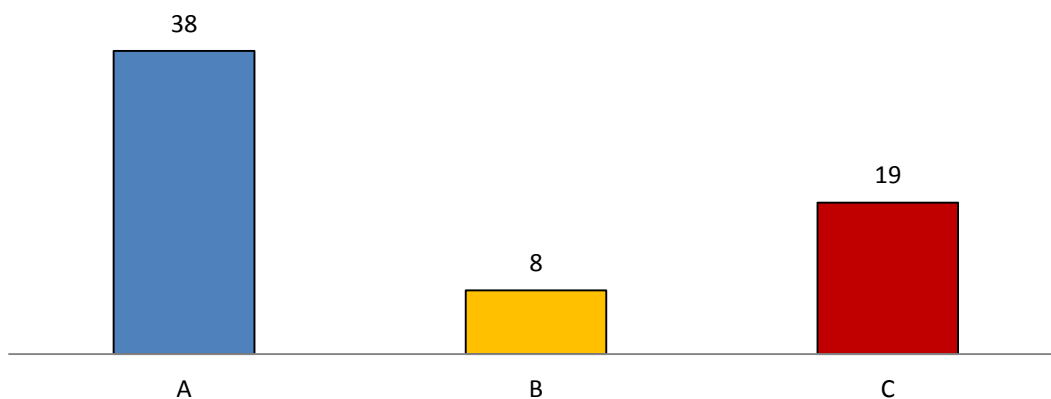
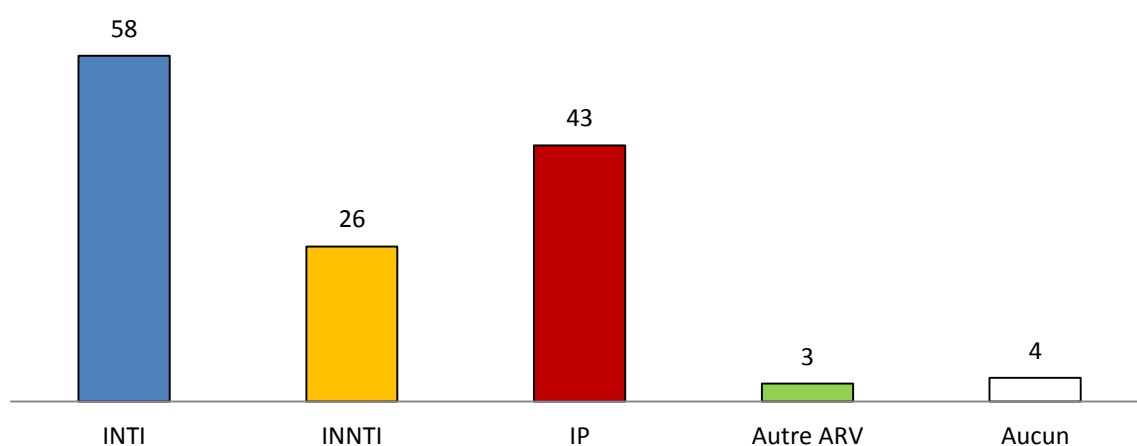


Figure 7. Stade CDC**Figure 8. Traitement antirétroviral en cours**

C. FDRCV

Le nombre de FDRCV moyen par patient, lors de cette étude, était de 2.03 (0 – 4). Un seul patient, sans FRDCV par ailleurs, présentait des douleurs thoraciques atypiques ayant justifié un bilan (Figure 9).

Lors du recueil de données, nous avons constaté qu'un patient n'avait pas de FDRCV en plus du VIH sans douleur ni modification électrique. Nous avons néanmoins décidé de l'inclure.

Parmi les FDRCV modifiables, le plus prévalent était le tabagisme, suivi par l'HTA, les dyslipidémies et le diabète. Seules les anomalies du LDL ont été considérées comme

FDRCV. Le facteur de risque non modifiable le plus prévalent était, de loin, l'âge, devant les antécédents familiaux (Figure 10).

La proportion de patients fumeurs était moins élevée que dans la population VIH générale, mais restait élevée (43% versus 50%). Le pourcentage de patients présentant une HTA et une dyslipidémie était du même ordre de grandeur et représentait respectivement 40 et 34% des patients. La grande majorité des patients hypertendus étaient traités (92%) alors que seulement 64% des patients dyslipidémiques recevaient une statine ou un fibrate.

La proportion de diabétiques dans notre population était relativement faible, bien que plus élevée que dans la population générale (15% versus 3%). 80% des diabétiques inclus étaient traités et bien équilibrés (1 seule valeur d'HbA1c > 7%).

Figure 9. Nombre de FDRCV

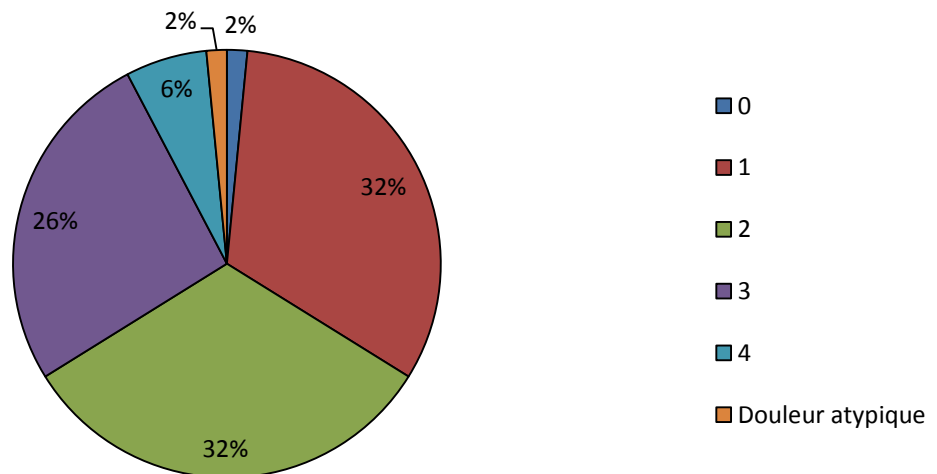
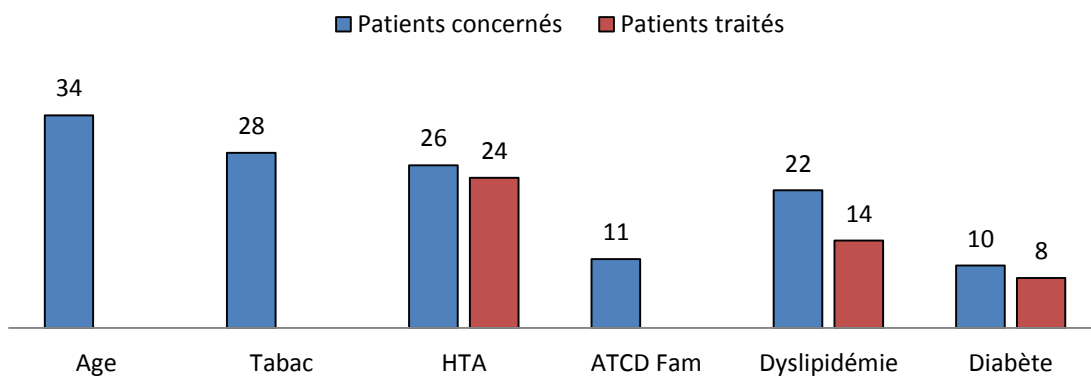


Figure 10. Descriptif des FDRCV



D. Bilan biologique

Le bilan biologique a été effectué chez tous les patients (Tableau 6). Plus de deux tiers des bilans lipidiques étaient anormaux toutes anomalies confondues. Les principaux lipides touchés étaient les triglycérides (Figure 11), impliqués dans deux tiers (67.5%) des anomalies lipidiques. La valeur limite choisie a été de 1.5g/l car elle constitue la valeur normale supérieure selon l’Afssaps (1).

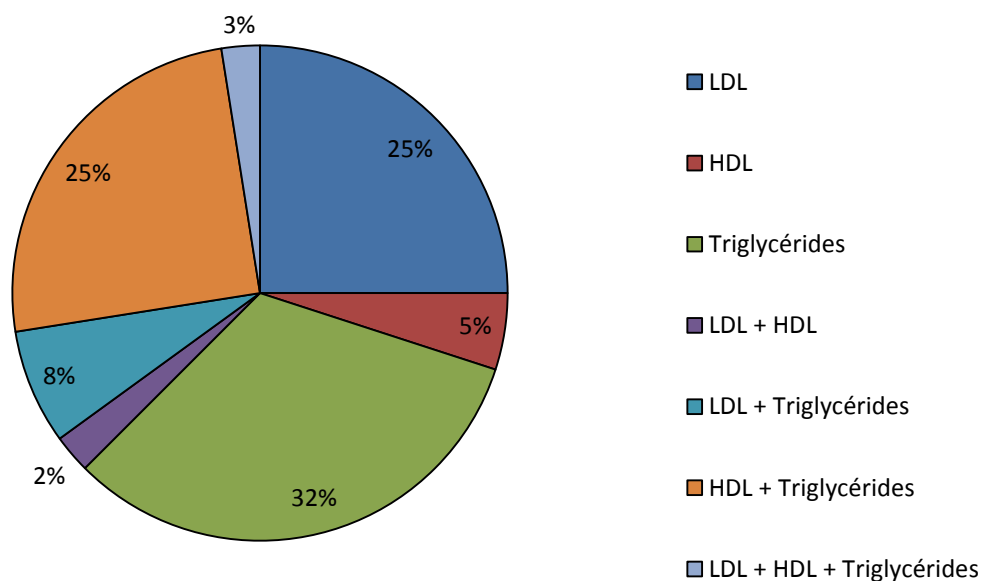
Une anomalie du LDL était impliquée dans 37.5% des bilans anormaux. La valeur cible du LDL a été ajustée en fonction des objectifs individuels, en accord avec les recommandations de l’Afssaps (1). Une diminution du HDL était impliquée dans 35% des bilans.

Sur le plan glucidique, plus de 90% des glycémies étaient normales. L’HbA1c était la seule valeur manquante dans presque la moitié des bilans (46%). Cependant, sur les 30 HbA1c manquantes, seule une était chez un patient diabétique.

La fonction rénale a pu être évaluée chez la totalité des patients. Selon la formule du calcul de clairance utilisée, le pourcentage d’insuffisants rénaux variait sensiblement. Les deux calculs sont renseignés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 6. Bilan biologique

<p>Bilan lipidique</p> <p><u>Anormaux : 40</u> <u>(62%)</u></p>	<p>- Cholestérol total : 2.12g/L (1,09-3,26)</p> <p>- LDL : 1.26g/L (0,54-2,57) dont 5 évalués par le dosage de l’ALP B (8%)</p> <p>- HDL : 0.51g/L (0,21-0,98)</p> <p>- Triglycerides : 1.79g/L (0,36-16,02)</p>
<p>Bilan glucidique</p>	<p>- Glycémie à jeun : 5.61 mmol/L (4-10)</p> <p>6 valeurs > 7mmol/L (9%) dont 3 chez des diabétiques connus</p> <p>- HbA1c : 5.6% (3,9-7,9) dont 1 valeur > 7% (1.5%)</p>
<p>Fonction rénale</p>	<p>- Créatinine : 75,66 mmol/L (40-126)</p> <p>- Clairance selon Cockcroft & Gault</p> <ul style="list-style-type: none"> • 60 (92%) ≥ 60ml/min • 5 (8%) 30-60ml/min <p>- Clairance selon CKD-EPI : 100% ≥ 60ml/min</p>

Figure 11. Types d'anomalies lipidiques

E. Bilan cardiologique

Chez 64 patients sur 65, l'intégralité du bilan cardiologique prévu a pu être effectuée. Chez un patient, l'ECG retrouvait des troubles de la repolarisation. L'ETT, chez ce patient, montrait une dyskinésie apicale avec thrombus intra ventriculaire gauche. Le patient a été transféré enUSIC en urgence pour anticoagulation et coronarographie. Cette dernière montrait une sténose de l'IVA.

La majorité des ECG (92%) étaient normaux (Figure 12). Sur le plan tensionnel, seul 17% des patients étaient hypertendus à l'enregistrement tensionnel (Figure 13).

Sur les 65 ETT réalisées, 35% étaient anormales, soit plus d'une échographie sur 3 (Figure 14). La principale anomalie retrouvée (39%) était l'hypokinésie, parfois associée à une autre anomalie (CMD, HVG, thrombus intra VG).

Les autres anomalies les plus fréquemment retrouvées au bilan étaient, par ordre décroissant, l'HVG (26%), les valvulopathies (17%), les dilatations de l'aorte ascendante (13%), puis la CMH, la CMD et l'épanchement péricardique.

Sur le plan des épreuves d'effort (Figure 15), 14% sont revenues positives électriquement, en sachant que 19% des épreuves d'effort restantes étaient non interprétables électriquement, ou sous maximales.

Figure 12. ECG

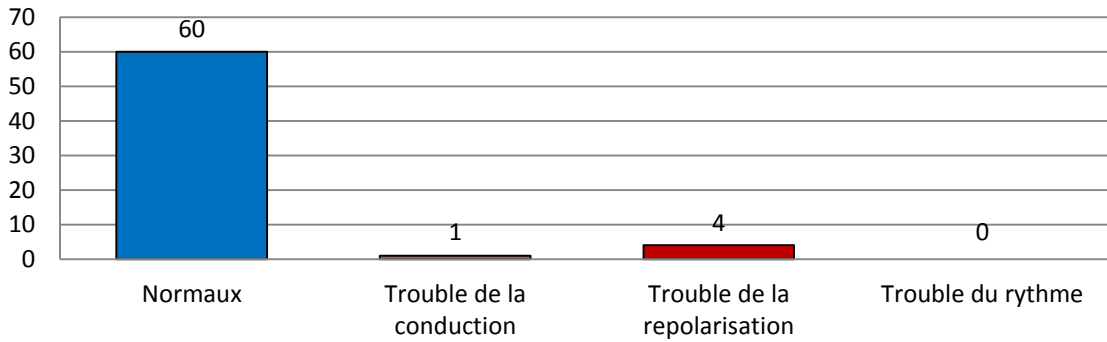


Figure 13. Enregistrement tensionnel sur 30min

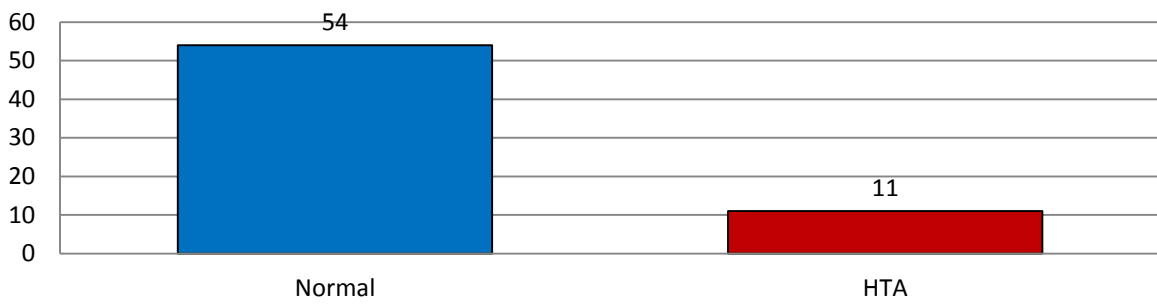


Figure 14. ETT

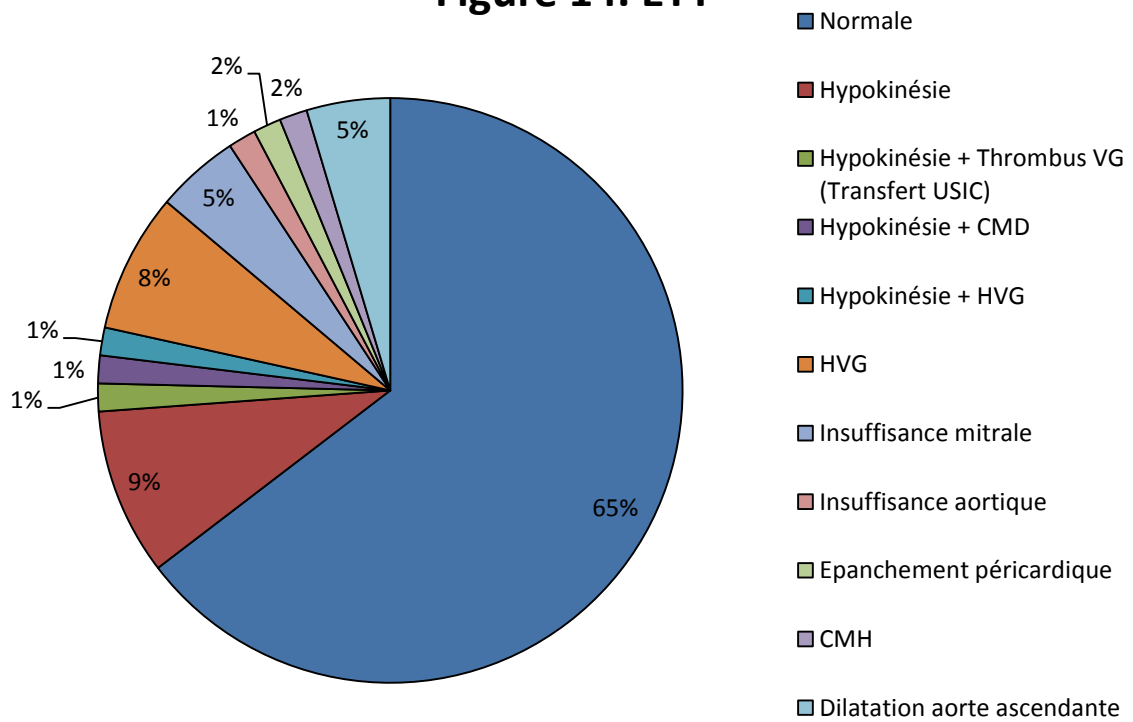
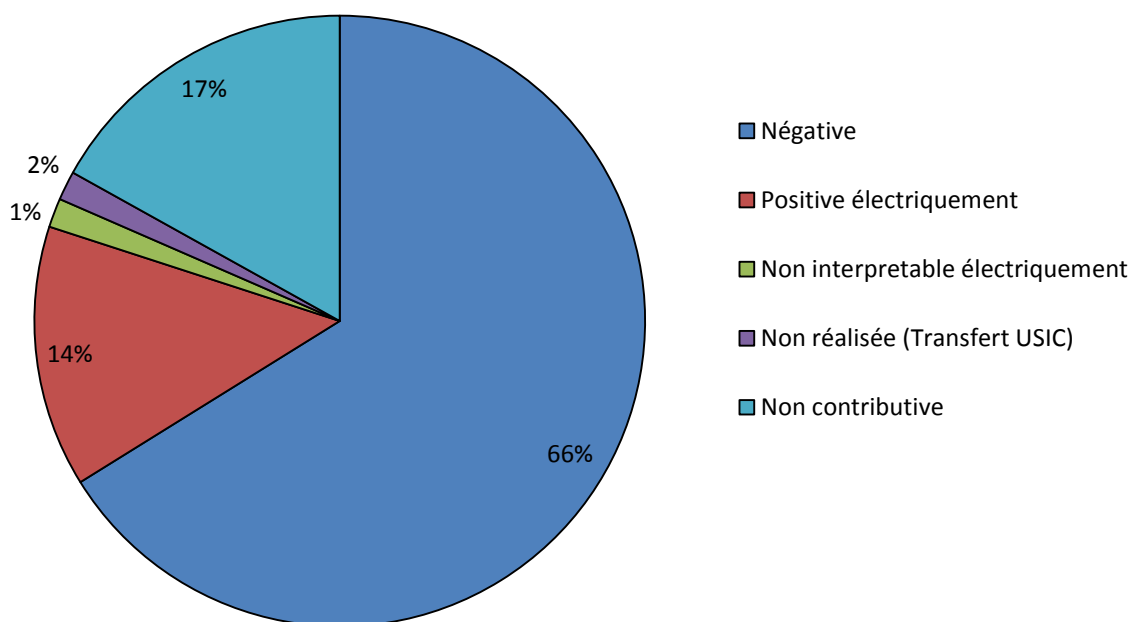
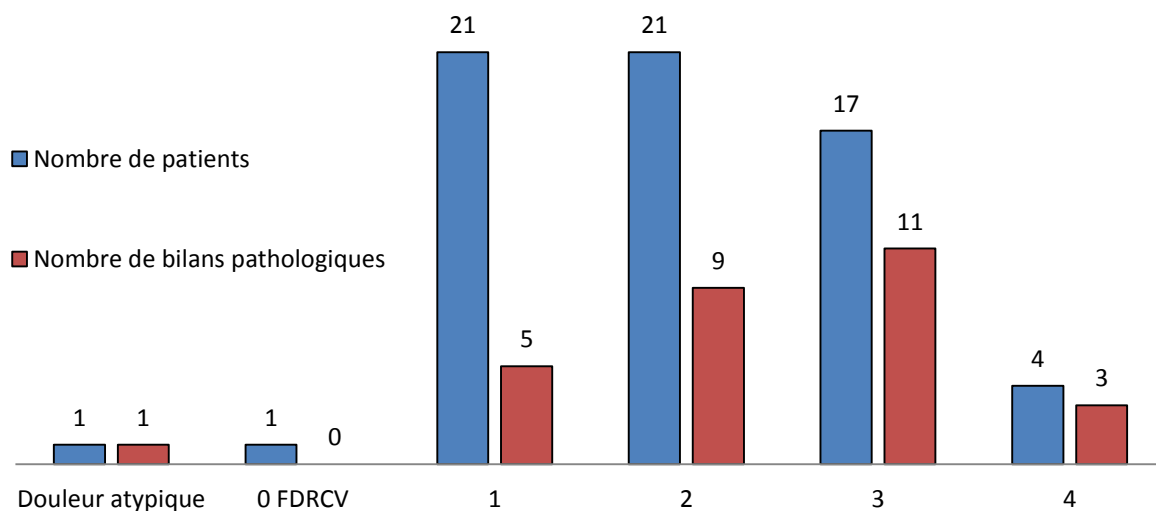
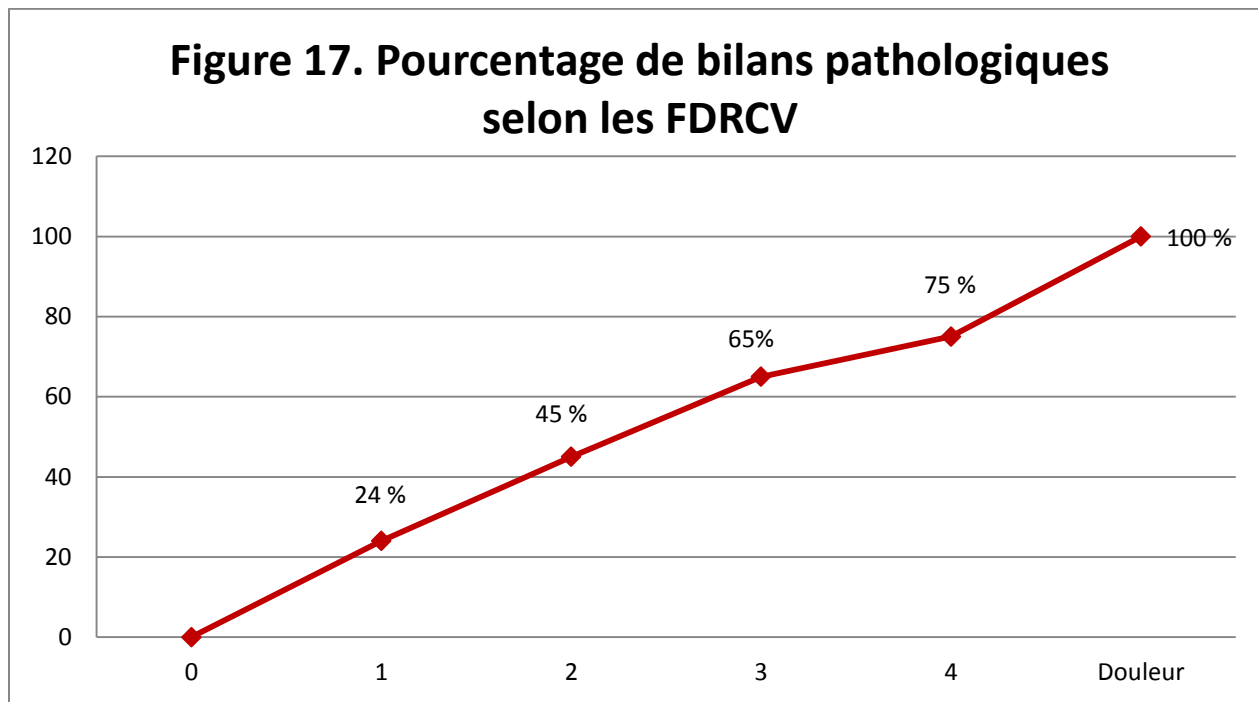


Figure 15. Epreuve d'effort

La figure 16, résume le nombre de patients ayant un bilan cardiaque pathologique en rapport avec leur nombre de FDRCV. La proportion de patients atteints augmentait de façon linéaire comme le montre la courbe de la Figure 17.

Figure 16. Nombre de bilans cardiologiques pathologiques selon le nombre de FDRCV

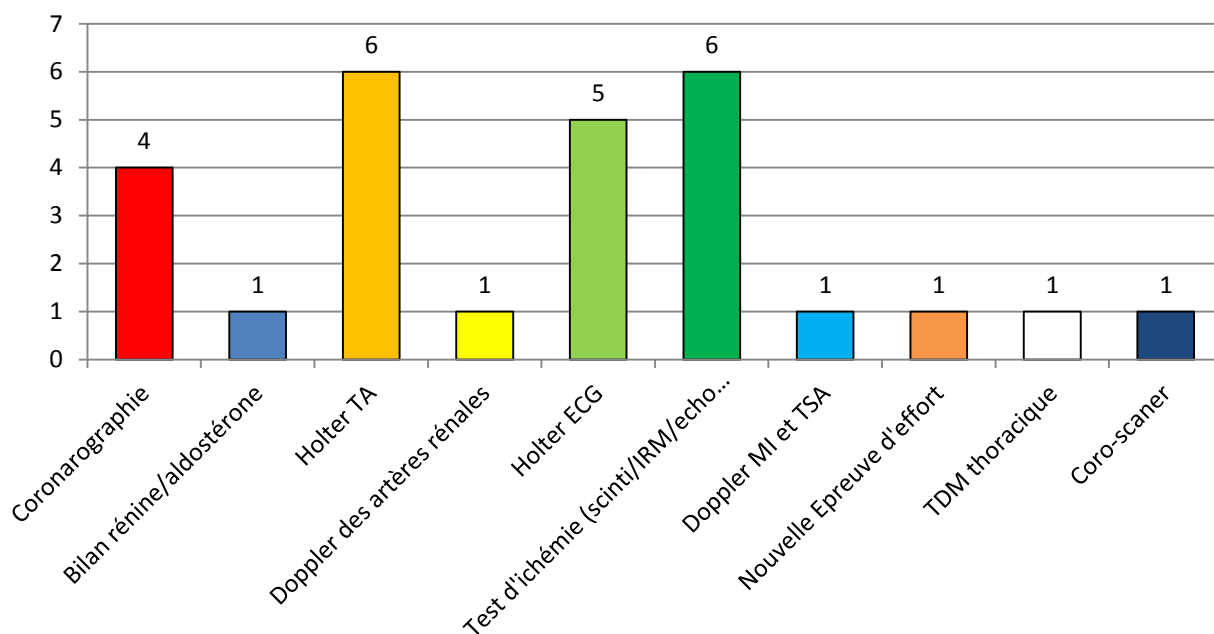


Sur les 65 patients, 5 ont bénéficié d'examens complémentaires supplémentaires (1 holter ECG, 1 holter tensionnel, 3 radios de thorax dont 1 jumelée avec un TDM thoracique).

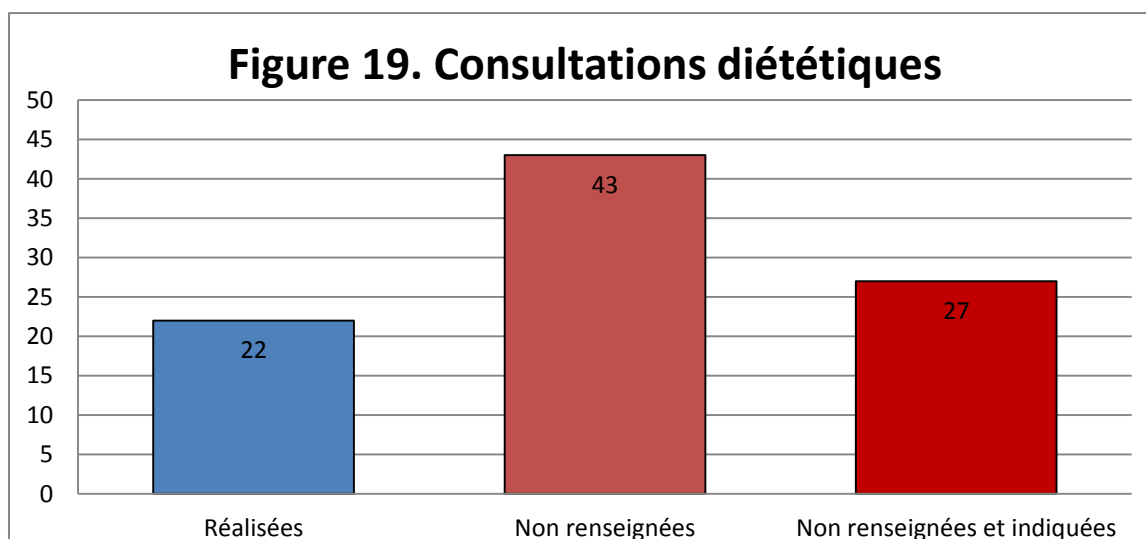
F. Consultations cardiologiques, diététiques, tabacologiques et impact sur la thérapeutique

Sur les 65 patients inclus, 64 ont bénéficié de la consultation cardiologique (le dernier patient ayant été transféré enUSIC). 43 patients n'ont reçu aucune prescription d'examen complémentaire supplémentaire. Les examens prescrits chez les 22 autres patients sont résumés dans la Figure 18. La coronarographie était indiquée chez 4 patients, un test d'ischémie chez 7 patients. Sur les 4 coronarographies prescrites, 1 seul a retrouvé des sténoses coronarienne ayant justifié la pose de stent.

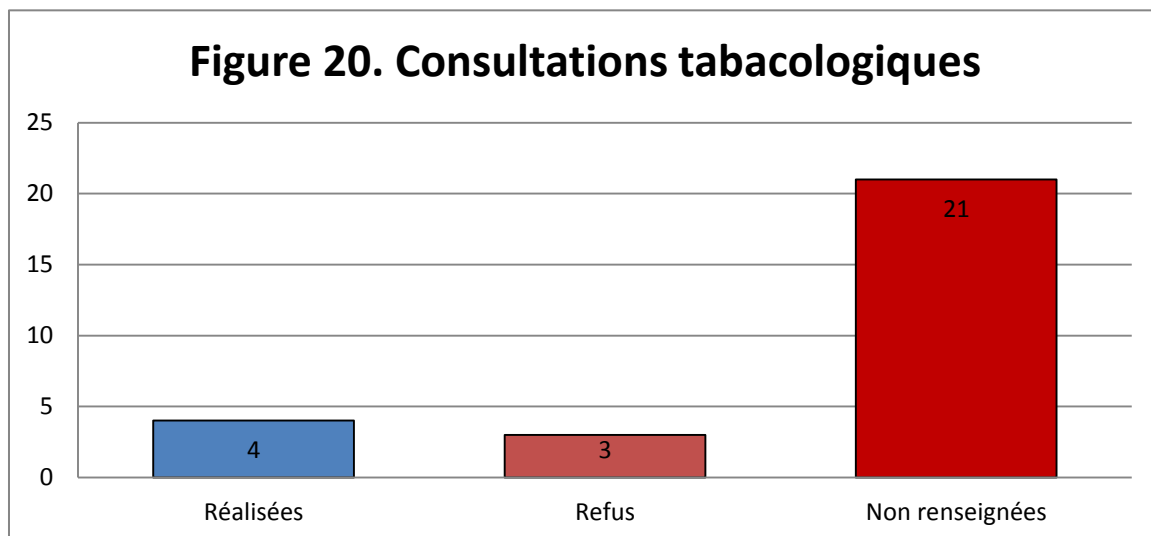
Figure 18. Examens prescrits après consultation cardiologique (n=22)



La consultation diététique devait être systématiquement réalisée. Nous avons retrouvé une trace de consultation chez un tiers des patients. Chez les patients où les données n'ont pas été retrouvées, 50% avaient une indication à bénéficier de la consultation (HTA, diabète, surpoids, dyslipidémie) (Figure 19).



Pour les consultations tabacologiques, le taux de consultations renseignées était seulement de 14%. 11 % des patients ont refusé cette consultation (Figure 20).



A la fin du bilan, un quart des patients nécessitait une adaptation de traitement (Figure 21). Le plus souvent il s'agissait d'un ajout de traitement. Les traitements cardiologiques étaient, à plus de 80%, impliqués dans les modifications (Figure 22).

Figure 21. Modifications thérapeutiques

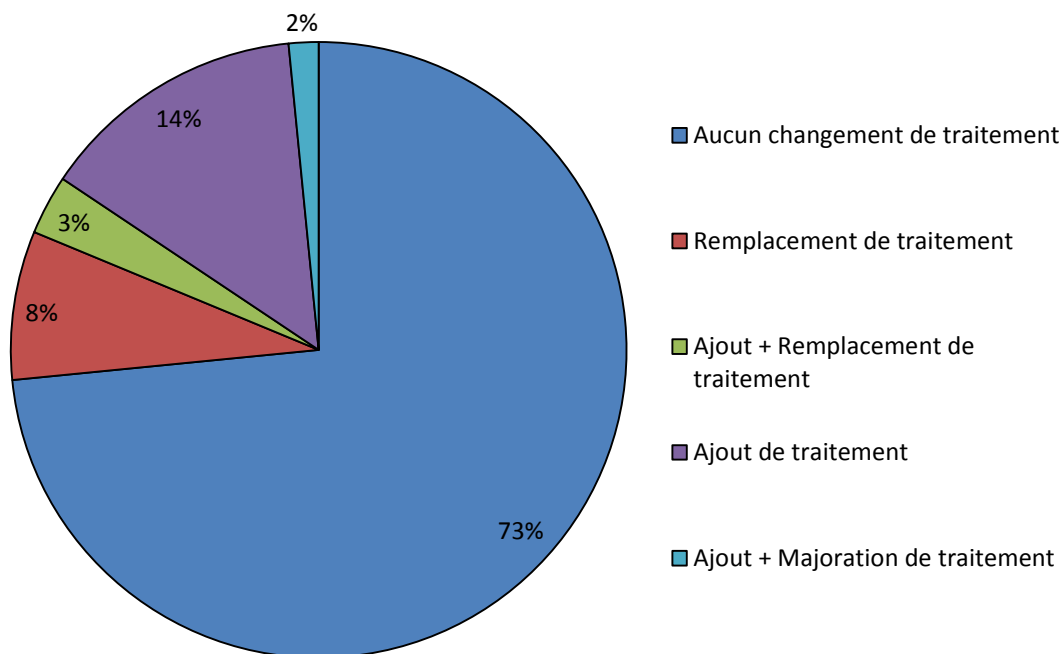
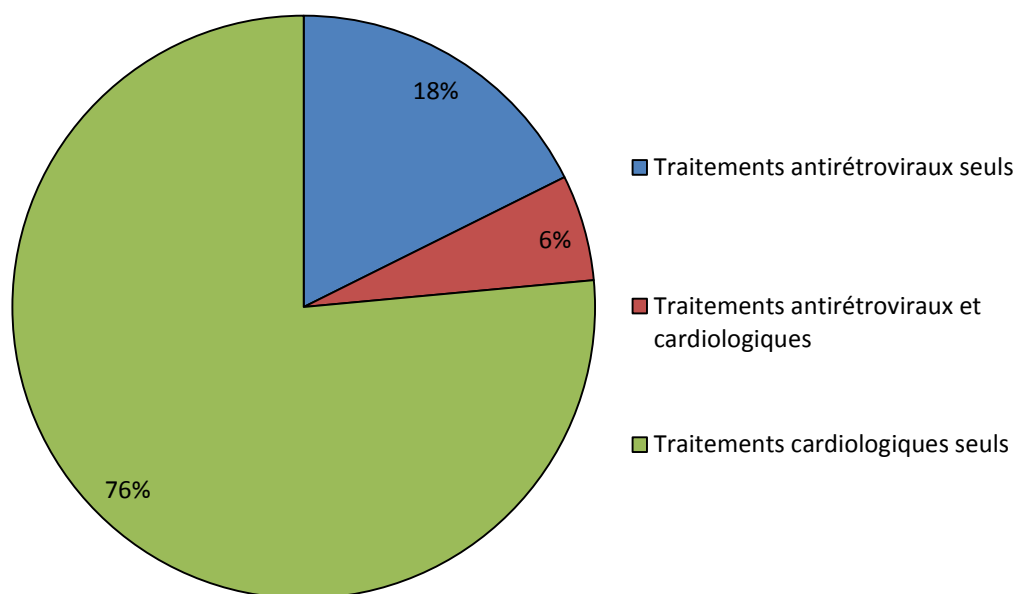


Figure 22. Traitements imputés

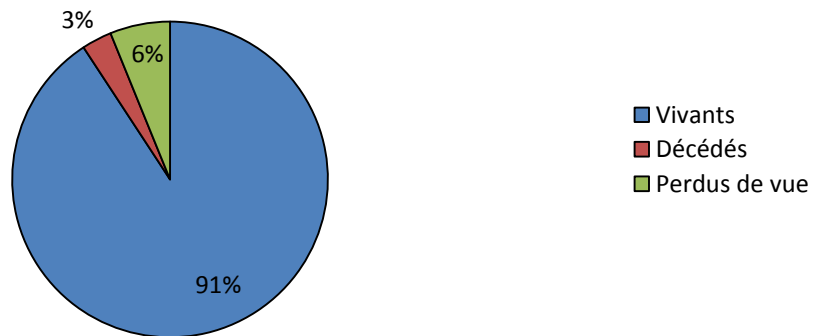
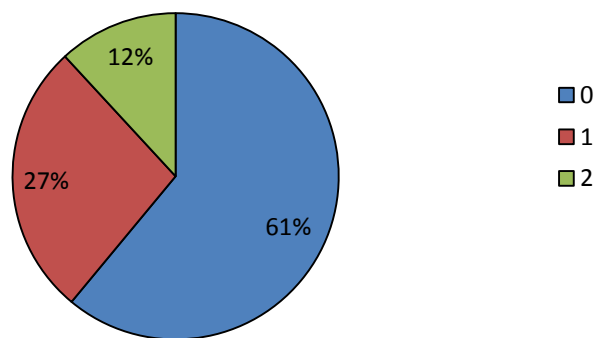
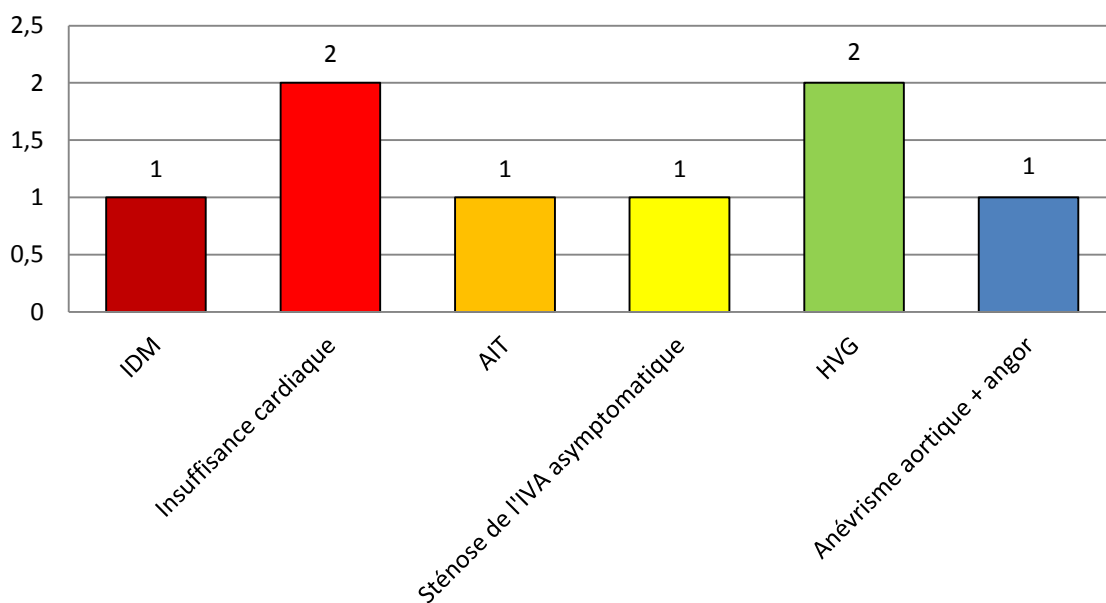
Dans le cas des ARV, la modification du traitement était systématiquement un remplacement pour un traitement améliorant le contrôle du VIH ou limitant les effets secondaires (en particulier dyslipidémies).

Dans le cas des traitements cardiologiques, les traitements les plus souvent impliqués étaient les statines (9 cas), suivi des antihypertenseurs (5 cas) puis des antiagrégants plaquettaires (4 cas).

G. Suivi et devenir des patients

La majorité des patients inclus ont continué à être suivis à l'Intercommunal de Créteil, durant les 3 à 5 ans qui ont suivi leur 1^{er} bilan cardiovasculaire (Figure 23). 4 patients ont été perdus de vue durant cette période, 2 sont décédés (de causes non cardiovasculaire dans les deux cas). Plus d'un tiers des patients a pu bénéficier d'un nouveau bilan cardiovasculaire par la suite (Figure 24).

Sur le plan des événements cardiovasculaires, 8 ont présenté un évènement ou une anomalie cardiovasculaire depuis leur 1^{er} bilan (Figure 25).

Figure 23. File active à la fin du suivi**Figure 24. Proportion de bilans cardiovasculaires réalisés depuis l'inclusion****Figure 25. Evénements cardiovasculaires**

IV. DISCUSSION

Après analyse de l'ensemble des résultats cités ci-dessus, plusieurs points ont retenu notre attention. Nous reprendrons point par point chaque résultat dans un premier temps, en l'interprétant. Dans un deuxième temps, nous discuterons des impacts que cela représente pour la pratique des médecins généralistes. Enfin, un dernier paragraphe s'attachera à détailler les recommandations du rapport Morlat, qui apporte des réponses complémentaires à notre étude.

A. Analyse des résultats

1. VIH

Nous avons constaté que, chez les patients ayant été inclus dans notre étude, et donc ayant passé le bilan cardiovasculaire, la majorité était bien contrôlée sur le plan des CD4 et de la charge virale (Figures 5 et 6).

Cette donnée est importante car, comme nous le verrons au paragraphe IV. C, le VIH mal contrôlé peut être, sous certaines conditions, considéré comme un FDRCV (8). Cela nous permet d'extrapoler que le nombre de bilans anormaux et de complications infra cliniques pourrait être encore plus élevé si on incluait des patients mal contrôlés, le VIH comptant alors comme un FDRCV à part entière.

2. FDRCV

Dans notre population, la répartition des patients présentant 1, 2 et 3 FDRCV étaient sensiblement similaires (respectivement 32%, 32% et 26%). Seuls 6% des patients présentaient plus de 3 FDRCV (Figure 9).

Nous avons vu que la majorité des hypertendus bénéficiait d'un traitement, contrairement aux patients avec une dyslipidémie (Figure 10). Cette différence peut s'expliquer, d'une part, par la proportion de patients dyslipidémique traités par régime seul, qui n'a pas été étudié dans notre étude. En effet, l'instauration de mesures hygiéno-diététiques

suffit parfois à contrôler le bilan lipidique. D'autre part, la proportion de patients africains et antillais dans notre population était élevée. Or, ces populations présentent plus souvent des HTA sévères et nécessitant une multi-thérapie anti-hypertensive.

Comme nous l'avons vu ci-dessus, notre population était statistiquement plus âgée que la moyenne nationale des patients VIH (Tableau 5). En effet, 52% des patients avaient un âge qui constituait un FDRCV à lui seul et la proportion de patients de plus de 50 ans représentait 39% des patients, soit plus d'un patient sur trois. Cette différence s'explique, en partie, par la grande proportion de nos patients bien équilibrés.

Autre point, si on considère notre file active, 170 patients (27%) avaient un âge étant à lui seul un FDRCV. Hors, dans notre étude, seuls 34 patients inclus avaient un âge constituant un FDRCV à lui seul. En d'autres termes, cela signifie que 80% des patients ayant un âge justifiant à lui seul un bilan cardiovasculaire n'en n'ont pas bénéficié.

Le vieillissement de la population VIH va devenir un enjeu pour les médecins de soins primaires. La proportion de patients de plus de 50 ans devrait augmenter dans les années à venir, du fait du meilleur contrôle virologique avec, comme nous l'avons vu plus haut, l'apparition de complications cardiovasculaires. Le patient VIH devra donc, à l'avenir, faire partie des patients à haut risque vasculaire à surveiller en soins primaires, et adresser, le cas échéant, en bilan spécialisé.

3. Bilans biologiques

- **Dyslipidémies : un constat alarmant**

Sur le plan biologique, un des points importants qui ressort de cette étude est la proportion de patients VIH avec un bilan lipidique perturbé (Tableau 6). Avec 40 bilans lipidiques perturbés sur 65, on observe un taux alarmant de 62% de bilans lipidiques anormaux. Cette prévalence est largement au-dessus de la moyenne de la population générale (19% de patients traités).

La principale anomalie retrouvée était l'hypertriglycémie avec 67.5% des bilans anormaux comprenant des triglycérides élevés (Figure 11). Cependant, les recommandations françaises sur le traitement des dyslipidémies du VIH préconisent un traitement pour un taux

supérieur à 2g/L (1). Les bilans situés entre ces deux valeurs nécessiteront donc une surveillance biologique, sans traitement ni régime dans un premier temps.

Parmi les autres anomalies lipidiques on retrouvait une élévation du LDL dans 37.5% des cas et une diminution du HDL dans 35% des cas.

Ce point est important pour l'extrapolation des résultats en médecine générale, le dépistage des dyslipidémies étant au cœur des soins primaires. En effet, si la plupart des omnipraticiens pensent à dépister une dyslipidémie chez les patients avec plusieurs FDRCV ou dès lors que le patient s'approche de 50 ans, il est probable qu'ils soient moins sensibilisés au dépistage des dyslipidémies chez les patients VIH. Cependant, ces premiers résultats doivent être tempérés dans la mesure où toutes les anomalies retrouvées ne constituent pas une indication systématique à un traitement hypolipémiant.

Sur le plan thérapeutique, il est intéressant de noter que 68% des patients de notre étude étaient sous IP (Figure 8). Si le médecin généraliste ou le cardiologue savent, en cas de dyslipidémie majeure, comment optimiser le traitement hypolipémiant, ils sont probablement moins au fait des modifications possibles au niveau des traitements ARV afin de diminuer l'impact sur le bilan lipidique.

De plus, depuis notre étude, des molécules à plus faible impact lipidique ont été mises à disposition des praticiens (anti intégrase, nouveaux INNTI...) qui permettent des adaptations thérapeutiques plus faciles.

La coordination entre médecin traitant et médecin spécialiste du VIH pourrait améliorer la prise en charge des dyslipidémies de ces patients, tout en limitant l'escalade thérapeutique et, par extension, les effets secondaires potentiels qui en découlent.

- **Bilan glucidique**

L'analyse des résultats glucidiques a montré, à contrario, une faible prévalence d'anomalies glucidiques au sein de notre population (Tableau 6). En effet, une seule HbA1c était supérieure au taux recommandé de 7% sur les 10 diabétiques inclus (soit 10%). De même, seuls 6 glycémies étaient supérieures à la normale (9%) avec la moitié chez des patients diabétiques.

Ces résultats positifs, toutefois sur un échantillon de patients restreints, sont probablement expliqués par la surveillance trimestrielle du diabétique, le plus souvent dans le cadre des soins primaires.

- **Fonction rénale**

La fonction rénale des patients était majoritairement normale (Tableau 6). Le pourcentage de patients avec une fonction rénale normale variait selon la formule de calcul de la clairance utilisée. Cependant, il existe une corrélation forte entre FDRCV et insuffisance rénale, l'HTA et le diabète favorisant l'aggravation de la fonction rénale. Cette aggravation elle-même favorise l'apparition de maladies cardiovasculaires (20 à 50 fois plus que la population générale). Par ailleurs, certains ARV (ténofovir) peuvent être responsable d'une altération de la fonction rénale. De même, le HIVAN est une cause d'insuffisance rénale chez le sujet VIH (8).

Il est probable qu'à l'avenir, la population VIH vieillissant (8), la proportion d'insuffisants rénaux chez les patients VIH augmente. Il sera donc du ressort du médecin de soins primaires de dépister ces complications et d'adresser par la suite, soit au médecin spécialiste du VIH, soit au néphrologue pour une prise en charge spécialisée.

4. Bilan cardiologique : Presque 50% de bilans pathologiques

- **Corrélation FDRCV et bilan pathologique : une relation linéaire**

Dans la population étudiée, 29 bilans (45%) étaient pathologiques. Lorsqu'on analyse le nombre de FDRCV des patients ayant un bilan cardiologique pathologique, on remarque la corrélation qui existe entre nombre de FDRCV et existence d'une anomalie au bilan cardiologique (Figures 16 et 17).

Dans notre population, dès la présence d'un FDRCV en plus du VIH, la probabilité pour patient d'avoir une anomalie au bilan cardiologique est de 25%. Cette probabilité augmente de façon linéaire avec le nombre de FDRCV puisqu'à 2 FDRCV elle est de 43%, et à 65 à 75% respectivement pour les patients avec 3 et 4 FDRCV.

A contrario, aucune anomalie n'a été observée pour le patient inclus à tort, sans FDRCV. Cependant, de par sa valeur isolée, cette donnée apporte peu d'informations

statistiques. Une étude de plus grande ampleur mériterait d'être réalisée pour voir si, dans des proportions significatives de patients, on obtient les mêmes tendances.

- **L'ECG : un mauvais outil de dépistage**

L'analyse des résultats de l'ECG nous apporte des informations importantes pour la prise en charge et le dépistage en soins primaires. Sur les 65 ECG réalisés, 5 se sont avérés pathologiques (Figure 12). Ces 5 patients, présentaient une anomalie à l'ETT (2 HVG et 3 hypokinésies dont une avec thrombus intra VG) et/ou à l'épreuve d'effort (2 positives électriquement, une non interprétable du fait du trouble de conduction, une non réalisée du fait du transfert en USIC).

Cependant, sur les 60 patients avec un ECG normal, 24 présentaient une anomalie à l'ETT et/ou à l'épreuve d'effort. Ce taux élevé de faux négatifs fait diminuer la sensibilité de l'ECG à 17%, avec une spécificité de 100%. La VPP est logiquement excellente à 100%, la VPN est à 60%.

Concrètement, au vu des résultats de notre étude, l'ECG semble être un mauvais examen pour le dépistage. En effet, sa normalité n'élimine pas une anomalie cardiovasculaire sous-jacente. Néanmoins, sa positivité justifie, compte tenu de la VPP retrouvée dans notre étude, une prise en charge rapide en milieu spécialisé.

- **Pression artérielle : peu de nouveaux diagnostics**

Sur le plan tensionnel, 17% des patients présentaient une HTA à l'enregistrement tensionnel (Figure 13). Sur ces 11 patients, 2 (18%) n'étaient pas hypertendus connus. La proportion de découverte d'HTA, moins élevée que celle des dyslipidémies, s'explique probablement par le contrôle systématique en consultation de médecine générale et, par extension, le dépistage, le traitement et l'équilibre de cette pathologie.

- **ETT et épreuves d'effort : hypokinésie et HVG au premier plan**

En ce qui concerne les ETT, le premier point remarquable, est la proportion élevée de patients présentant une altération de la kinésie cardiaque (Figure 14). En effet, aucun des patients présentant une hypokinésie n'avait, jusqu'à présent, décrit de douleurs ou présenté d'antécédent cardiovasculaire. De plus, sur les 9 patients présentant une hypokinésie myocardique, seuls 3 présentaient une anomalie à l'ECG.

Tout aussi inquiétant, la forte proportion de patients présentant une HVG, qui signe un retentissement de l'HTA sur le remodelage myocardique. Celle-ci est un facteur de mortalité en lien avec les risques rythmiques et ischémiques qui peuvent en découler. A noter que sur les 7 patients avec une HVG, 6 étaient hypertendus (86%). Il en était de même pour le patient qui développa une HVG lors du suivi.

Ces premiers résultats doivent inciter les omnipraticiens à adresser de façon régulière leurs patients VIH asymptomatiques avec des FDRCV en bilan cardiovasculaire afin de dépister ces complications. Par ailleurs, chez un patient non hypertendu, et présentant une HVG à l'ETT, une consultation spécialisée peut être indiquée pour discuter l'indication, ou non, d'une infiltration myocardique.

Au vu des résultats échographiques cités ci-dessus, et de la proportion d'épreuves d'effort non interprétables, on peut donc extrapoler qu'un certain nombre de patients présentaient des anomalies à l'effort, n'ayant pas été dépistées lors de l'examen. Cette hypothèse renforce l'idée d'un intérêt au bilan spécialisé.

Il est intéressant de noter que, initialement, ce bilan cardiologique avait pour but de dépister essentiellement les coronaropathies. Deux coronaropathies furent diagnostiquées grâce au bilan (1 patient transféré en USIC et 1 coronarographie positive prescrite suite au bilan). Hors, aux vues de notre étude, il s'est avéré que ce bilan a également permis de dépister d'autres pathologies cardiologique (CMH, valvulopathies...) dont certaines sont la conséquence du VIH en tant que tel.

5. Consultations spécialisées

- **Consultation diététiques et tabacologiques : beaucoup de données manquantes**

La principale limite de notre étude se trouve dans le recueil des données des consultations diététiques et tabacologiques (Figures 19 et 20). Ce manque de traçabilité des peut être expliqué, en partie, par le passage au système informatique, début 2011, pour noter les différents rendez-vous et les résumés de consultations.

Antérieurement, les données étaient notées de façon manuscrite sur une feuille dédiée, rangée dans les dossiers infirmiers ou médicaux. Ceci exposait à un risque de perte élevé.

Qu'il s'agisse des règles hygiéno-diététiques pour les patients hypertendus, diabétiques, dyslipidémiques ou en surpoids, ou des conseils pour le sevrage tabagique, le médecin généraliste a déjà, et doit continuer d'avoir, un rôle prépondérant dans le suivi de ces patients.

- **Examens complémentaires au décours du bilan**

Au décours du bilan, les patients bénéficiaient d'une consultation cardiologique. Dans 34% des cas, un examen complémentaire était indiqué, tous examens confondus (Figure 18).

La recherche d'une pathologie ischémique représentait la principale indication des examens complémentaires prescrits (5 coronarographies, dont 1 en urgence (7.7%) et 7 tests d'ischémie (10.8%)). Ces prescriptions sont facilement justifiables par la proportion relativement élevée d'épreuves d'effort non contributives (19%). Ces examens sont difficilement réalisables en bilan de ville et conforte l'idée d'un intérêt à un bilan cardiologique, même chez les patients asymptomatiques.

Le deuxième type d'examen complémentaire le plus prescrit était les holters tensionnels, expliqué par la forte proportion d'HVG (26%) dans la population dépistée, qui justifie une recherche d'HTA non diagnostiquée ou mal équilibrée. Cette recherche pourrait être réalisée en ville, par le médecin traitant, devant une tension labile ou au décours d'une ETT retrouvant une HVG.

Les autres examens, prescrits de façon moins fréquente, recherchaient majoritairement des troubles du rythmes paroxystiques (holters ECG) ou des manifestations de la maladie athéromateuse (écho-doppler des TSA, des membres inférieurs ou des artères rénales, coroscanner...) qui pourraient être prescrits en médecine ambulatoire.

- **Modifications thérapeutiques**

Sur le plan thérapeutique, une modification de traitement était indiquée dans 26% des cas (Figure 21). Cette modification était associée à une prescription d'un examen complémentaire dans 41% des cas. Plus d'un quart des patients avaient un traitement qui s'est avéré inadapté ou insuffisant à l'issue des examens complémentaires.

Le traitement modifié était essentiellement à visée cardiovasculaire (Figure 22) puisque celui-ci était impliqué dans 82% des cas, par rapport aux ARV, impliqués dans

seulement 23% des changements (un patient nécessitait une modification des deux types de traitement).

En accord avec la proportion élevée d'anomalies lipidiques diagnostiquées, les traitements hypolipémiant, et particulièrement les statines, étaient les principales classes thérapeutiques ayant fait l'objet d'une modification au sein des traitements à visée cardiovasculaire (65% des cas), loin devant les antihypertenseurs (36%) et les antiagrégants plaquettaires (29%).

Le plus souvent, dans le cas des statines, la modification consistait en une primo prescription devant un bilan lipidique perturbé. Chez deux patients il s'agissait d'une majoration du traitement (majoration de posologie ou interruption d'un fibrate au profit d'une statine). On peut noter que toutes ces modifications auraient pu être réalisées dans le cadre des soins primaires.

Dans le cas des modifications du traitement antihypertenseur, sur les 5 patients, seul un patient a bénéficié d'une intensification « simple » de son traitement, liée à une HTA retrouvée à l'enregistrement tensionnel. Les autres modifications faisaient suite à des anomalies à l'ETT. Il en va de même pour les antiagrégants plaquettaires.

Dans le cas des ARV, les modifications de traitements étaient essentiellement indiquées devant l'absence de contrôle virologique ou pour une simplification posologique, plutôt que sur la mise en place de traitements avec un impact lipidique moindre.

En effet, dans notre population, ces situations étaient plus prévalentes que la dyslipidémie sous traitement ARV, mal contrôlée par le traitement hypolipémiant. Les patients dyslipidémiques de notre population ne recevaient, pour la plupart, pas de traitement hypolipémiant avant le bilan, la dyslipidémie étant justement diagnostiquée lors du bilan.

Dans une population mieux dépistée sur le plan lipidique, la problématique de la modification du traitement ARV à des fins de meilleur contrôle lipidique serait sans doute plus fréquente. A terme, une collaboration étroite médecin traitant – spécialiste VIH semble incontournable dans l'optimisation du contrôle des dyslipidémies, au sein d'une population de patients VIH traités par ARV et hypolipémiants.

6. Suivi et devenir des patients

- **Suivi : un nombre de bilans de contrôle insuffisants**

Une autre limite de notre étude est l'absence de suivi cardiologique régulier des patients. En effet, sur les 59 patients vivants et encore suivis au moment du recueil, seuls 23 patients (39%) avaient eu au moins un bilan cardiovasculaire de contrôle (Figure 24).

Ce point s'explique probablement du fait que, lorsque les patients consultent leur référent VIH, ces derniers doivent aborder un certain nombre de points différents allant du traitement et du contrôle du VIH, la tolérance des ARV, la prévention des autres complications (suivi gynécologique, proctologique...), sans compter, bien-sûr, le temps de dialogue avec le patient et d'éducation, indispensable dans les pathologies chroniques et d'autant plus qu'il s'agit de populations le plus souvent défavorisées.

Il semble donc concevable que, matériellement, le référent n'a pas le temps d'aborder tous les points, et que le suivi cardiovasculaire puisse ne pas être autant abordé que nécessaire, faute de temps. De plus, aborder autant de sujets en une même consultation expose à un risque de surinformation, avec une diminution de la compréhension et d'observance du patient.

Parallèlement, si le référent n'a pas forcément le temps d'aborder tous les points sus cités, le patient, lorsqu'il consulte son référent pour sa visite biannuelle, est plus angoissé et focalisé sur les résultats du contrôle du VIH et son traitement antirétroviral que sur la prévention de leurs FDRCV. Ces deux points concourent à un sous traitement du problème cardiovasculaire en consultation spécialisée.

Une solution pour aborder l'ensemble des comorbidités est un bilan annuel, pouvant être réalisé en hôpital de jour (8). Cependant, cette solution peut représenter une contrainte pour les populations actives, d'autant moins demandeuses que leur VIH est bien contrôlé. De plus, l'éducation thérapeutique et la prévention nécessitent de nombreuses consultations afin que le patient intègre bien ces notions et pour les revoir, le cas échéant, avec lui. Le suivi en soins primaires semble donc plus approprié, n'excluant pas un bilan annuel pouvant être, au moins en partie, réalisé en ambulatoire.

- **Evènements cardiovasculaires lors du suivi**

Sur la population suivie, 8 patients (soit 14%) développèrent une anomalie ou un évènement cardiovasculaire à proprement parlé (Figure 25). Parmi ces patients, le nombre moyen de FDRCV était de 1.36 (1-4).

Les complications étaient majoritairement cardiaques, car, sur les 8 patients concernés, 7 ont développé, au moins en partie, une complication cardiaque pure. Les complications concernaient le myocarde chez 4 patients (2 insuffisances cardiaques, 1 HVG et 1 hypertrophie septale) et les coronaires dans les autres cas (1 IDM, 1 angor, 1 sténose de l'IVA asymptomatique).

Parmi les complications non cardiaques, on retrouve 1 AIT chez un patient et un anévrisme de l'aorte chez le patient ayant développé de l'angor.

Même si notre suivi est moindre, on peut noter la proportion élevée de patients développant une anomalie cardiovasculaire à court terme. Cela renforce l'idée de l'importance d'un suivi rapproché cardiologique.

Au vu de ces résultats, se pose la question de la fréquence d'un bilan comme celui réalisé dans notre étude. Comme nous l'avons vu : plus le nombre de FDRCV augmente, plus les patients développent logiquement des maladies cardiovasculaires. La fréquence du bilan devra donc tenir compte du nombre de FDRCV du patient. Une idée de suivi serait la mise en place d'au moins une consultation annuelle chez le cardiologue, comme le font déjà les patients diabétiques.

B. Propositions pour l'avenir et place du médecin généraliste

Les complications cardiovasculaires sont, au fur et à mesure que le contrôle du VIH est optimal grâce aux ARV, un problème de plus en plus prévalent chez les patients VIH, comme le confirme notre étude.

Les professionnels de santé prenant en charge ces patients devront être particulièrement vigilants et sensibilisés au dépistage des FDRCV et des complications cardiovasculaires asymptomatiques.

Le dépistage des complications doit faire l'objet de bilans cardiovasculaires à intervalles réguliers. Actuellement, en prévention primaire, le dépistage varie de 1 à 3 ans et ne comporte que l'ECG comme bilan minimal. Aucune recommandation n'est faite chez les patients avec moins de 3 FDRCV, qui constituaient la majorité de notre population. Leur dépistage nécessite une attention particulière avec des bilans cardiovasculaires réguliers.

Il est difficile de statuer sur quels patients, en termes de nombre de FDRCV, doivent être inclus. De même, le délai entre deux bilans est difficile à définir. Il semblerait, dans notre étude, qu'en moyenne, 14% des patients présentent, en moins de 5 ans, une anomalie cardiovasculaire, plus ou moins symptomatique.

A priori, au vu de nos résultats, un délai de 2 ans entre les bilans semble une valeur acceptable avec une consultation spécialisée de cardiologie une fois par an, comme nous l'avons discuté plus haut. De même, inclure tous les patients présentant au moins un FDRCV semble une population cible correcte, le taux de bilans pathologiques à partir de ce seuil étant d'environ un quart. Enfin, il ne semble pas justifié de dépister les patients sans FDRCV, en l'absence de signe clinique ou électrique. Des études de plus grandes ampleurs pourront répondre à ces questions, en tenant compte du coût et de l'impact en termes de morbi-mortalité.

Si la réalisation d'un bilan cardiologique complet est de l'ordre de la prise en charge spécialisée, souvent hospitalière, de nombreux points de la prise en charge peuvent, et doivent, être pris en charge dans le cadre des soins primaires.

Si on reprend succinctement les résultats pouvant avoir un impact sur la pratique d'un omnipraticien on retrouve :

- 62 % de bilans lipidiques perturbés
- ECG : mauvais examen de dépistage mais avec une bonne VPP
- 45% de bilans cardiologiques anormaux, (risque corrélé avec le nombre de FDRCV)
- 40% d'examen complémentaires prescrits et 26% de changement de traitement au terme du bilan
- La majorité des consultations diététiques et tabacologiques non renseignées
- Seulement 39% de bilans de contrôle cardiovasculaire lors du suivi

Sur chacun de ces résultats statistiques, le médecin généraliste peut avoir un impact significatif. Le premier point est celui des dyslipidémies, résultat biologique majeur de notre étude.

Le dépistage et le traitement des dyslipidémies doit être au cœur du dépistage des FDRCV chez le sujet VIH, les médecins traitants devant être particulièrement sensibilisés sur ce point. Les modifications thérapeutiques peuvent très bien être réalisées en ambulatoire, sans nécessité d'un avis spécialisé (ce qui est déjà le cas chez les populations non VIH).

Cependant, en cas de dyslipidémie sévère, nécessitant l'escalade des traitements hypolipémiants, un avis infectieux peut être demandé afin de modifier, si c'est possible, le traitement antirétroviral pour des traitements moins inducteurs de dyslipidémies.

Il semble difficile de suivre les recommandations de l'Afssaps (1), qui préconise un bilan tous les 5 ans en cas de normalité de celui-ci, compte tenu de la prévalence des dyslipidémies dans la population VIH et de l'impact des traitements ARV sur leur incidence. Une surveillance plus rapprochée semble être nécessaire. Le rapport Morlat apporte une réponse quant à la fréquence et aux indications des bilans lipidiques (cf. paragraphe IV. C).

De plus, il serait intéressant de réaliser une étude complémentaire chez les médecins généralistes, afin de caractériser leurs connaissances de la dyslipidémie chez le VIH et les freins à sa prise en charge.

L'ECG, examen réalisable en soins primaires, ne semble pas être un bon outil de dépistage. En effet, sa très faible sensibilité freine son utilisation à ces fins. Néanmoins, au vu de son excellente VPP dans notre étude, il peut être un outil intéressant en cas de doute clinique de l'omnipraticien sur une anomalie cardiaque. Son anormalité étant un argument fort pour une atteinte cardiovasculaire, elle doit justifier d'adresser rapidement le patient en cardiologie. Néanmoins, en cas de forte suspicion clinique, un bilan cardiovasculaire demeure indispensable.

Comme nous l'avons vu dans l'analyse des résultats, la proportion de bilans cardiovasculaires anormaux est relativement élevée au sein de la population VIH. Cette proportion est d'autant plus élevée que le nombre de FDRCV augmente. Cependant, il a été également évoqué, et constaté au vu de la faible proportion de patients ayant bénéficié d'un bilan cardiovasculaire lors du suivi, que le problème de la prévention cardiovasculaire ne peut matériellement pas être évoquée à chaque consultation avec le référent VIH.

Ce rôle de prévention pourrait tout à fait être assuré par le médecin traitant. Lors du suivi trimestriel, il serait intéressant de faire régulièrement le point sur les FDRCV et, le cas échéant, d'adresser au cardiologue directement, à des intervalles qui ont été discutés plus haut.

Dernier point : les consultations diététique et tabacologiques. Elles doivent être un point primordial des soins primaires et rester au cœur de la pratique du médecin traitant.

L'éducation thérapeutique personnalisée, avec le rappel régulier des règles hygiéno-diététiques (avec, le cas échéant, consultation diététique en ville) doit être abordé régulièrement avec un contrôle de la compréhension du patient.

De même, l'incitation au sevrage tabagique, au fil des consultations de suivi, doit être une priorité chez le patient VIH. Des consultations dédiées peuvent être réalisées afin d'obtenir un sevrage efficace et durable. Des substituts nicotiques peuvent, et doivent, le cas échéant, être prescrits pour réussir le sevrage.

Ces points sont d'autant plus pertinents que, au vu de nos résultats, ces consultations sont plus difficilement réalisables en hospitalier, dans le cadre d'un bilan cardiovasculaire. De plus, l'espace des informations permettrait une meilleure compréhension et assimilation des informations par le patient.

C. Rapport Morlat 2013

Le rapport Morlat (8), sur la prise en charge des patients vivant avec le VIH, est paru après la fin de notre étude. Dans son communiqué de presse (7), le jury met en avant l'importance du dépistage, le suivi et le traitement des principales affections pouvant survenir chez les patients VIH, avec, entre autres, les maladies cardiovasculaires et métaboliques. Il insiste également sur l'importance de la sensibilisation des médecins généralistes et spécialistes à ces comorbidités, ce qui nous conforte dans les conclusions de notre étude. Ce rapport apporte quelques modifications dans la prise en charge de ces pathologies associées

Dans le cadre des dyslipidémies, des précisions sont apportées sur les conditions de réalisation d'un bilan lipidique. Outre le bilan initial, celui-ci est maintenant justifié pour la surveillance sous ARV (avant initiation, 6 mois après l'initiation puis 1 fois par an), ainsi qu'à

l'apparition d'une lipohypertrophie. Enfin, comme pour la population générale, il est recommandé 3 à 6 mois après intervention thérapeutique visant à abaisser le LDL.

Le VIH est considéré dorénavant comme un FDRCV sous certaines conditions et doit être considéré comme tel dans l'évaluation du risque cardiovasculaire (et indirectement de l'objectif de LDL). Les conditions sont : ARN VIH détectable, nadir de CD4 < 200mm³, CD8 > 800 mm³, exposition cumulé aux IP > 10ans. Ces deux points confortent les résultats de notre étude et nous apportent les informations utiles pour le suivi spécifique de la dyslipidémie chez le patient VIH.

La prise en charge thérapeutique demeure sensiblement la même comparée au rapport Yeni. Les nouvelles recommandations précisent les ARV recommandés pour abaisser le niveau de LDL et préconisent la rosuvastatine, devant la pravastatine ou la fluvastatine.

Concernant la prise en charge du diabète, ce rapport précise qu'une modification du traitement ARV peut être utile au contrôle du diabète, en particulier les IP qui diminuent la réponse aux traitements hypoglycémiant. Le reste des recommandations concernant la prise en charge du diabète, ainsi que celle de l'HTA demeurent inchangées.

Ces recommandations préconisent, chez les patients avec 3 ou plus FDRCV ou un ECG anormal, de réaliser une ETT (à la recherche d'une dysfonction ventriculaire gauche, d'une valvulopathie ou d'une HTAP), une épreuve d'effort maximale ou épreuve d'ischémie si non interprétable ou non maximale (à la recherche d'une ischémie myocardique silencieuse) et un écho-doppler artériel des TSA et membres inférieurs (à la recherche d'une plaque ou sténose artérielle). Le reste des recommandations concernant le risque cardiovasculaire demeurent inchangées.

CONCLUSION

Depuis l'avènement des ARV, la prévalence des décès liés au SIDA en tant que tel a nettement diminué, voyant émerger, chez les patients VIH, de nouvelles causes de morbi-mortalité que sont les maladies cardiovasculaires. Le vieillissement de ces patients, avec l'augmentation des FDRCV, vont entraîner une augmentation des maladies cardiovasculaires.

Bien que la physiopathologie ne soit pas parfaitement connue, il semble que la prévalence de certains FDRCV plus élevée, la iatrogénie des ARV et l'implication du VIH en tant que tel dans le développement de l'athérosclérose expliquent, du moins en partie, ces complications.

Parmi les FDRCV, il apparaît que le dépistage des dyslipidémies soit un enjeu majeur en termes de prévention des maladies cardiovasculaires. D'autre part, il semblerait que la prévalence des complications asymptomatiques soit assez élevée chez les patients VIH et ce, de façon proportionnelle à leur nombre de FDRCV.

Par rapport à la prise en charge de ces patients, il semble que la prévention des FDRCV et le dépistage soient difficiles à intégrer à chaque consultation avec leur référent VIH.

Le médecin traitant, de par son statut d'omnipraticien, a un rôle de dépistage des maladies cardiovasculaires asymptomatiques et de contrôle des FDRCV. De même, il doit s'assurer régulièrement du contrôle lipidique, au même titre que le contrôle tensionnel.

Une vigilance accrue doit être observée chez les patients et doit faire orienter au moindre doute clinique en cardiologie pour bilan cardiovasculaire. Le dépistage par ECG n'est pas suffisant, de par sa mauvaise sensibilité. Cependant, sa positivité doit accélérer le délai de consultation, celle-ci étant très évocatrice d'une anomalie cardiovasculaire avérée.

Par ailleurs, le médecin traitant doit, lors d'entretiens répétés, dédier un temps de la consultation (voire des consultations spécifiques) pour l'éducation thérapeutique, particulièrement vis-à-vis des règles hygiéno-diététiques et du sevrage tabagique.

Enfin, dans le cadre du suivi, il peut se réapproprier le rôle de dépistage cardiovasculaire en adressant en bilan cardiologique régulier, même en l'absence de tout symptôme.

Le rapport Morlat montre bien l'importance donnée à la prise en charge des complications cardiovasculaires du patient VIH. Il souligne le rôle central du médecin généraliste dans leur dépistage. Ce rapport apporte également les données manquantes à la fin de notre étude, en particulier sur la fréquence du suivi. En résumé, le rapport Morlat nous conforte dans les conclusions de notre étude en y apportant des recommandations précises bienvenues.

ANNEXES

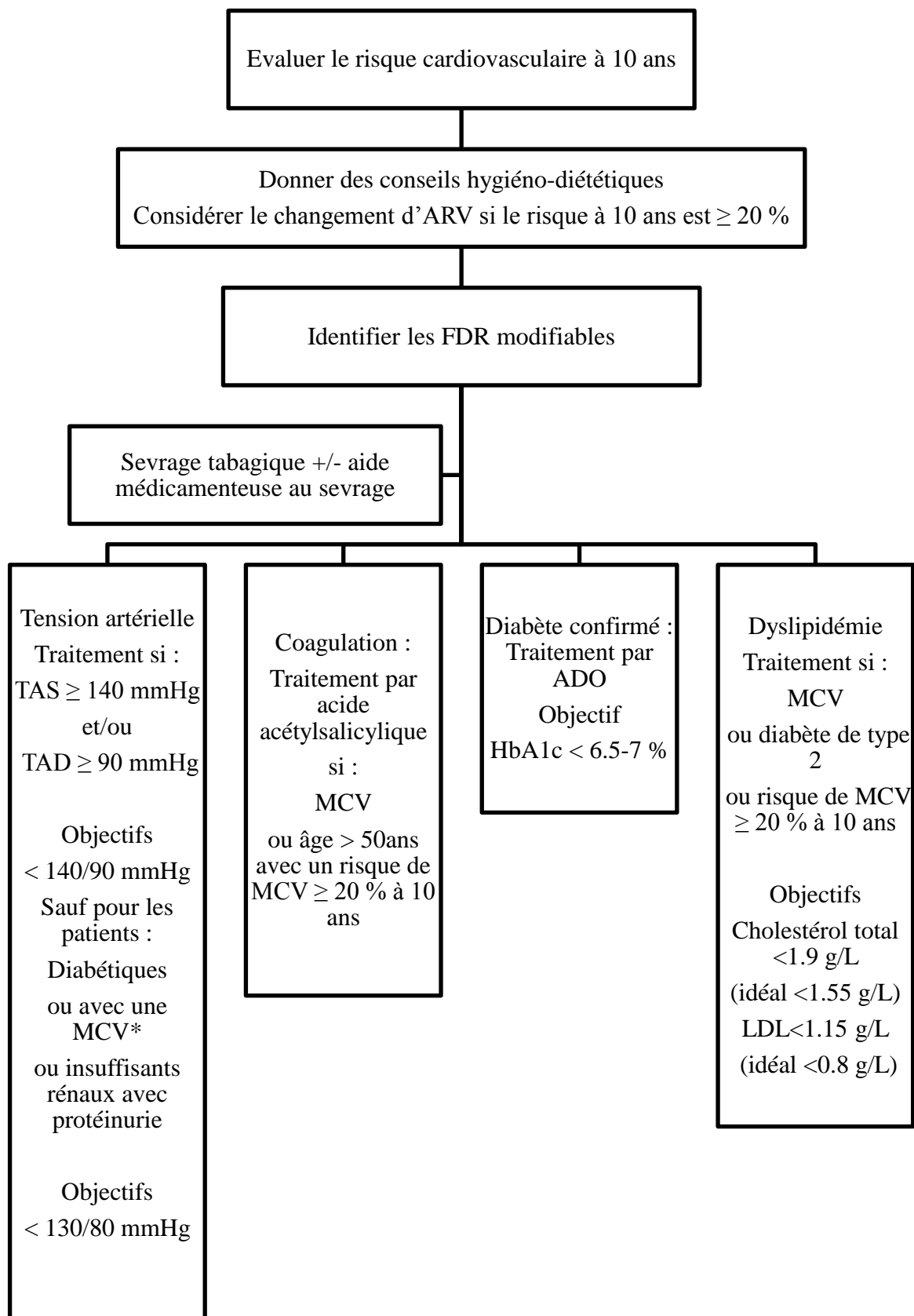
Annexe 1. Indications à l'initiation d'un traitement antihypertenseur

FDRCV / Atteinte d'organe	Tension artérielle (mmHg)			
	Normale haute PAS 130-139 Ou PAD 85-89	HTA Grade I PAS 140-159 Ou PAD 90-99	HTA Grade II PAS 160-179 Ou PAD 100- 109	HTA Grade III PAS \geq 180 Ou PAD \geq 110
0 FDRCV	Pas d'intervention	RHD* quelques mois Puis traitement pour TA < 140/90	RHD quelques semaines Puis traitement pour TA < 140/90	RHD Traitement immédiat pour TA < 140/90
1-2 FDRCV	RHD Pas de traitement	RHD quelques semaines Puis traitement pour TA < 140/90	RHD Traitement pour TA < 140/90	RHD Traitement immédiat pour TA < 140/90
\geq 3 FDRCV	RHD Pas de traitement	RHD quelques semaines Puis traitement pour TA < 140/90	RHD Traitement pour TA < 140/90	RHD Traitement immédiat pour TA < 140/90
Atteinte d'organe / IRC** stade III / diabète	RHD Pas de traitement	RHD Traitement pour TA < 140/90	RHD Traitement pour TA < 140/90	RHD Traitement immédiat pour TA < 140/90
Maladie cardiovasculaire symptomatique / IRC stade \geq IV / diabète avec atteinte d'organe ou FDRCV associé	RHD Pas de traitement	RHD Traitement pour TA < 140/90	RHD Traitement pour TA < 140/90	RHD Traitement immédiat pour TA < 140/90

*RHD = Règles Hygiéno-diététiques

**IRC = Insuffisance rénale chronique (Stade 3 = DFG < 30, Stade 4 = DFG < 15)

Annexe 2 : Arbre décisionnel des recommandations de l'EACS



* MCV = Maladie CardioVasculaire

BIBLIOGRAPHIE

1. AFSSAPS| Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. [Consulté le 23/12/2012]. Disponible : http://www.soc-nephrologie.org/PDF/enephro/recommandations/Afssaps/2005/dyslipemie_argu.pdf
2. ANSM| De nouvelles études confirment l'augmentation du risque de cancer de la vessie associée au traitement par pioglitazone - Point d'information. [Consulté le 28/12/2012]. Disponible : <http://ansm.sante.fr/content/download/41804/543746/version/1/file/pi-13062012-Pioglitazone.pdf>
3. Assemblée générale de l'ONU| Déclaration politique sur le VIH et le SIDA : Intensifier nos efforts pour éliminer le VIH et le SIDA. [Consulté le 03/01/13]. Disponible : http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/document/2011/06/20110610_UN_A-RES-65-277_fr.pdf
4. Awotedu, Kofoworola, Benjamin Longo-Mbenza, John Sungwacha Nasila, Abolade Awotedu, et Chukwuma Ekpebegh. 2012. « Cardiometabolic Risk, Insulin Resistance and Immunity in HIV/AIDS Patients Receiving Highly Active Retroviral Therapy ». *International Journal of Diabetes in Developing Countries* 32 (3) (septembre 1): 145-150. doi:10.1007/s13410-012-0082-2.
5. Backer, Guy De, Ettore Ambrosioni, Knut Borch-Johnsen, Carlos Brotons, Renata Cifkova, Jean Dallongeville, Shah Ebrahim, et al. 2003. « European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by Representatives of Eight Societies and by Invited Experts) ». *European Heart Journal* 24 (17) (janvier 9): 1601-1610. doi:10.1016/S0195-668X(03)00347-6.
6. Castelli, W.P. 1984. « Epidemiology of coronary heart disease: The Framingham study ». *The American Journal of Medicine* 76 (2, Part A) (février 27): 4-12. doi:10.1016/0002-9343(84)90952-5.
7. CNS| Communiqué de presse : Nouvelles recommandations pour la prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH en France. [Consulté le 13/11/2012]. Disponible : http://www.cns.sante.fr/IMG/pdf/2013-09-25-cp_groupe-experts-vih.pdf
8. CNS| Prise en charge médicale des Personnes vivant avec le VIH recommandations du groupe d'experts rapport 2013. [Consulté le 13/11/2012]. Disponible : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf
9. Coll, Blai, Sandra Parra, Carlos Alonso-Villaverde, Eric de Groot, Gerard Aragonés, Manuel Montero, Monica Tous, Jordi Camps, Jorge Joven, et Lluís Masana. 2006. « HIV-infected patients with lipodystrophy have higher rates of carotid atherosclerosis: The role of monocyte chemoattractant protein-1 ». *Cytokine* 34 (1-2) (avril 21): 51-55. doi:10.1016/j.cyto.2006.03.013.

10. Coll, Blai, Sandra Parra, Carlos Alonso-Villaverde, Gerard Aragonés, Manuel Montero, Jordi Camps, Jorge Joven, et Lluís Masana. 2007. « The Role of Immunity and Inflammation in the Progression of Atherosclerosis in Patients With HIV Infection ». *Stroke* 38 (9) (janvier 9): 2477-2484. doi:10.1161/STROKEAHA.106.479030.
11. Costagliola, Dominique, Sylvie Lang, Murielle Mary-Krause, et Franck Boccard. « Abacavir and Cardiovascular Risk: Reviewing the Evidence ». *Current HIV/AIDS Reports* 7, n° 3 (août 2010): 127-133. doi:10.1007/s11904-010-0047-3.
12. Crane, Heidi M, Carl Grunfeld, James H Willig, Michael J Mugavero, Stephen Van Rompaey, Richard Moore, Benigno Rodriguez, et al. 2011. « Impact of NRTIs on lipid levels among a large HIV-infected cohort initiating antiretroviral therapy in clinical care ». *AIDS* 25 (2) (janvier): 185-195. doi:10.1097/QAD.0b013e328341f925.
13. Dhawan, S, B S Weeks, C Soderland, H W Schnaper, L A Toro, S P Asthana, I K Hewlett, W G Stetler-Stevenson, S S Yamada, et K M Yamada. 1995. « HIV-1 infection alters monocyte interactions with human microvascular endothelial cells ». *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 154 (1) (janvier 1): 422-432.
14. Ding, Xiao, Eugenio Andraca-Carrera, Charles Cooper, Peter Miele, Cynthia Kornegay, Mat Soukup, et Kendall A Marcus. « No Association of Abacavir Use with Myocardial Infarction: Findings of an FDA Meta-Analysis ». *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)* 61, n° 4 (1 décembre 2012): 441-447. doi:10.1097/QAI.0b013e31826f993c.
15. Doll, R. 2004. « Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors ». *BMJ* 328 (7455) (juin 26): 1519-0. doi:10.1136/bmj.38142.554479.AE.
16. EACS| Guidelines Version 6.1 - November 2012. [Consulté le 18/01/2013]. Disponible : <http://www.europeanaidscinicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/EacsGuidelines-v6.1-2edition.pdf>
17. Girerd, X., J.-J. Mourad, B. Vaisse, P. Poncelet, J.-M. Maillon, et D. Herpin. 2013. « Estimation du nombre des sujets traités pour une hypertension, un diabète ou une hyperlipidémie en France: étude FLAHS 2002 ». *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux* 96 (7-8): 750-753.
18. Grundy, Scott M., Richard Pasternak, Philip Greenland, Sidney Smith, et Valentin Fuster. 1999. « Assessment of Cardiovascular Risk by Use of Multiple-Risk-Factor Assessment Equations A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association and the American College of Cardiology ». *Circulation* 100 (13) (septembre 28): 1481-1492. doi:10.1161/01.CIR.100.13.1481.
19. HAS| ALD n° 8 - Guide médecin sur le diabète de type 2 - Actualisation juillet 2007. [Consulté le 15/12/2012]. Disponible : <http://www.has->

sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ald8_guidemedecin_diabetetype2_revunp_v_ucl.pdf

20. HAS| Méthodes d'évaluation du risque cardio-vasculaire global. [Consulté le 22/12/2012]. Disponible : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_464777/methodes-devaluation-du-risque-cardio-vasculaire-global?xtmc=&xtcr=6.
21. HAS| Stratégie médicamenteuse du contrôle du diabète de type 2. [Consulté le 24/01/2013]. Disponible : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf
22. HAS| Stratégies thérapeutiques d'aide au sevrage tabagique : efficacité, efficience et prise en charge financière. [Consulté le 17/12/2012]. Disponible : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/strategies_therapeutiques_daide_au_sevrage_tabagique_avis_de_la_has.pdf
23. Heath, Katherine V., Keith J. Chan, Joel Singer, Michael V. O'Shaughnessy, Julio S. G. Montaner, et Robert S. Hogg. 2002. « Incidence of Morphological and Lipid Abnormalities: Gender and Treatment Differentials After Initiation of First Antiretroviral Therapy ». *International Journal of Epidemiology* 31 (5) (janvier 10): 1016-1020. doi:10.1093/ije/31.5.1016.
24. Henard S, Roussillon C, Bonnet F et al. Cardiovascular-related Deaths in HIV+ Patients between 2000 and 2010 : Agence nationale de recherche sur le Sida EN20 Mortalite 2010 Survey. CROI, Atlanta 2013, Abstract 1048.
25. Hürlimann, David, Rainer Weber, Frank Enseleit, et Thomas F. Lüscher. 2005. « HIV Infection, Antiretroviral Therapy, and Endothelium ». *Herz Kardiovaskuläre Erkrankungen* 30 (6) (septembre): 472-480. doi:10.1007/s00059-005-2740-3.
26. INPES| Premiers résultats du baromètre santé 2010. Evolutions récentes du tabagisme en France. [Consulté le 20/12/2012] Disponible : <http://www.inpes.sante.fr/30000/pdf/Evolutions-recentes-tabagisme-barometre-sante2010.pdf>
27. INPES| 31 mai 2009 Journée Mondiale sans Tabac « Un fumeur sur deux meurt prématurément de son tabagisme » Dossier de presse [Consulté le 20/12/2012] Disponible : http://www.inpes.sante.fr/70000/dp/09/dp090531.pdf#xml=http://search.atomz.com/search/pdfhelper.tk?sp_o=1,100000,0
28. INSEE. Principales causes de décès en 2009. [Consulté le 19/12/2012]. Disponible : http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=0&ref_id=NATFPS06205
29. INSERM| Causes de décès en France en 2005 des adultes infectés par le VIH. [Consulté le 25/05/2013]. Disponible : <http://www.infectiologie.com/site/medias/JNI/JNI06/COL/col2-Lewden.pdf>

30. InVS| BEH n°46-47 : Numéro thématique – VIH/sida en France : données de surveillance et études. [Consulté le 19/01/2013]. Disponible : http://www.InVS.sante.fr/content/download/51642/218195/version/7/file/BEH_46_47_2012.pdf
31. J.-M.M. 2006. « Infection à VIH et risque cardiovasculaire ». *Revue Francophone des Laboratoires* 2006 (385) (septembre): 14. doi:10.1016/S1773-035X(06)80518-6.
32. Lang, Sylvie, Murielle Mary-Krause, Laurent Cotte, Jacques Gilquin, Marialuisa Partisani, Anne Simon, Franck Boccara, Annie Bingham, Dominique Costagliola, et French Hospital Database on HIV-ANRS CO4. « Increased Risk of Myocardial Infarction in HIV-Infected Patients in France, Relative to the General Population ». *AIDS (London, England)* 24, n° 8 (15 mai 2010): 1228-1230. doi:10.1097/QAD.0b013e328339192f.
33. Leclercq, P. 2009. « Préoccupations cardiovasculaires ». *Médecine et Maladies Infectieuses* 39 (12, Supplement 1) (décembre): H10-H14. doi:10.1016/S0399-077X(09)73378-5.
34. Lijfering, Willem M., Herman G. Sprenger, Rita R. Georg, Piet A. van der Meulen, et Jan van der Meer. 2008. « Relationship Between Progression to AIDS and Thrombophilic Abnormalities in HIV Infection ». *Clinical Chemistry* 54 (7) (janvier 7): 1226-1233. doi:10.1373/clinchem.2008.103614.
35. Lopez-Sublet, M., P. Honoré, M. Bentata, C. Bratis, F. Rouges, D. Lameira, A. Krivitzky, et J.-J. Mourad. 2008. « Impact des inhibiteurs des protéases sur la rigidité artérielle dans une population de patients séropositifs pour le VIH ». *Journal des Maladies Vasculaires* 33 (mars): S35. doi:10.1016/j.jmv.2008.01.052.
36. Mancia, Giuseppe, Robert Fagard, Krzysztof Narkiewicz, Josep Redon, Alberto Zanchetti, Michael Böhm, Thierry Christiaens, et al. « 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) ». *European Heart Journal* (14 juin 2013): eht151. doi:10.1093/eurheartj/eh151.
37. Martínez, Esteban, Amanda Mocroft, Miguel A García-Viejo, José B Pérez-Cuevas, José L Blanco, José Mallolas, Luis Bianchi, et al. 2001. « Risk of lipodystrophy in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study ». *The Lancet* 357 (9256) (février 24): 592-598. doi:10.1016/S0140-6736(00)04056-3.
38. May, T., C. Lewden, F. Bonnet, L. Heripret, S. Bevilacqua, É. Jouglu, D. Costagliola, et al. 2004. « Causes et caractéristiques des décès des patients infectés par le VIH-1, en succès immuno-virologique sous traitement antirétroviral ». *La Presse Médicale* 33 (21) (décembre): 1487-1492. doi:10.1016/S0755-4982(04)98968-3.
39. Mavroudis, Chrysostomos A., Bikash Majumder, Sofronis Loizides, Theodoros Christophides, Margaret Johnson, et Roby D. Rakhit. 2013. « Coronary artery disease

- and HIV; getting to the HAART of the matter ». *International Journal of Cardiology* (0). doi:10.1016/j.ijcard.2012.09.043.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527312011497>.
40. Melendez, Mark M., Margaret A. McNurlan, Dennis C. Mynarcik, Shilpi Khan, et Marie C. Gelato. 2008. « Endothelial Adhesion Molecules Are Associated with Inflammation in Subjects with HIV Disease ». *Clinical Infectious Diseases* 46 (5) (janvier 3): 775-780. doi:10.1086/527563.
 41. Monsuez, Jean-Jacques, Jean-Christophe Charniot, Lelia Escaut, Elina Teicher, Benjamin Wyplosz, Carine Couzigou, Noëlle Vignat, et Daniel Vittecoq. 2009. « HIV-associated vascular diseases: Structural and functional changes, clinical implications ». *International Journal of Cardiology* 133 (3) (avril 17): 293-306. doi:10.1016/j.ijcard.2008.11.113.
 42. Mu, Hong, Hong Chai, Peter H. Lin, Qizhi Yao, et Changyi Chen. 2007. « Current Update on HIV-associated Vascular Disease and Endothelial Dysfunction ». *World Journal of Surgery* 31 (4) (février 1): 632-643. doi:10.1007/s00268-006-0730-0.
 43. OMS | Dix faits et chiffres sur le VIH/sida. [Consulté le 07/12/12]. Disponible : <http://www.who.int/features/factfiles/hiv/fr/index.html>
 44. OMS | Prévention des maladies cardiovasculaires. [Consulté le 10/12/12]. Disponible : http://www.who.int/publications/list/cadio_pocket_guidelines/fr/index.html.
 45. OMS | Rapport sur la Santé dans le Monde 2002 - Réduire les risques et promouvoir une vie saine. [Consulté le 10/12/12]. Disponible : <http://www.who.int/whr/2002/fr/>
 46. OMS, ONUSIDA| Diapositives clés sur les données épidémiologiques. [Consulté le 03/01/13]. Disponible : http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012/gr2012/201211_epi_core_fr.pdf
 47. OMS, ONUSIDA, UNICEF| La riposte mondiale au VIH/SIDA : Le point sur l'épidémie et sur les progrès du secteur de santé vers un accès universel. [Consulté le 03/01/13]. Disponible : http://www.who.int/hiv/pub/progress_report2011/hiv_report_summary_2011_fr.pdf
 48. Pan, Angelo, Sophie Testa, Eugenia Roldan, Carmine Tinelli, Umberto Bodini, Barbara Cadeo, Giuseppe Carnevale, et al. 2008. « Haemostatic Activation in HIV Infected Patients Treated with Different Antiretroviral Regimens ». *Current HIV Research* 6 (1) (janvier 1): 70-76. doi:10.2174/157016208783571928.
 49. Périard, Daniel, Amalio Telenti, Philippe Sudre, Jean-Jacques Cheseaux, Patricia Halfon, Marianne J. Reymond, Santica M. Marcovina, et al. 1999. « Atherogenic Dyslipidemia in HIV-Infected Individuals Treated With Protease Inhibitors ». *Circulation* 100 (7) (août 17): 700-705. doi:10.1161/01.CIR.100.7.700.

50. Ryan, John G. 2010. « Increased risk for type 2 diabetes mellitus with HIV-1 infection ». *Insulin* 5 (1) (janvier): 37-45. doi:10.1016/S1557-0843(10)80008-9.
51. Rydén, Lars, Peter J. Grant, Stefan D. Anker, Christian Berne, Francesco Cosentino, Nicolas Danchin, Christi Deaton, et al. « ESC Guidelines on Diabetes, Pre-Diabetes, and Cardiovascular Diseases Developed in Collaboration with the EASD The Task Force on Diabetes, Pre-Diabetes, and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and Developed in Collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). » *European Heart Journal* (30 août 2013): eht108. doi:10.1093/eurheartj/eht108.
52. Shen, Yu-Min P., et Eugene P. Frenkel. 2004. « Thrombosis and a Hypercoagulable State in HIV-Infected Patients ». *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 10 (3) (janvier 7): 277-280. doi:10.1177/107602960401000311.
53. Walli, R, O Herfort, G M Michl, T Demant, H Jäger, C Dieterle, J R Bogner, R Landgraf, et F D Goebel. 1998. « Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV-1-infected patients ». *AIDS (London, England)* 12 (15) (octobre 22): F167-173.
54. Wolf, Katja, Dimitrios A. Tsakiris, Rainer Weber, Peter Erb, et Manuel Battegay. 2002. « Antiretroviral Therapy Reduces Markers of Endothelial and Coagulation Activation in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus Type 1 ». *Journal of Infectious Diseases* 185 (4) (février 15): 456-462. doi:10.1086/338572.
55. Wood, David. 2001. « Established and emerging cardiovascular risk factors ». *American Heart Journal* 141 (2, Supplement) (février): S49-S57. doi:10.1067/mhj.2001.109951.
56. Worm, Signe Westring, Caroline Sabin, Rainer Weber, Peter Reiss, Wafaa El-Sadr, Francois Dabis, Stephane De Wit, et al. 2010. « Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study ». *The Journal of infectious diseases* 201 (3) (février 1): 318-330. doi:10.1086/649897.
57. Young, Erika M, Robert V Considine, Fred R Sattler, Mark A Deeg, Thomas A Buchanan, Mikako Degawa-Yamauchi, Sudha Shankar, Hannah Edmondson-Melançon, Jaime Hernandez, et Michael P Dubé. 2004. « Changes in thrombolytic and inflammatory markers after initiation of indinavir- or amprenavir-based antiretroviral therapy ». *Cardiovascular toxicology* 4 (2): 179-186.
58. Yeni, Patrick, et de la jeunesse France. Ministère de la santé. 2010. *Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH : rapport 2010 recommandations du groupe d'experts*. Paris: la Documentation française Ministère de la santé et des sports.

59. Zietz, C., B. Hotz, M. Stürzl, E. Rauch, R. Penning, et U. Löhrs. 1996. « Aortic endothelium in HIV-1 infection: chronic injury, activation, and increased leukocyte adherence. » *The American Journal of Pathology* 149 (6) (décembre): 1887-1898.

Interest of a mass screening of the quiet cardiovascular complications, in the HIV's population, with a high vascular risk

Thanks to the anti-retroviral treatment (ART), life expectancy of the HIV patients has increased, seeing new causes of death appearing, especially the cardiovascular diseases. The prevalence of the asymptomatic cardiovascular disease, in this population is unknown, as well as the modality of their screening. Our hypothesis is that there are a high number of these complications, against which, the general practitioner could have an active role. Moreover, we wanted to know if the ECG, available tool in the general practitioner's consulting room, could be a good mass screening's tool.

Our retrospective study has included 65 HIV's patients, between 2008 and 2010, with cardiovascular risk factor (CVRF) and/or clinical or electrical abnormally, which could suggest a cardiovascular disease. A check-up has been made, in day hospital, as well as specialized consultations (cardiologic in systematic, dietetics and tobaccologic if necessary). An aftercare has been established to follow the cardiovascular disease arrival.

Most of the patients were well controlled on the HIV part, 94% were on ART. 62 % of the hydro lipid check-up were distorted. 45% of the cardiologic checkups were pathologic, correlating to the number of CVRF. 35% of the cardiac ultrasonography were abnormal. The mains abnormalities were hypokinesia (39%) and left ventricular hypertrophy (26%). 14% of the exercise test were positive but 19% of the rest were non contributive. 92% of the ECG were normal (sensitivity 17%). After the checkup, a complementary checkup was indicated 34% of the time, mostly to find an ischemic pathology. In 26% of the cases, a therapeutic change was indicated, mostly cardiologic (82%). 12% of the patients have developed a cardiologic disease during the aftercare.

High ranges of HIV's patients have presented quiet cardiologic abnormality during the checkup. The ECG doesn't seem to be a good mass screening tool. The general practitioners must have a close vigilance with the HIV patient with CVFR, especially on the screening and the treatment of the dyslipidemia, in association with the HIV referent. Moreover, it is recommended, even with no symptom, to address in cardiologic checkup, in order to detect infra clinic cardiovascular complications.

ANNEE : 2014

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : Mr Sébastien BOUKOBZA

DIRECTRICE DE THESE : Dr Valérie GARRAIT

TITRE DE LA THESE : Intérêt d'un dépistage systématique des complications cardiovasculaires asymptomatiques, chez les patients VIH, à haut risque vasculaire

Grace aux traitements antirétroviraux (ARV), l'espérance de vie des patients VIH a augmenté voyant apparaître de nouvelles causes de décès, en particulier les maladies cardiovasculaires. La prévalence des complications cardiovasculaires asymptomatiques chez ces patients, et leurs modalités de dépistage, sont inconnues. Notre hypothèse est qu'il existe un nombre élevé de ces complications, contre lesquelles le médecin traitant peut avoir un rôle actif. Par ailleurs, nous avons souhaité savoir si l'ECG, outils disponible en ambulatoire, peut faire un bon examen de dépistage.

Notre étude rétrospective descriptive, a inclus 65 patients VIH, de 2008 à 2010 présentant des facteurs de risque cardiovasculaires (FDRCV) et/ou des anomalies cliniques ou électriques évoquant une maladie cardiovasculaire. Un bilan était réalisé, en hôpital de jour, ainsi que des consultations spécialisées (cardiologique systématique, diététique et tabacologique le cas échéant). Un suivi a été établi par la suite, afin de surveiller l'apparition d'une maladie cardiovasculaire.

La majorité des patients était bien contrôlée sur le plan du VIH, 94% était sous ARV. 62% des bilans lipidiques étaient perturbés. 45% des bilans cardiologiques étaient pathologiques avec une augmentation linéaire selon le nombre de FDRCV. 35% des échographies cardiaques étaient anormales. Les principales anomalies retrouvées étaient l'hypokinésie (39%) et l'hypertrophie ventriculaire gauche (26%). 14% des épreuves d'effort étaient positives mais avec 19% non contributive parmi les restantes. 92% des ECG étaient normaux (sensibilité 17%). A la suite du bilan, un examen complémentaire était indiqué chez 34% des patients, principalement à la recherche d'une pathologie ischémique. Dans 26% des cas, une modification thérapeutique était indiquée, majoritairement cardiologique (82%). 12% des patients ont développé une pathologie cardiovasculaire durant le suivi.

Un nombre élevé de patient VIH a présenté des anomalies cardiovasculaires silencieuses lors du bilan. L'ECG ne semble pas être un bon outil de dépistage. Le médecin traitant doit avoir une vigilance rapprochée chez les patients VIH présentant des FDRCV, en particulier sur le dépistage et la prise en charge des dyslipidémies, en association avec le référent VIH. De plus, il est conseillé, même en l'absence de tout symptôme, d'adresser régulièrement en bilan cardiovasculaire afin de dépister les complications cardiovasculaires infra cliniques.

MOTS-CLES :

- VIH (Virus de l'Immunodéficience humaine) / HIV
- Maladies cardiovasculaires -- Diagnostic / Cardiovascular diseases – Diagnosis
- Dépistage systématique/ Mass screening
- Électrocardiographie ambulatoire / Electrocardiography, ambulatory
- Médecins généralistes / General practitioners

ADRESSE DE L'U.F.R. :

8, Rue du Général SARRAIL

94010 CRETEIL CEDEX