

RéPI

Mon Cœur

Troubles cardiovasculaires liés à l'infection à vih

En moins d'un an, trois militantES d'Act Up-Paris ont fait une " crise cardiaque ". Ces personnes, âgées de 35 à 46 ans, étaient suivies par des infectiologues réputéEs pour le sérieux de leur prise en charge. Elles étaient relativement bien informées et leur mode de vie n'augmentait pas leurs risques d'infarctus du myocarde (hors vih). Elles n'ont rien vu venir, pas plus que leurs médecins; si elles signalaient certains signes, c'était mis sur le compte de l'angoisse.
Est-ce que les séropos font plus d'infarctus que les autres ? Quelle est la part du vih lui-même et dans quelle mesure les traitements antirétroviraux sont en cause ?
Le but principal de cette réunion sera de définir les outils qui permettent d'anticiper la suravenue de ces incidents cardio-vasculaires et de voir comment les intégrer, au suivi habituel de toutE séropositifVE.

Invités

Telles sont les question auxquelles sont venus répondre le 20 octobre 2004 :

Christophe Martet *(militant d'Act Up-Paris)*

Franck Boccara *(cardiologue à l'hôpital Saint Antoine de Paris)*

Daniel Vittecoq *(infectiologue à l'hôpital Paul Brousse de Villejuif)*

Mon Coeur troubles cardiovasculaires liés à l'infection à VIH

1. Préambule

Jacky Dubouclez (Act Up Paris) :
Nous sommes très heureux de vous accueillir à cette 49e RéPI, dont le thème est les atteintes cardio-vasculaires au cours de l'infection à VIH. Nous avons eu l'idée de cette Répi parce que depuis un an, trois militants d'Act Up-Paris, séropositifs, ont fait un infarctus – dont deux en deux jours. Cela nous a alertés ; nous avions également prévu de faire un dossier sur ce sujet dans la revue Protocoles. Un dossier vous a été remis, vous y trouverez un certain nombre d'articles traitant de ce sujet, une bibliographie, et également une fiche d'évaluation. Ces fiches nous sont très utiles pour adapter ces réunions à vos attentes.

La Répi commencera par un témoignage, celui de Christophe Martet. Christophe est militant à Act Up depuis 1991 (deux ans après la création de l'association). Il en a été le président de 1994 à 1996. Il est également rédacteur en chef adjoint au journal Têtu. Il nous parlera de son expérience. Ensuite c'est Daniel Vittecoq, chef du département des maladies infectieuses et de médecine interne à l'hôpital Paul Brousse, qui interviendra. Il travaille également à l'AFSSAPS (agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) sur les questions de mise sur le marché des médicaments. Daniel Vittecoq a beaucoup travaillé, avec l'équipe de Paul Brousse, sur la spécificité du vih dans les atteintes cardio-vasculaires. Son intervention portera sur les aspects épidémiologiques et historiques de ces affections. Ensuite interviendra Franck Boccara, cardiologue à l'hôpital Saint-Antoine. Il est l'un des cardiologues qui a le plus travaillé sur les atteintes cardio-vasculaires chez les séropositifs, tant au niveau de la prise en charge de ces problèmes, que de la recherche : c'est-à-dire d'où cela vient-il ? Est-ce que cela vient du virus lui-même ou des traitements antirétroviraux ? Il était prévu un quatrième intervenant, Gilles Thöni, chercheur à l'université de Montpellier. Un contretemps de dernière minute l'empêche d'être parmi nous. Cependant, il a transmis un certain nombre de diapositives à Franck Boccara, qui les commentera.

La réunion va se dérouler de la façon suivante : Christophe Martet va nous apporter son témoignage, ensuite nous écouterons la présentation de Daniel Vittecoq, suivie d'un échange avec la salle. On passera ensuite à la présentation de Franck Boccara, également suivie d'un échange avec la salle. Nous finirons par une table ronde pour débattre avec vous des questions qui se posent en matière de problèmes cardio-vasculaires liés au vih, et surtout de savoir comment mieux les prévenir, mieux les voir venir, chez les personnes séropositives, comment intégrer dans le suivi quotidien des patients le dépistage le plus précoce possible de ces atteintes.

2. Témoignage

Christophe Martet

2.1 Introduction

Je suis venu témoigner parce que Catherine et Stéphane, qui sont les deux autres militants d'Act Up dont on vous a parlé et qui ont eu aussi des soucis cardiaques, ne pouvaient être là. Je pense que leurs témoignages auraient été un peu similaires au mien, dans la mesure où ce qui arrive dans ces cas-là, est toujours à peu près toujours pareil, et où nous nous sommes posé, en tant que malades et séropositifs et militants, des questions similaires. Nous nous sommes échangé ces questions, et effectivement j'ai quelques questions à poser pour lancer le débat.
situation où on est « à distance des repas ».

2.2. L'infarctus du myocarde chez les séropositifs

Ce que j'ai fait, c'est ce qu'on appelle, très précisément, un syndrome coronaire aigu. Pour ne pas dire crise cardiaque, infarctus, tous ces mots qui font très peur, on vous dit syndrome coronaire aigu. Ça veut dire à peu près la même chose. Ça veut dire qu'il y a une atteinte au niveau des coronaires. Cela s'est passé comme ça : un dimanche je rentrais de week-end, j'ai commencé à ressentir des douleurs au niveau de la poitrine. Pas tellement au niveau du bras gauche, mais au niveau de la poitrine. J'ai mis ça sur le compte de quelque chose que j'avais mangé, peut-être le soleil, peut-être la fatigue. Je connaissais très bien les symptômes de la crise cardiaque et je crois que chez moi il y a vraiment eu un déni, jusqu'au moment où le médecin a prononcé les mots, syndrome coronaire aigu. Là, j'ai compris ce qui m'arrivait. Je pense qu'il y a eu un déni parce que c'est quelque chose qui fait très peur, parce que c'est le cœur. On est habitué à l'état de malade, dans le sens où quand on est séropo depuis très longtemps, on sait ce qu'est la maladie, on connaît les coups durs, on sait ce que c'est que d'avoir une tuberculose, de passer quelques jours à l'hôpital, etc. Le cœur, c'est un peu différent parce qu'on se rend compte que ça peut basculer très vite vers quelque chose de très grave, voire que le cœur s'arrête.
Donc, le dimanche, je ne me suis pas senti très bien, mais c'est passé au bout de quelques heures. Il faisait chaud, c'était un dimanche du mois d'août, je suis rentré chez moi, j'ai passé une nuit pas trop mauvaise. Et le lendemain matin, à six heures, j'ai voulu aller aux toilettes, et là, de nouveau cette douleur, mais beaucoup plus forte, au niveau de la poitrine, comme une barre, au niveau du bras gauche et au niveau de la mâchoire. J'avais déjà ressenti cette douleur au niveau de la mâchoire, mais là, elle était très forte, comme si la mâchoire se crispait. Et j'ai fait quelque chose que je n'aurais pas dû faire. Je me suis rendu à l'hôpital à pied. Ce que l'on m'a beaucoup reproché après. L'hôpital n'était pas très loin. Je ne voyais pas ce qui m'arrivait. Comme je vous le dis, j'étais dans le déni, je ne voulais pas penser à ça. Monsieur Vittecoq et le Dr Boccara nous le diront, ce sont tellement des symptômes typiques, que j'aurais dû me dire tout de suite, oui, j'ai un problème au cœur. Bref, je vais à l'hôpital Saint-Louis, qui n'est pas très loin de chez moi, aux urgences. Ils me font faire un ECG, un électrocardiogramme. Et là, on me conduit dans une pièce, on me met une perfusion, on me pique dans le ventre, on me donne un spray, du Plavix (clopidogrel), etc. Et l'urgentiste me dit : " Vous faites un syndrome coronaire aigu ". Et là je comprends ce qui m'arrive, je pleure un petit peu, parce que ça n'est pas très rigolo. Deux heures après, je suis conduit à l'hôpital Lariboisière, puisque l'hôpital Saint-Louis ne dispose pas d'un service de cardiologie, pour faire ce qu'on appelle une coronarographie. La coronarographie ça consiste en un fil, un cathéter, qu'on insère par la fémorale. Ça n'est pas du tout douloureux, et on voit tout ce qui se passe, moi j'adore. Le cardiologue, sur ses écrans, regarde vos artères du cœur, puisque ce sont celles-là qui sont touchées, il regarde où elles en sont. Si elles sont très bouchées, il faut envisager évidemment une opération un peu plus lourde ; ce n'était pas le cas pour moi. Et on pose des ressorts, ce qu'on appelle des stents. Ils m'en ont posés deux, sur deux des trois artères du cœur. Une heure après j'étais de retour dans ma chambre. Je suis resté quatre jours en observation, et suis sorti avec une batterie de nouveaux traitements – mais ça, ça ne change pas. J'ai acheté un grand pilulier, du coup, pour tout mettre. Et j'ai eu un mois de repos, parce que ce n'est évidemment pas anodin, il peut y avoir des récidives. Voilà.
C'est vrai qu'il y a quand même des choses un peu troublantes. Les facteurs de risques sont bien sûr l'âge (j'ai plus de 45 ans), le tabagisme (même si j'ai arrêté de fumer depuis un an), et, ce qui ne correspondait pas à mon cas, les

antécédents familiaux, l'obésité, l'hypertension artérielle. Il y a aussi, j'imagine qu'on va en parler ce soir, tout ce qui concerne les troubles métaboliques, le cholestérol, les triglycérides. Dans mon cas, c'était présent du fait de la prise d'anti-protéases, notamment du Kaletra, qui, on le sait, fait augmenter le cholestérol et les triglycérides. C'est un des seuls facteurs, avec le tabagisme même s'il était sevré, qui peut expliquer ce qui m'est arrivé. Sachant que, par ailleurs, je fais plutôt du sport.
Les symptômes, je pense qu'on va y revenir, sont toujours un peu les mêmes : ces douleurs dans la poitrine et qui irradient sur le bras gauche. Dans ces cas-là, il faut évidemment ne pas attendre, parce que cela peut évoluer assez vite de façon pas très sympathique. Il faut, ce que je n'ai pas fait, appeler le 15, et attendre que les secours arrivent.
J'avais quelques questions sur ce point justement. Est-ce que j'aurais pu être alerté par des signes avant-coureurs ? Ou est-ce que la crise cardiaque ou le syndrome coronaire aigu sont des choses qui arrivent comme ça, il n'y a pas de signe avant-coureur ? Est-ce que (je me suis posé beaucoup de questions là-dessus après) les médecins sont suffisamment informés et ont suffisamment pris en compte ces troubles du métabolisme ? Parce que, s'ils n'étaient pas élevés, mes taux de cholestérol et de triglycérides étaient au-dessus de la normale, au-dessus en tout cas du seuil de facteur à risque, et cela pendant des années. Ce n'était pas des taux énormes, mais quand même. Alors on se met à la place du médecin et on se demande : j'ai un patient qui prend depuis des années des traitements qui font monter son taux de cholestérol et de triglycérides, est-ce que je ne devrais pas surveiller le cœur ? Est-ce qu'il y a des examens que j'aurais dû faire ? Est-ce qu'il n'y aurait pas nécessité à ce que tous les ans, tous les deux ans, tous les séropositifs sous traitements aient accès à un dépistage de ce type de maladies coronariennes, et à ce qu'ils aient une prise en charge adaptée, comme on le fait pour le dépistage du cancer du sein pour les femmes ? Est-ce que les laboratoires ont fait leur travail – je pense notamment aux fiches d'informations, aux notices ? J'ai ressorti la notice du Kaletra. Ce n'est pas parce que c'est le Kaletra, je ne veux pas incriminer tel ou tel laboratoire. Je lis ce qu'il y a d'écrit sur le cholestérol et les triglycérides : " Certains patients ont présenté une augmentation des taux de triglycérides et de cholestérol dans le sang. Ces augmentations ne présentent pas de risques à court terme. Le risque de complication à long terme tel qu'une attaque cardiaque due à l'augmentation de triglycérides et de cholestérol n'est pas connu actuellement. " On ne dit rien en fait, ça n'est pas connu. Et puis, dernière interrogation : Quelle est l'ampleur du phénomène ? À Lariboisière, quand j'ai parlé aux médecins, ils m'ont quand même dit que beaucoup de séropositifs venaient dans leur service avec des syndromes coronaires aigus, ce qui ne leur semblait pas " normal ". Ils en voyaient trois, voire quatre par mois et, par rapport au nombre de séropositifs – qui n'est pas si élevé que ça par rapport à la population générale – associé à la tranche d'âge, des gens plutôt jeunes, cela leur semblait assez préoccupant [au cours de la table ronde ultérieure, ce point sera repris par F. Boccara : il s'agirait en fait de 3 à 4 par an].
Voilà pourquoi je voulais témoigner, pour qu'on puisse aussi répondre à ces questions. Et je suppose que vous en avez beaucoup aussi.

Jacky Dubouclez : Merci beaucoup Christophe. Je passe la parole au professeur Vittecoq, qui va nous parler de l'épidémiologie et des aspects historiques de ces atteintes.

3. Prise en charge du risque cardio vasculaire au cours de l'infection à VIH

Daniel Vittecoq

3.1 Introduction

Christophe Martet a tout dit : premièrement, il ne faut pas faire ce qu'il a fait. S'il y a la moindre suspicion, que ce soit vous-même, un de vos proches, un parent, ou autres, nous avons largement diffusé l'information dans notre service, ce qu'il faut c'est appeler le 15. Parce que le SAMU est complètement rodé à cette prise en charge ; la prise en charge en France par le SAMU est assez exceptionnelle. Donc faire le 15, sans hésitation ; il vaut mieux appeler pour rien que le contraire.
La deuxième chose, Christophe vous l'a dite, sans trop la développer. Quand j'ai commencé mes études de médecine, l'infarctus du myocarde, c'était vraiment épouvantable. C'est épouvantable, il ne faut pas vivre ce qu'il a vécu, mais à l'époque c'était des hospitalisations prolongées avec une mortalité assez lourde. Je crois que la prise en charge des maladies coronariennes est un secteur de la médecine qui

a le plus bénéficié du progrès des thérapeutiques, disons dans les deux dernières décennies. Avec les coronographies, les angioplasties, les stents, etc., l'hospitalisation dure globalement 72 heures. Autrefois ça n'était pas le cas. Ceci étant, ce n'est pas une joie d'avoir un infarctus. Cela pour dire qu'il n'y a vraiment pas à hésiter. Bien sûr, ce n'est jamais agréable, parce que dès qu'on parle du cœur, c'est d'une grande sensibilité, mais il vaut mieux tout faire par excès que par défaut. Et si possible prévenir – mais c'est un autre débat. J'ai quelques diapositives, qui datent d'une présentation que j'avais faite auparavant. Elles sont toujours d'actualité. Je les ai donc reprises en en rajoutant deux.

C'est un travail qui concerne toute mon équipe et particulièrement un cardiologue de l'hôpital Paul Brousse (initialement à l'hôpital Saint-Louis), Jean-Jacques Monsuez. Nous travaillons ensemble depuis une vingtaine d'années. Donc nous avons appris dans le domaine du sida à regarder les choses ensemble. Et il y a aussi l'équipe d'Alain Simon surtout et Gilles Chironi, qui est une équipe assez particulière puisqu'elle s'intéresse à la prévention des maladies cardio-vasculaires, équipe avec laquelle on a développé un axe de travail depuis maintenant 5 ou 6 ans.

3.2 Rappel historique

Avant, il n'y avait pas de traitements antirétroviraux, la mortalité était très importante. L'espérance de vie des patients s'est allongée, et bien entendu, je dirais, avec ma casquette d'évaluation des médicaments et de pharmacovigilance, qu'à partir de maintenant, les gens mourrant beaucoup moins et l'espérance de vie s'allongeant considérablement, chaque événement nouveau est une question qui interpelle. Est-ce que cela a un rapport ou pas avec l'infection à vih ? On peut décliner toutes les maladies qu'on peut avoir. On espère que les gens vont vivre les plus vieux possible. J'en suis franchement convaincu. Mais, bien entendu, ce sera toujours une question de savoir ce qui a à voir avec le vih, avec les traitements. Et s'il s'agit des traitements, lequel ? Et comme les traitements se complexifient de plus en plus, c'est très difficile à établir.
Dès la mise sur le marché des anti-protéases en 1996, on s'est rendu compte que le cholestérol n'évoluait pas forcément dans un bon sens. La société a eu beaucoup de mal à accepter le problème du cholestérol, les autorités de santé en particulier, puisqu'on a toujours dit qu'il ne fallait pas trop surveiller le cholestérol, parce qu'on avait peut-être peur que les médicaments qui font baisser le cholestérol et qui coûtent assez cher malgré tout, soient utilisés trop largement. Il y a même beaucoup de pharmacologues et d'épidémiologistes qui, avec beaucoup de bonne conscience, ont un petit peu freiné toute cette surveillance du cholestérol dans la population en général, en dehors du vih. Au jour d'aujourd'hui les choses sont clairement établies, chez un homme ou une femme lambda, en dehors du vih ou de quoi que ce soit, on sait que quand le taux de cholestérol est élevé, et durablement élevé, cela représente un facteur de risque qu'il faut certainement prendre en compte. Et il y a des traitements pour cela. Je pense que Franck Boccara va largement insister dessus, c'est une grande avancée de la thérapeutique et de la prévention, les statines, particulièrement ; plus personne ne nie leurs bénéfices. Ce qui ne veut pas dire que cela prévient à 100 %, mais c'est clairement, statistiquement démontré : il y a un impact.

Je tenais à présenter cela sur un mode historique parce que cette préoccupation devient évidente quand on dit que Christophe Martet – et ce n'est quand même pas rien – a fait un infarctus du myocarde. Dans le milieu associatif, cela compte. Mais le phénomène n'est pas nouveau. On peut dire que l'on s'interroge aujourd'hui, mais ce n'est pas nouveau. Cette interrogation a commencé, pour moi qui m'intéresse à l'évaluation des médicaments, en 1998. Je vais vous raconter l'anecdote parce que je trouve qu'elle est très intéressante. Je vous rappelle : la mise sur le marché des anti-protéases c'est 1996. Le débat au sein de la communauté des infectiologues est : est-ce que le cholestérol augmente, ou est-ce qu'il n'augmente pas ? On pose la question aux cardiologues, qui disent que ça n'est pas terrible, mais pas forcément durable. Tout ce qu'il y a de marqué dans les RCP (rapports cliniques et précliniques), on ne sait pas très bien quel impact ça a. Et puis, on a vu un infarctus, deux infarctus. À ce moment-là, on s'est dit que quelque chose se passait, qu'il fallait à tout prix le rapporter. On a fait ce qui se fait d'habitude, à savoir une publication dans le Lancet. Et il se trouve que dans le même numéro du Lancet, deux autres équipes rapportaient deux ou trois cas d'infarctus du

myocarde. C'était en 1998, après un groupe de travail qu'on avait eu à l'Agence ; ceux qui travaillent au TRT-5 connaissent ce grand personnage qu'était Jean-Michel Alexandre. Je me souviens qu'après la réunion, je suis allé dans son bureau, et au moment où j'y rentrais, il me dit : " Alors, on décrit une nouvelle épidémie. " Je ne comprenais pas de quoi il parlait. Quand on écrit au Lancet, on ne sait pas forcément si on va être publié, s'il va y avoir des modifications. Cela m'a montré qu'il lisait le Lancet au jour le jour, parce que je ne savais pas qu'il était sorti ce matin-là. Et qu'il avait donc vu que dans le même numéro des lettres rapportaient des cas d'infarctus du myocarde chez des séropositifs traités. Il m'a alors dit que ce débat que nous avions sur les problèmes de cholestérol représentait quelque chose. Aujourd'hui il y a trois cas chez les activistes, tout à coup on peut dire que c'est une épidémie qui démarre, alors que c'était la même problématique en 1998. Cela nous interpellait beaucoup. On s'est dit, après quelques réflexions, l'année suivante je crois, et dans la mesure où il y a eu quelques autres cas, que nous allions faire une enquête de pharmacovigilance.

Nous avons lancé une enquête auprès de tous les services de cardiologie et de maladies infectieuses en leur demandant si, dans la période du tant au tant, ils avaient vu des infarctus du myocarde chez les patients séropositifs traités.

À cette époque, je crois qu'on découvre, je ne sais plus, 70 ou 80 infarctus du myocarde, qui en fait n'étaient pas recensés en termes de pharmacovigilance. D'ailleurs ce n'était pas certain que cela ait un rapport avec les traitements. En tout cas c'était une réalité, sans qu'on le sache. Il y avait, sans qu'on le sache, un événement qui se passait chez les patients séropositifs. Nous-mêmes avons continué à faire notre collection des cas. Il y en a eu 5 en 1996. En cas cumulés, on en était à 24 en 1997. Les 120 cas d'atteintes coronariennes ont été mis au jour par cette enquête faite auprès des cardiologues ou des infectiologues. 80 % des patients, à l'époque (on était en 1999), recevait des anti-protéases. 90, c'est-à-dire globalement les trois quarts, c'était des infarctus du myocarde, globalement typiques. La réaction des cardiologues à cette époque était simple : " Mais, de toute façon, pourquoi les séropositifs ne feraient pas d'infarctus du myocarde ? "

C'était à peu près comme ça que cela se passait. Bien sûr il y avait le cholestérol. Quand on regardait le dossier auparavant, on se rendait compte que le taux de cholestérol n'était pas normal depuis quelques temps. Ce qui a quand même frappé les cardiologues, malgré tout, dès le départ, c'est que, par rapport à leur expérience, les sujets semblaient plus jeunes que dans la population habituelle des gens qui font un infarctus du myocarde.

3.3 Incidence de l'infarctus du myocarde dans les essais pivotaux des PI (inhibiteurs de protéase)

Incidence de l'infarctus du myocarde dans les essais pivotaux des PI

	PI			Non PI				
	cas	Personne - années	Taux par 1000 pa	cas	Personne - années	Taux par 1000 pa	Risque relatif	5 % IC
Indinavir	5	2051,4	2,44	2	673,7	2,97	0,82	0,16 -6,11
Nefinavir	1	1129,1	0,89	0	104,6	0	Inf	0,005 -inf
Ritonavir	4	1794,4	2,23	1	356	2,81	0,79	0,1 -19,7
Invirase	7	3943,8	1,77	0	1727,4	0	inf	

À ce moment-là, avec Jean-Michel Alexandre, on s'est dit qu'il fallait porter ce débat. On s'est tourné vers les industriels qui nous ont dit, comme c'est marqué dans les RCP, que dans les essais thérapeutiques ils n'avaient pas vu d'infarctus du myocarde. Vous savez que les essais, thérapeutiques, à l'époque, étaient contrôlés contre placebo pour les anti-protéases. On avait la colonne des événements, en termes de tolérance, de pharmacovigilance et puis le groupe placebo dans l'autre colonne. Il y avait de temps en temps un cas, mais il n'y avait pas de quoi fouetter un chat, et donc les industriels ont dit : " Non, il n'y en a pas, ce n'est pas un problème ". C'est difficile de faire travailler les industriels les uns avec les autres, ils peuvent s'allier quand il y a des bénéfices. En termes de tolérance, ils ont parfois du mal. Ou, en tout cas, ils s'entendent bien pour montrer que c'est le voisin qui est plus toxique que l'autre. On a fait une réunion à l'Agence Européenne – parce que maintenant, la mise sur le marché des médicaments est européenne (agence européenne du médicament, http://www.emea.eu.int/htms/aboutus/emeaoverview.htm, EMEA) – en demandant à tous les industriels de sortir, dans toutes les études qui avaient été faites (pas seulement les études pivotales, mais

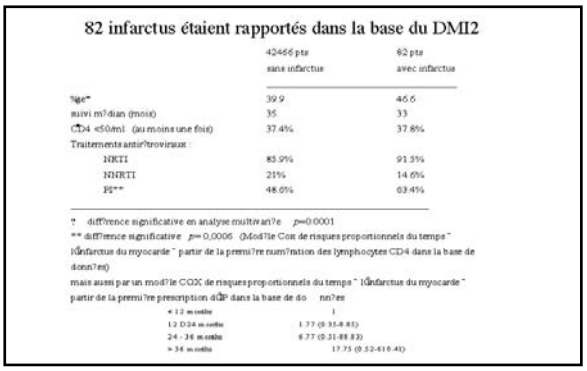
l'ensemble des études qui avait été faites), les événements coronariens qui avaient été vus dans toutes ces études. Et on avait quelque chose qui était disparate, ils étaient tous, globalement, satisfaits de leurs résultats, mais on leur a dit de faire quand même, malgré tout, une méta-analyse. Et je m'en souviens très bien, c'est une séance qui m'a beaucoup marqué, parce qu'ils ont fait tout de suite sur leur ordinateur une méta-analyse. Ils sont très forts quand ils ont des possibilités de faire des calculs. La méta-analyse était à la limite de la significativité. Donc, il y a un bruit de fond, qui laisse à penser qu'il y a quelque chose qui se passe, sans pour autant affirmer un phénomène. Et sans pour autant pouvoir faire l'imputabilité.

3.4 La mise en place de l'oversight committee en 1999

Ce qui a été décidé donc, au niveau de l'Agence Européenne, sous l'impulsion de Jean-Michel Alexandre, ça a été de mettre en place un *oversight committee* (c'était une première). Il a été mis en place en 1999, sous la présidence d'Ian Weller, qui est anglais. C'est une espèce de contrat d'objectif entre neuf industriels qui fabriquent des médicaments et des autorités d'épidémiologie – le DMI-2 [dossier médical, épidémiologique et économique de l'immunodéficience humaine, outil d'informations sur les personnes vivant avec le vih propriété du ministère de la santé], les Agences Nationale d'évaluation des médicaments et la FDA [Food and Drug Administration américaine], et impliquant le support des deux grosses études épidémiologiques, qui sont l'étude Veterans et l'étude DAD, et de beaucoup d'autres études, l'étude Aproco, etc. Il s'agit de faire un melting pot de toutes ces études et de suivre cela de façon prospective, année par année, pour voir globalement ce que cela donne. Ce travail est en cours à l'heure actuelle.

C'est à mon avis la première tentative de travail coopératif entre Agence Européenne et FDA sur cette thématique du risque cardiovasculaire, qui initialement était partie des anti-protéases et qui aujourd'hui s'élargit un peu, parce qu'il n'est pas certain que cela ne concerne pas les autres médicaments anti-vih.

3.5 Analyse de 82 cas d'infarctus du myocarde dans le DMI-2



82 infarctus étaient rapportés dans la base du DMI2

	4246 6 pte sans infarctus	82 pte avec infarctus
%ge*	39.9	46.6
suivi m?dian (mois)	35	33
CD4 <50/ml (au moins une fois)	37.4%	37.8%
Traitements antir?troviraux :		
NRTI	85.9%	91.5%
NNRTI	21%	14.6%
PI**	48.6%	63.4%

? diff?rence significative en analyse multivari?e p=0.0001

** diff?rence significative p= 0,0006 (Mod?le Cox de risques proportionnels du temps " l'infarctus du myocarde " partir de la premi?re num?ration des lymphocytes CD4 dans la base de donn?es)

mais aussi par un mod?le COX de risques proportionnels du temps " l'infarctus du myocarde " partir de la premi?re prescription d'IP dans la base de do nn?es

< 12 m onths	1
12 D 24 m onths	1.77 (0.35-8.85)
24 - 36 m onths	6.77 (0.31-88.83)
> 36 m onths	17.75 (0.52-610.41)

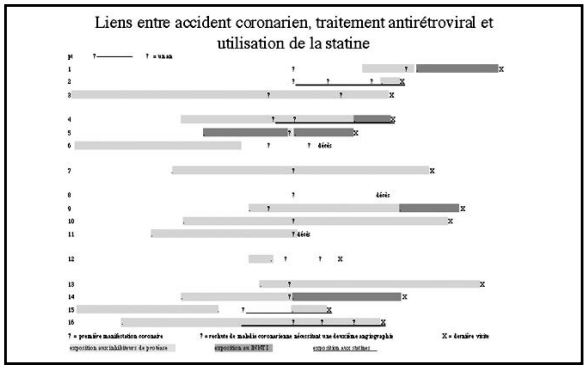
Et par ailleurs, localement, en même temps qu'on faisait cette enquête dans les différents services de cardiologie, on a demandé à Dominique Costagliola (unité INSERM, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris) de regarder dans le DMI-2. Ce n'était pas évident à l'époque puisque l'événement cardio-vasculaire, l'infarctus du myocarde, ne faisait pas partie des événements qui était saisis. Dans le DMI-2, quand quelqu'un fait une pneumocystose, on marque pneumocystose, donc c'est enregistré dans la banque de données, etc, mais à l'époque l'infarctus du myocarde ne faisait pas partie des choses qu'on regardait. Donc l'analyse qui a été faite à l'époque par Dominique était quand même malgré tout un peu perturbante, parce qu'elle montrait que si on comparait les différents critères de la base de données sans infarctus par rapport à 82 patients qui avaient fait un infarctus, les patients faisant un infarctus étaient un petit peu plus vieux que les autres. Ce qui n'est pas tellement surprenant, on sait que les infarctus surviennent chez une population plus âgée, et par principe si on prend la population des séropositifs on peut s'attendre à ce qu'il y ait des T4 un peu plus bas, etc. Donc on peut enregistrer cela comme on veut, dire que c'est parce qu'on a les T4 plus bas qu'on va faire un infarctus ou autre, on peut manier cela dans tous les sens. La seule grosse chose qu'on puisse dire, malgré tout, c'est qu'il y a un lien avec l'âge, qui fait visiblement une différence.

3.6-a Etude sur 16 séropositifs ayant fait un infarctus du myocarde

C'est un travail qu'on a fait à Paul Brousse. À l'époque, cela doit être fin 1999, on en était, dans notre expérience à 16 infarctus. On a pris les paramètres de nos 16 patients, et on a fait comme Dominique Costagliola, les 16 infarctus versus les 842 de notre base de données qui n'avait pas fait d'infarctus. On retrouve la même

chose. Ce sont principalement des hommes (une seule femme). Les patients sont un peu plus âgés, ils ont 48 ans à la place de 43 ans. Les poids sont globalement à peu près identiques. Les T4 sont un peu plus bas dans le groupe de ceux qui on fait un infarctus. Mais à mon avis, en juin 1999, au moment où on a fait cette étude, le marqueur T4 a probablement plus de valeur discriminative qu'il n'en aurait aujourd'hui. Et l'élément qu'on a trouvé, qui était important, c'était le tabagisme. Pas une différence significative, malgré tout, mais en regardant nos chiffres (Franck Boccara va nous dire quels sont les chiffres du tabagisme dans la population générale), nous avions le sentiment que dans la population vih, enfin de celle suivie à Paul Brousse, que les patients ayant fait des infarctus fumaient un peu plus que la population générale. Et c'est certainement un paramètre qui joue un grand rôle.

3.6-b Liens entre accident coronarien, traitement antirétroviral et utilisation de la statine



La diapositive montre, et c'est intéressant, le lien avec l'événement antiprotéase. L'antiprotéase est marqué en jaune. On voit que finalement l'événement se situe au milieu. On voit un certain nombre de patients, qui ont reçu des anti-protéases avant l'événement. Un patient, par exemple, ne recevait pas d'antiprotésase quand il a fait un infarctus. On ne peut pas dire que ce soit l'antiprotéase qui l'ait provoqué l'infarctus. Il a été traité après. Et il refait une rechute de son infarctus. Peut-on dire que c'est lié à l'antiprotéase ? Il y a des infarctus qui peuvent rechuter. Un autre patient en a fait deux. Cet autre aussi. Chez celui-là il n'y a pas d'antiprotéase. Chez celui-ci, si. Il y a donc comme un " bruit de fond " antiprotéase. Si on faisait l'étude aujourd'hui, tout le monde ou presque reçoit des antiprotéases ou en a reçu, cela serait encore plus difficile à analyser.

3.6-c Aspects cliniques

Elle porte sur la maladie en elle-même. L'infarctus s'est manifesté comme premier événement coronarien chez 13 des 16 patients. Je ne sais pas si on a défini que Christophe Martet a fait un infarctus ou un symptôme coronarien, mais enfin, globalement c'est la rentrée brutale dans la maladie coronaire. Parce qu'on peut, Franck Boccara va nous le dire, rentrer dans la maladie coronarienne de façon progressive avec une angine de poitrine, qui va s'aggraver et qui peut aboutir à un infarctus, donc c'est un signe prémonitoire, ou alors c'est l'orage brutalement qui survient. Dans la majorité des cas, malgré tout, je crois que c'est recensé par les cardiologues, s'il y a une spécificité de l'infarctus par les séropositifs, c'est que les infarctus sont plus jeunes, et volontiers plus brutaux dans leurs manifestations. Je ne vais pas trop détailler sur les critères. J'insiste sur le délai et sur le 15. Chez 13 patients, le délai moyen entre le début des symptômes et l'arrivée en soins intensifs était de 230 minutes. Ce qui est quand même bien. Encore une fois, au moindre signe d'alerte, appeler le 15, ils savent ce qu'il faut faire. Après il y a eu la coronographie et puis l'angioplastie, les stents, etc.

3.6-d Pronostic

Il y a quand même eu à l'époque, sur ces 16 patients, trois décès. Un décès au moment de l'infarctus. La prise en charge s'est beaucoup améliorée, mais cela reste quand même une maladie sérieuse, et bien sûr, il y a des gens qui peuvent décéder d'épisodes aigus, voire à distance.

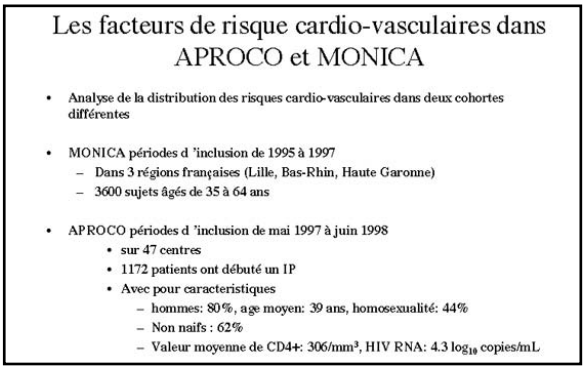
3.6-e Conclusion

A l'époque l'analyse suggérait un taux élevé d'accidents coronaires dans cette population. Si on comparait à l'étude Monica, nous avions l'impression d'avoir un facteur de risque quasiment multiplié par trois. En tout cas c'est ce que j'ai dit et publié. Je ne dirais plus la même chose aujourd'hui. Maintenant les malades sont tellement informés, et ce que nous avons fait à Paul Brousse en travail prospectif d'évaluation avec l'étude Atema (voir paragraphe 9), par exemple, fait qu'il y a une telle sensibilisation dans le service à l'heure actuelle, qu'on en voit moins. Et je crois que, à mon sens, cela va être un gros problème dans la définition disons épidémiologique. C'est-à-dire, qu'il y a, à

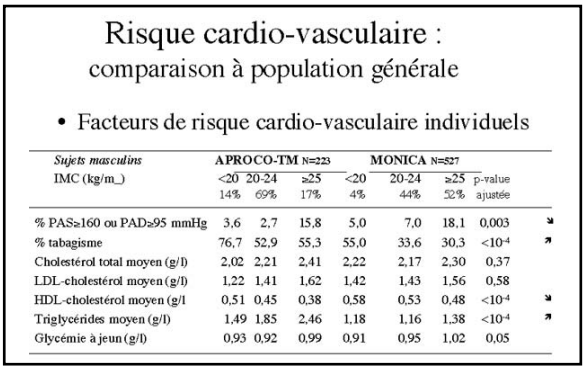
mon avis, réellement un sur-risque, pour lesquels les anti-protéases, il ne faut pas diaboliser les choses, ne sont pas un élément majeur. Mais c'est un sur-risque parmi d'autres facteurs de risques, sur lesquels on va revenir, et c'est sûr qu'il ne vaut mieux pas cumuler les facteurs de risques, comme dans ce type de pathologie. Et plus on agit sur les différents facteurs de risques, plus on des chances de diminuer l'expression de la maladie coronarienne en elle-même, ou de la retarder en tout cas. Et pour moi le premier paramètre, plus que les anti-protéases, c'est vraiment le tabac. Donc il vaut mieux ne pas fumer beaucoup quand on a les coronaires qui sont un peu sensibles. Mais c'est connu.

3.7-a Les facteurs de risque cardio-vasculaires dans les deux cohortes APROCO et MONICA

Nous avons comparé la cohorte Aproco (qui permet en particulier de voir l'ensemble des éléments du facteur métabolique), au paramètre de l'étude Monica



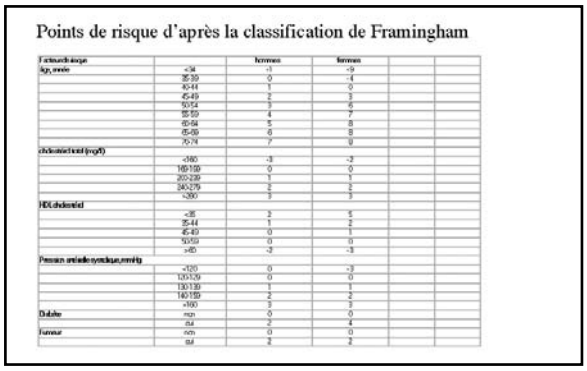
3.7-b Risque cardio-vasculaire : comparaison à la population générale



Sujets masculins	APROCO-TM N=223			MONICA N=827				
IMC (kg/m_)	<20	20-24	≥25	<20	20-24	≥25	p-value	
	14%	69%	17%	4%	44%	52%	ajustée	
% PAS≥160 ou PAD≥95 mmHg	3,6	2,7	15,8	5,0	7,0	18,1	0,003	↘
% tabagisme	76,7	52,9	55,3	55,0	33,6	30,3	$<10^{-4}$	↗
Cholestérol total moyen (g/l)	2,02	2,21	2,41	2,22	2,17	2,30	0,37	
LDL-cholestérol moyen (g/l)	1,22	1,41	1,62	1,42	1,43	1,56	0,58	
HDL-cholestérol moyen (g/l	0,51	0,45	0,38	0,58	0,53	0,48	$<10^{-4}$	↘
Triglycérides moyen (g/l)	1,49	1,85	2,46	1,18	1,16	1,38	$<10^{-4}$	↗
Glycémie à jeun (g/l)	0,93	0,92	0,99	0,91	0,95	1,02	0,05	

Le risque relatif est de 1,2. L'étude Monica, c'est un registre de la maladie coronarienne en France, qui se fait sur 4 ou 5 centres. Il y a 4 régions, où vraiment il y a une vigilance, ancienne, depuis 10 ou 15 ans, de la maladie coronarienne et de ses spécificités, pour voir l'âge, le tabac, le cholestérol, etc. L'étude Aproco dit effectivement, qu'il y a en tout cas tous les éléments pour faire un risque ; en sachant que le cholestérol du patient séropositif qui reçoit une statine n'est pas forcément le cholestérol de Monsieur Dupont. Son " cholestérol génétique " est peut-être plus délétère, ou moins, je n'en sais rien, que le cholestérol de, disons, Christophe Martet, qui avait un cholestérol normal, qui prend un médicament, qui alors a le taux de cholestérol qui augmente, et qui d'ailleurs, si on arrêtait le traitement, aurait le taux de cholestérol qui se normaliserait peut-être. Donc on ne sait absolument pas ce qu'il faut prendre comme repère, on est sur un terrain totalement innovant. Est-ce qu'il faut compter la période d'exposition à un taux de cholestérol supérieur à tant ? Il y a beaucoup de paramètres qui sont très difficiles à décoder. Tout cela est difficile à analyser.

3.7-c Score de Framingham



C'est un score qui est bien connu des radiologues, si on apprécie les facteurs de risques cumulatifs, c'est-à-dire, la probabilité de faire un infarctus du myocarde dans les 10 ans qui suivent. On sait que quand on est plus âgé la probabilité est plus forte. À 20 ans, c'est quand même un peu différent. Il faut prendre en compte le paramètre âge, suivant qu'on est un homme ou une femme, le cholestérol, suivant qu'on est un homme ou une femme, le HDL cholestérol, la pression artérielle, le diabète suivant qu'on est fumeur ou non.

On met cela sur des abaques [tables spéciales utilisées pour simplifier les calculs] et on voit après cela la cumulation des facteurs de risques. Si vous êtes tabagique, s'il y a des antécédents familiaux, une hypertension, un diabète non

contrôlé, il y a plus de chances de faire un infarctus du myocarde que quelqu'un qui n'a aucun de ces paramètres.

Niveau de risque d'après la classification de Framingham

Age (Lowest risk level)	30-34 (2%)	35-39 (3%)	40-44 (3%)	45-49 (4%)	50-54 (5%)	55-59 (7%)	60-64 (8%)	65-69 (10%)	70-74 (13%)	Absolute Risk	Absolute Risk
Points ↑										Total CHD%	Hard CHD%
0	1.0									2%	2%
1	1.5	1.0	1.0							3%	2%
2	2.0	1.5	1.5	1.0						4%	3%
3	2.5	1.7	1.7	1.5	1.0					5%	4%
4	3.5	2.3	2.3	1.8	1.4	1.0				7%	5%
5	4.0	2.6	2.6	2.0	1.6	1.1	1.0			8%	6%
6	5.0	3.3	3.3	2.5	2.0	1.4	1.3	1.0		10%	7%
7	6.5	4.3	4.3	3.3	2.6	1.9	1.6	1.3	1.0	13%	9%
8	8.0	5.3	5.3	4.0	3.2	2.5	2.0	1.6	1.2	16%	13%
9	10.0	6.7	6.7	5.0	4.0	2.9	2.5	2.0	1.5	20%	16%
10	12.5	8.3	8.3	6.3	5.0	3.6	3.1	2.5	1.9	25%	20%
11	15.5	10.3	10.3	7.8	6.1	4.4	3.9	3.1	2.3	31%	25%
12	18.5	12.3	12.3	9.3	7.4	5.2	4.6	3.7	2.8	37%	30%
13	22.5	15.0	15.0	11.3	9.0	6.4	5.6	4.5	3.5	45%	35%
>14	26.5	>17.7	>17.7	>13.3	>10.6	>7.6	>6.6	>5.3	>4.1	>53%	>45%

3.8 Evaluation prospective

J'ai toujours pensé qu'on aurait du mal à savoir, à travers nos études, le lien entre événement cardiovasculaire et thérapeutique. Pour une raison simple, c'est qu'on tient beaucoup à nos malades, en tout cas ceux qui s'en occupent, et si on voit un cholestérol anormal à un moment, on va donner de la statine, s'il y a une hypertension on va la traiter, si etc. Donc, à la limite, pour savoir on ne ferait rien, mais on ne va pas rester dans une situation d'attente et ne rien faire, ce serait non éthique et contraire aux pratiques médicales. J'ai toujours pensé que cela serait très difficile à terme de savoir la réalité des choses. Nous avons décidé d'avoir plutôt une approche physiopathologique. Je ne suis pas cardiologue, et Franck Boccara serait beaucoup plus critique que moi, mais j'ai suivi ce que me disaient les collègues de Broussais. Il y a des paramètres morphologiques qu'on peut suivre : l'échographie carotidienne, les plaques d'athérome [plaque d'obstruction dans le conduit des vaisseaux] ; on peut, jeune, avoir des plaques d'athérome, à 30 ans, 40 ans. Et on sait que quand on a des plaques d'athérome à 30, 40 ans, c'est plus péjoratif que de ne pas en avoir. Et, surtout, il y a des choses qu'on peut beaucoup plus quantifier. C'est la mesure de ce qu'on appelle l'épaisseur intima-média de la carotide, et là je crois que c'est un peu débattu, mais pour certains cardiologues, ce serait vraiment un paramètre intéressant pour apprécier la probabilité de développer un événement.

3.9 L'étude ATEMA

Nous nous sommes lancés dans une étude, qui est sous le contrôle de l'ANRS, l'étude Atema. C'est une cohorte en fait. Son but est d'essayer d'apprécier le sur-risque cardio-vasculaire chez les patients sous HAART. Donc, en fait, on part de l'hypothèse que c'est le HAART qui est responsable de nos désagréments. Cependant il y a une hypothèse non exclue que Christophe Martet a envisagé, qui est celle du vih. Il n'est pas impossible que le vih joue un rôle dans l'athérosclérose, pour laquelle à l'heure actuelle les phénomènes inflammatoires sont de plus en plus importants. Peut-être que c'est la combinaison vih et HAART, peut-être que c'est le VIH seul. Donc nous avons voulu faire une étude qui compare globalement trois cohortes de patients en mesurant de façon prospective l'épaisseur intima-média. C'est-à-dire qu'on fait une photo à un moment donné, et on la refait à 1 an, 2 ans, 3 ans. L'étude doit durer 3 ans. Il y a 4 temps. On a fait des calculs d'effectifs. C'est Geneviève Chene qui a fait le suivi de la cohorte. Il y a 100 patients séropositifs traités. Sur les traitements, nous n'avons pas dit qu'on allait regarder Kaletra par rapport à Viracept, etc. C'est le fait d'être traité qui importe, y compris avec des non nucléosidiques. Ce n'est pas spécifiquement les anti-protéases. Donc on va comparer ces 100 patients séropositifs traités à 100 patients séropositifs non traités. Il faut les trouver, ce qui n'est pas facile, mais en tout cas on est dans l'intention de ne pas les traiter. S'il faut les traiter au cours de l'étude, on va quand même les traiter, je vous rassure. Et puis il y a 100 patients séropositifs. Où les a-t-on trouvés ? C'est l'avantage de travailler avec Alain Simon, qui a sa base de données. Il s'agit de personnels de la société d'assurance AXA. La compagnie d'assurance AXA s'est lancée dans un gros travail d'évaluation du risque coronarien et donc a proposé l'étude à son personnel, avec leur assentiment, etc.
On a donc un suivi de l'épaisseur intima-média chez plusieurs centaines de personnes, et on fait ainsi un appariement suivant le sexe, l'âge, suivant les différents paramètres.

L'étude a commencé il y a trois ou quatre ans. Les inclusions sont finies maintenant. Certains patients sont arrivés maintenant à la fin du dernier pointage, donc nous aurons des résultats d'ici un an. C'est le temps nécessaire, à mon avis, pour décoder les choses. Voilà où nous en sommes.

3.10 La conclusion de l'oversight committee en février 2003

Le fameux *oversight committee* de 1999 s'est réuni tous les ans pendant 3 ans, et a donc donné une mouture finale en février 2003. Elle dit d'abord, je vous rassure tout de suite, qu'on ne retire pas les anti-protéases du marché. Cela aurait pu être une question. On a quand même retiré le Vioxx pour le risque vasculaire. Le rapport bénéfice-risque du HAART reste largement favorable. Globalement il y a deux grosses cohortes qui sont les DAD et les Veterans qui donnent des résultats opposés. Quand on a ce genre de résultats, les choses ne sont pas évidentes. Il y a quelque chose, mais ce n'est pas évident.

Ce qu'on demande, et c'est encore un effort soutenu de l'EMEA et de la FDA, c'est que ces deux études qui étaient censées s'arrêter à trois ans aient encore un suivi de deux ans, parce que, on ne sait jamais, on peut voir à deux ans des choses qui apparaissent. Voilà où nous en sommes dans la situation épidémiologique d'aujourd'hui. C'est un message rassurant malgré tout, je crois qu'on peut manager les anti-protéases et ces médicaments mais en faisant quand même attention à l'ensemble des paramètres. Pour mémoire, un mot à propos d'un autre médicament. Je ne sais pas s'il y a des industriels ici ; quand j'ai fait la diapositive, je n'ai pas voulu mettre le nom du laboratoire, mais je vous rappelle que le Vioxx a été retiré du marché. Le Vioxx est un anti-inflammatoire, de la famille des coxib [inhibiteur de la cyclooxygénase 2], soi-disant plus efficace que les autres et mieux toléré. Et il y a eu une forte pression pour que cela soit prescrit. Le Vioxx, comme le Celebrex et les médicaments de cette famille, sont sur le marché depuis 3 ans ou 4 ans à peu près, et assez rapidement on s'est rendu compte qu'il y avait un petit " bruit de fond " sur les problème coronariens. Il y a d'ailleurs eu un message sur le site de l'AFSSAPS et plusieurs lettres aux prescripteurs pour alerter en disant qu'il y avait quand même un problème. Et le clou a été obtenu, vous l'avez su par la presse, il y a 15 jours, à travers une étude qui n'a rien à voir avec les indications du Vioxx, puisque le Vioxx est un anti-inflammatoire. Je m'écarte un peu du sujet, mais c'est important de le comprendre, parce que c'est un bon modèle par rapport aux médicaments du vih. Il y a une théorie qui laisse à penser que quand les gens ont une polypose colique [polypes du côlon], une colite [inflammation du côlon] récidivante qui peut mener vers le cancer, donner un traitement anti-inflammatoire serait bénéfique. Il y a eu plusieurs études là-dessus, on a essayé l'aspirine par exemple. Et donc, là, il y a eu une grosse étude qui a été faite, Vioxx versus placebo, pour les comptes cela étendrait le marché du Vioxx, ce qui ne serait pas mal. L'étude a été faite, sur une longue durée, sur une population de patients âgés, plus âgés que dans la population générale de tout ce qui a été fait comme essais thérapeutiques pour le Vioxx. Le laboratoire ne voulait pas y croire, puisqu'il était debout sur les freins pour dire qu'il n'y avait pas de risques cardio-vasculaires. On voit au contraire qu'à 18 mois, il y a deux fois plus d'infarctus du myocarde dans le groupe Vioxx que le contraire. Ce qui à mon avis ne justifiait pas forcément le retrait du Vioxx, mais le laboratoire s'est tellement opposé, en disant que ce n'était pas vrai, qu'il s'est dit après, par crainte des procès, qu'il valait mieux le retirer du marché. C'est l'histoire du Vioxx. Pour les antiprotéases, à mon avis, le risque est quand même moindre. Même si je suis convaincu en mon âme et conscience qu'il y a quand même un sur-risque et que c'est un phénomène qu'il ne faut pas banaliser. Je m'arrêterai là.

3.11 Questions de la salle

Jacky Dubouclez : Merci beaucoup. Est-ce que vous avez des questions à poser au professeur Vittecoq ? Plutôt des questions techniques, ou des choses que vous auriez mal comprises ?

Emmanuel : Je suis très étonné que, finalement, vous mettiez autant en avant le fait que les séropositifs soient majoritairement fumeurs, par rapport à l'impact des traitements. Parce que de fait, c'est du vécu, certes, mais, moi, j'ai un ami qui est mort en février, et j'ai un autre ami qui a fait un accident vasculaire, il me semble en mars. C'est quand même beaucoup, et ça m'étonne vraiment. Visiblement vous n'avez pas fait d'étude comparative entre fumeurs séronégatifs sans traitements et fumeurs séropositifs avec traitements. Par ailleurs, qu'y a-t-il comme enquête de morbidité pour voir un peu plus à quoi ça expose ? Parce que ce n'est pas n'importe quoi un problème cardiaque, on en meurt. Et on a effectivement d'autres effets secondaires, ou d'autres effets de toxicité, mais ceci, c'est particulièrement inquiétant. Je voulais vous demander aussi ce qui était fait pour avertir les services. L'autre jour, je suis tombé sur un cardiologue dans mon service vih à Bicêtre, je lui en ai parlé et il m'a dit

: “ Non, on n’a pas du tout plus de séropositifs que de séronégatifs, il n’y a rien qui se passe ”. Et finalement je ne suis pas persuadé que le message soit réellement passé. Ni dans les services, et peut-être pas non plus dans les SAMU. Aussi parce que par rapport à notre prise en charge, il faut qu’ils soient avertis.

Daniel Vittecoq : Les SAMU connaissent. En fait, le travail que je vous ai présenté avait été publié dans un journal pour le SAMU. Sur le risque du tabac, je pense que Franck Boccara va en parler, il y a un sur risque avec le tabagisme, mais il y a, bien sûr, des infarctus avec des gens qui n’ont jamais fumé. Nous en avons. Je crois que c’est 70 %, cela doit être deux ou trois qui ne doivent pas être fumeurs. C’est tout le problème du tabac. C’est la même chose, globalement, pour le cancer du poumon, il y a un petit sur-risque, on a tendance à penser qu’il y a un peu plus de cancer du poumon chez les sujets séropositifs. Et pour les cancérologues, c’est totalement lié à l’effet tabac. Ceci étant il y a des gens qui meurent d’un cancer du poumon et qui n’ont jamais fumé. Ça fait partie des éléments de facteurs de risque. Faire une étude qui essaierait de démontrer l’incidence du tabac de façon prospective entre fumeur et non-fumeur, je crois que cela existe en cardiologie. Dans la problématique vih, il faudrait beaucoup de temps pour regarder. Cela peut arriver chez des gens qui ne fument pas. Pour l’étude Atéma, par exemple, je ne peux pas donner les résultats parce que je ne les ai pas ; simplement, sur la comparaison des groupes à l’inclusion, il semblerait qu’il y ait un peu plus de plaques d’athérome sur les carotides, mais il semblerait que ce soit minime dans le groupe des patients séropositifs traités. On n’a pas calculé l’épaisseur intima-média, on la regardera à la fin seulement. Ce que je peux vous dire, c’est qu’à n’importe quel moment de l’évaluation, quand on dit à quelqu’un qu’il y a une plaque d’athérome sur la carotide, généralement il arrête de fumer. En tout cas, transitoirement. Mais c’est à peu près comme l’effet Knock et la photo du foie. Tous les gens connaissent ça en cardiologie, il y a des gens qui font un infarctus, qui arrêtent de fumer, et qui après reprennent. On ne peut pas tout axer sur le tabac, mais c’est un paramètre important, et pour lequel, en cardiologie, il a été vraiment démontré que le pire c’est dose-dépendant au moment de l’épisode, c’est à dire que le pire c’est de fumer beaucoup dans les périodes qui ont précédé l’infarctus.

Mickaël : Je voudrais juste une petite précision. Par tabac, qu’entendez-vous ? Est-ce que vous entendez quelqu’un qui fume deux cigarettes quotidiennement ? Et puis, Christophe l’a un tout petit peu évoqué, je sais que ce sont des données qui ne sont pas observables, mais est-ce qu’il y a des incidences liées au pétard, ou à ce genre de choses ? Ce n’est pas une fausse question, dans le sens où on sait que le pétard ouvre l’appétit, et qu’on sait que pour des séropos ça peut être quelque chose d’important.

Christophe Martet : J’ai arrêté il y a un an, j’ai arrêté plusieurs fois de fumer depuis cinq ans, mais là c’était la bonne, c’est-à-dire que depuis juin 2003 j’avais vraiment arrêté de fumer, mais effectivement je fumais un pétard de temps en temps, et les cardiologues m’ont dit que c’était très mauvais, sans doute que le Dr Boccara pourrait le dire. C’est très mauvais, en fait, parce que c’est à ce moment-là qu’on génère une pression forte sur les artères, et chez quelqu’un qui a peut-être déjà des soucis ou une fragilité parce qu’il a beaucoup fumé, ça présente un gros risque. C’est-à-dire que si on arrête, il vaut mieux arrêter complètement.

Franck Boccara : Il n’y a pas grand chose sur le haschich et l’incidence de l’infarctus du myocarde. Ça provoquerait peut-être des vaso-spasmes, mais on ne sait pas très bien. Par contre la cocaïne, c’est l’horreur, c’est une catastrophe. C’est la première cause d’infarctus du myocarde chez les moins de 40 ans dans l’état de New York. La cocaïne crée un vaso-spasme, une fermeture brutale de l’artère coronaire avec un thrombus. Sur le haschich, réellement il n’y a pas grand chose de fait.

Anonyme : C’est associé à une cigarette la plupart du temps.

Franck Boccara : Oui, voilà. Mais est-ce qu’il y a un effet supplémentaire, je ne sais pas. Il n’y a pas grand chose dans la littérature.

Jacky Dubouclez : Les poppers ?

Franck Boccara : C’est un effet tachycardisant, donc on augmente la consommation d’oxygène du myocarde. Toute drogue qui entraîne une

tachycardie importante peut favoriser, entraîner des vaso-spasmes, des vaso-constrictions des artères, et peut entraîner un infarctus du myocarde. C'est totalement contre-indiqué chez quelqu'un qui a fait un infarctus du myocarde, qui a une maladie coronaire.

Christophe Martet : Moi je ne peux plus rien prendre, de toute façon.

Anonyme : Je voudrais poser une question en ce qui concerne la trithérapie. J'avais lu il y a quelques années, en ce qui concerne particulièrement le Kaletra, que certains médecins recommandaient de faire des électrocardiogrammes, avec des tests d'efforts, au moment de la mise sous Kaletra. Je voudrais savoir ce que vous en pensez. Parce que cela serait l'anti-protéase la plus impliquée dans ces phénomènes.

Franck Boccara : Daniel Vittecoq pourrait répondre mieux que moi. Pour ma part, on me demandait l'année dernière, c'était en ATU, je crois, d'analyser les électrocardiogrammes avant et après la mise en route du traitement par Kaletra, parce qu'on pensait que cela pouvait entraîner une anomalie du QT [un des paramètres pouvant être déterminé sur un électrocardiogramme et correspondant à la durée de repolarisation ventriculaire].En fait, on s'est rendu compte que cela ne servait à rien, et surtout que cela n'allongeait pas le QT, mais Daniel Vittecoq doit connaître mieux que moi puisqu'il y a avait une commission à l'AFSSAPS là-dessus. Mais il n'y a pas d'épreuve d'effort demandée avant la mise sous Kaletra.

Daniel Vittecoq : Tous les antiprotéases peuvent allonger l'espace QT, mais, sur ce point, je crois qu'au niveau de la sécurité il n'y a aucun problème. C'est plus, à mon avis, qu'il y a une perception de ce risque cardio-vasculaire. Je vous ai raconté toute l'histoire rétrospectivement, et finalement, en fait, ce n'est pas un élément nouveau, mais ça n'est pas criant, c'est pour cela que c'est difficile. C'est pour ça que je trouve très intéressant d'avoir cette discussion avec vous, de façon sereine. Il y a à mon avis un sur-risque réel, qu'il faut apprendre à manager. Je crois que c'est surtout de ça dont il faut discuter maintenant. Comment est-ce qu'on peut vivre avec ce sur-risque potentiel ? Aucune antiprotéase ne vaut mieux que les autres, alors épargnez-moi le discours sur l'atazanavir qui vient d'arriver, et qui soi-disant n'augmente pas le taux de cholestérol, pour lequel il n'y aurait pas de sur-risque. Nous allons essayer de faire une étude pour voir si c'est vrai. Je comprends très bien les éléments marketing qu'il y a derrière. Le mieux serait quand même de le démontrer. C'est sûr que tout médicament qui majore moins les facteurs de risques a probablement un intérêt. Après, cela revient à ce que disait Christophe Martet en premier, à savoir quels sont les examens qui peuvent permettre d'anticiper qu'il y a quelque chose qui n'est pas normal, c'est ce dont on doit discuter maintenant. Mais c'est connu depuis la nuit des temps, on connaît tous des gens qui sont sortis de chez leur cardiologue, à qui on a dit que tout allait bien, et qui ont fait un infarctus le lendemain. C'est en ce sens-là que vous posiez la question de l'épreuve d'efforts. Nous regardons l'épaisseur intima-média, qui est une valeur de la maladie athéromateuse [formation d'une plaque d'obstruction appelée plaque d'athérome dans la conduite des vaisseaux] mais pas du risque coronarien, mais il y a des équipes qui ont regardé l'épreuve d'effort. S'il y a des anomalies à l'électro, c'est que cela se passe mal. Mais c'est un peu excessif, aujourd'hui ça n'a pas démontré sa place dans la prise en charge.

Jacky Dubouclez : Merci beaucoup. On va passer la parole à Franck Boccara. Il y aura un certain nombre de réponses à ces questions dans sa présentation. Et cela sera intéressant de débattre tous ensemble après.

4. Maladie coronaire et VIH

Franck Boccara

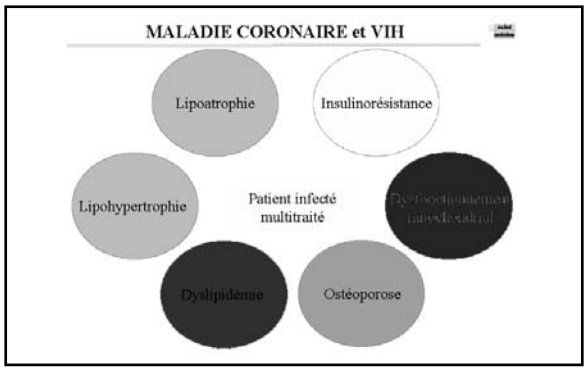
4.1 Introduction

Je suis tout à fait d'accord avec ce qu'a dit Daniel Vittecoq. C'est compliqué, difficile d'analyser quel est le facteur de risque qui prédomine dans les interactions entre cœur et vih. Je vais plus rentrer en détail dans la prise en charge, puisque c'est mon métier. Donc, je reprendrai la question du lien entre cœur et vih, dont Daniel Vittecoq a parlé avant, et celle des facteurs de risque cardio-vasculaires spécifiques dans la population séropositive par rapport à la population générale. Je ferai un rappel de la littérature actuelle. La question de l'incidence de l'infarctus du myocarde chez les personnes séropositive au vih, est, comme l'a dit Daniel Vittecoq, assez controversée. On s'étendra un

peu plus sur la prise en charge médicale des facteurs de risque et de la maladie coronaire.

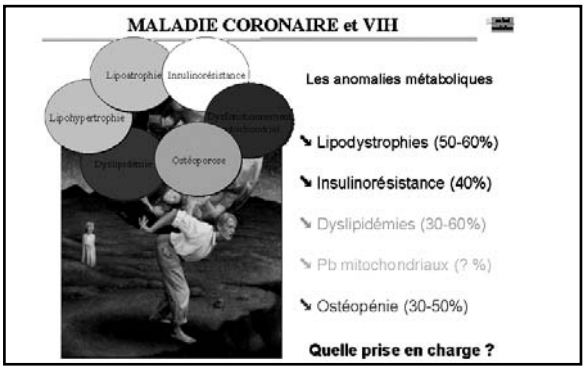
4.2 Atteinte cardiovasculaire et infection à VIH

Il y a un avant 1996 et un après, avec l'avènement des antiprotéases. Et, en fait, dans l'histoire du vih, on sait que tous les patients atteints du vih avant 1996 avaient une atteinte cardiaque. Ca a été démontré dans des études de nécropsies, donc post-mortem. Ce qui prédominait à l'époque, c'était les péricardites, des épanchements autour du cœur. Et tous ces phénomènes étaient liés à l'état d'immunodépression. On avait des péricardites infectieuses, dont l'incidence était environ de 10 %. On avait des cardiomyopathies liées à des infections du muscle cardiaque, des myocardites, dont la prévalence était de l'ordre de 2 % à l'époque. On avait des endocardites infectieuses, des infections des valves cardiaques, très fréquentes chez les sujets toxicomanes. On avait de l'hypertension artérielle pulmonaire, primitive. Et on avait des vascularites inflammatoires. En fait, on avait un " paradigm shift " [passage à un autre modèle, un autre paradigme], comme on dit en anglais, un passage de ces complications cardio-vasculaires liées à l'infection et à l'immunodépression à des complications qui ne vont plus être liés à l'immunodépression parce qu'il n'y en a plus, presque plus, mais à des complications qui vont être liées aux traitements. Et on va avoir à faire à la maladie coronaire, l'athérosclérose, en particulier des coronaires. Mais l'athérosclérose, c'est une maladie immunitaire qui peut toucher les artères des membres inférieurs mais aussi les artères du cou, les artères des vaisseaux intra-cérébraux, donc on peut faire un infarctus du myocarde, mais aussi une artérite des membres inférieurs avec des douleurs à la marche, ou un accident cérébral. On va voir apparaître de l'hypertension systémique qu'on n'avait pas avant, parce que les patients vont avoir une lipodystrophie et une insulinorésistance, et on va avoir des cardiomyopathies, toujours des atteintes du muscle cardiaque, mais qui vont être d'une cause différente. Aucune cause infectieuse, mais peut-être une cause toxique, par toxicité mitochondriale des analogues nucléosidiques.



Selon le " paradigme shift ", on est passé de complications liées à l'infection et au degré d'immunodépression à des complications qui paraissent maintenant plus liées aux traitements. Il faut maintenant que les infectiologues " dealent " avec ces nouvelles complications. Mais ils vont être capables de le faire parce que c'est le même cheminement qu'ont fait les endocrinologues. Les endocrinologues s'occupent du diabète. Il y avait peu de traitement avant l'insuline. Maintenant il y a l'insuline. Vous savez que les diabétiques décèdent malheureusement pour plus de 50 % d'une cause cardio-vasculaire. Donc les endocrinologues savent maintenant gérer les complications et la prévention du risque cardio-vasculaire chez le patient diabétique. C'est le même chemin que doivent faire maintenant les infectiologues, ne plus seulement prescrire tous les trois mois un traitement antirétroviral qui marche bien, mais s'occuper des complications liées à ce traitement.

4.3 Les anomalies métaboliques



C'est une diapositive de Gilles Thöni. Ici, le patient vih croule un peu sous toutes les complications métaboliques. Des complications qui vont être la lipoatrophie ou la lipohypertrophie, donc le syndrome de lipodystrophie, qui est présent chez environ 1 patient sur 2, sous traitement antiprotéase. On

va avoir aussi de l'insulinorésistance, " du pré-diabète ". On va, en tout cas, voir apparaître la dyslipidémie, on le sait, chez un patient sur deux, donc des troubles des lipides.
Il y a un problème mitochondrial, dont on ne connaît pas l'incidence actuellement. C'est probablement sous-estimé. Par exemple, cette année, on a beaucoup de cas cliniques rapportés, dans des grandes revues, où on met un patient sous analogue nucléosidique, avec un potentiel effet sur le myocarde, et où, deux mois après, le patient se retrouve en insuffisance cardiaque, c'est-à-dire que le muscle cardiaque ne fonctionne plus. On fait une biopsie au niveau du myocarde, on montre que c'est une toxicité directe des analogues nucléosidiques, on arrête le traitement et le patient, deux mois plus tard, va très bien et son muscle cardiaque fonctionne bien. Il faut évaluer cette toxicité mitochondriale qui actuellement est totalement ignorée.
Je ne parlerai pas de l'ostéoporose. On sait qu'il y a une ostéopénie et une ostéoporose favorisées chez les patients séropositifs. Favorisée par des problèmes de nutrition. Pour l'instant, c'est environ un patient sur deux.

La prise en charge est donc complexe. Le challenge des infectiologues est difficile. C'est-à-dire qu'il doit y avoir non seulement un bénéfice immuno-virologique, la perpétuation de cet équilibre dans le temps, et qu'il faut maintenant se charger des complications liées au traitements.

4.4 Les facteurs de risque dans la population générale

Alors quels sont les facteurs de risques cardio-vasculaires ? Vous les connaissez. Il y a des facteurs de risques qu'on dit non modifiables, auxquels on ne peut rien :

- l'âge ; la population séropositive vieillit, tant mieux, grâce aux traitements antirétroviraux.
- les antécédents familiaux ; on ne peut rien faire contre l'héritage de ses parents. Le fait d'avoir un père ou une mère qui ont présenté un infarctus du myocarde avant l'âge de 50 ans pour le père et 60 ans pour la mère expose plus au risque de faire un infarctus du myocarde.
- être un homme ou alors avoir une ménopause précoce.

Les facteurs modifiables, sur lesquels votre infectiologue, ou les cardiologues, peuvent jouer, sont :

- l'hypertension artérielle
- le diabète
- le tabagisme surtout
- l'obésité abdominale / la lipodystrophie : malheureusement, aujourd'hui, on ne peut pas faire grand chose.
- les problèmes de lipides avec l'augmentation de ce qu'on appelle le mauvais cholestérol, le LDL cholestérol, la diminution de ce bon cholestérol qu'on appelle HDL cholestérol, qui protège des maladies coronaires. Et l'hypertriglycéridémie.
- la sédentarité ; c'est un facteur de risque sur lequel on peut jouer en augmentant l'exercice physique.

4.5 Les facteurs de risque chez les séropositifs

Est-ce qu'il y a des facteurs spécifiques, différents chez le patient séropositif, par rapport au patient séronégatif ? En fait, non. Il y a principalement une augmentation des facteurs de risques traditionnels, comme l'a dit Daniel Vittecoq ; on le reverra dans l'étude Aproco. C'est-à-dire que les patients séropositifs fument plus que les patients séronégatifs. J'ai pris une très grande étude, qui est une étude nord américaine, où vous avez des incidences très faibles, car les Américains ont réussi à faire baisser le tabagisme actif de façon drastique. On a ici 9 % de prévalence de tabagisme dans la population séronégative versus 20 % chez les séropositifs aux Etats-Unis. En France, on aurait des chiffres doubles, voire triples. Donc il y a plus de fumeurs chez les patients séropositifs, et la consommation cumulée est plus importante. Ils fument plus en terme de durée, en terme d'incidence et en terme de dose cumulée.
Il n'y a pas beaucoup d'études bien faites sur l'hypertension artérielle. On a l'impression qu'il y a une augmentation de l'incidence de la prévalence de l'hypertension artérielle chez les patients séropositifs par rapport aux patients séronégatifs. Et ça semble corrélé à l'obésité abdominale et au syndrome de lipodystrophie, en rapport avec l'insulinorésistance.
L'hypercholestérolémie est très fréquente, elle concerne un patient sur deux. Le diabète est de plus en plus fréquent, même si on a l'impression que l'incidence stagne. J'ai mis des chiffres très élevés, 10 – 20 %, mais à mon avis, aujourd'hui c'est de l'ordre de 05 - 10 %. 'insulinorésistance, c'est-à-dire " le pré-diabète ", est très élevé ; on a pour ainsi dire un patient sur deux traité avec une antiprotéase qui a une insulinorésistance.

Est-ce que la lipodystrophie est un facteur direct qui favorise l'infarctus du myocarde ? On ne sait pas. En tout cas, certainement par le biais de l'insulinorésistance. Quand on a une lipodystrophie, on a une insulinorésistance, on présente plus de risques, quand on est moins sensible à l'insuline, de faire un infarctus du myocarde, de faire de l'athérosclérose, que les artères se bouchent. Daniel Vittecoq a pratiquement tout dit. Est-ce que le fait d'avoir une infection, une inflamation chronique, favorise l'athérosclérose ? Oui, certainement. C'est un épaississement, une sclérose de la paroi artérielle. L'athérosclérose, finalement, ce n'est pas une maladie pour cardiologue, c'est une maladie pour interniste, car c'est une maladie inflammatoire. Donc probablement que la durée de l'infection joue, que les cytokines jouent ; les cytokines qu'on appelle interleukine TNF Alpha (tumour necrosis factor ou facteur nécrosant des tumeurs).
Quelle est la part des co-infections dans l'accélération d'athérosclérose ? On n'en sait rien. Peut-être parce que les gens qui ont une co-infection vih – vhc ou vhb n'ont pas plus d'athérosclérose que les autres. C'est un champ d'investigation énorme et passionnant pour infectiologues et cardiologues.
Et maintenant, quelle est la part directe du traitement anti-rétroviral ? On ne sait pas. Quel est le rôle des IP (inhibiteur de la protéase), des INNTI (inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse), des INTI (inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse), sur l'athérosclérose ? Pour le savoir, normalement, il faudrait faire une étude versus placebo. C'est-à-dire ne pas traiter les patients qu'on doit traiter, et en traiter d'autres, aussi. Les facteurs de confusion sont énormes, et pas question de tirer au sort un de ces facteurs. On sait que la maladie athérosclérose est polyfactorielle. Je n'ai pas ajouté la génétique, l'environnement, etc.

4.6 Dyslipidémies : cohorte APROCO

Je vais aller vite sur l'étude Aproco. C'est une très belle étude. On suit pendant plusieurs années 674 patients naïfs de traitements qu'on met sous anti-protéases. Et là, par exemple, on explore à 12 et 20 mois, et on regarde l'incidence des différents paramètres lipidiques. On voit qu'un patient sur deux a une hypercholestérolémie, un patient sur trois une hypertriglycéridémie, un patient sur quatre, seulement, une hypoHDLémie – c'est cela qui caractérise le problème lipidique chez le patient séropositif, c'est d'avoir un HDL-cholestérol bas, ce qui est vraiment très embêtant parce qu'on sait que plus le HDL est élevé, plus il protège. C'est un facteur protecteur ; l'avoir bas, c'est un facteur délétère. Malheureusement, il n'y a aucun médicament qui est capable de monter de façon significative et importante le HDL-cholestérol, ce qui est vraiment un problème. En ce moment, en cardiologie, il y a des efforts énormes pour essayer de trouver un médicament qui puisse augmenter ce HDL-cholestérol dans la population générale. Le LDL-cholestérol a augmenté fréquemment chez les patients séropositifs ; il y a plus souvent aussi une hyperlipidémie mixte associant une élévation des triglycérides et une élévation du mauvais cholestérol LDL.
On a regardé s'il y avait des facteurs favorisant le risque d'avoir trop de cholestérol. Malheureusement, oui ; là aussi, si vos parents ont eu trop de cholestérol, vous en aurez trop vous aussi. Est-ce qu'il y a des terrains génétiques ? Oui, peut-être. L'âge intervient aussi : plus on est vieux, plus on a des risques de présenter un problème lipidique. On sait que le traitement anti-rétroviral et en particulier les antiprotéases l'augmentent, et aussi le D4T, la stavudine. Et on a montré que plus les CD4 étaient nombreux, plus il y avait un risque dans la restauration immunitaire d'avoir une dyslipidémie.

4.7 Rappel historique

Avant les antiprotéases, les troubles lipidiques existaient chez les patients séropositifs. On avait une hypertriglycéridémie, une hypo-HDLémie, un cholestérol qui était bas. Et quand on mettait de l'AZT (c'était d'ailleurs un des signes de l'activité de ce traitement), on avait une baisse des triglycérides, une remontée du HDL, une remontée du cholestérol. Comme quoi l'inflammation, l'immunodépression jouent sur les lipides. Les troubles glucidiques, en dehors des lipides, les troubles du métabolisme glucidolipidiques, étaient très rares avant les traitements anti-rétroviraux, et on voit apparaître des patients avec un diabète vrai, et, comme je vous l'ai dit, plus souvent une insulinorésistance. Et qui dit insulinorésistance dit augmentation de l'incidence de l'hypertension artérielle, de l'hypertriglycéridémie, et, bien sûr, de l'athérosclérose, ce phénomène d'épaississement et de sclérose de la paroi artérielle.

4.8 L'athérosclérose

On est programmé pour avoir de l'athérosclérose. C'est une maladie pour médecin interniste, pas pour cardiologue, car c'est une maladie inflammatoire. Elle commence vers l'âge de 15 ans, à peu près. On voit une apparition sur l'aorte, ou sur les artères périphériques, d'une strie lipidique qui, au fur et à mesure, va augmenter. Et de plus en plus, on va avoir une accumulation de lipides, de corps lipidiques, à l'intérieur de la paroi artérielle ; il faut 20, 30, 40, 50 ans de cumulation de facteurs de risques, en particulier lipidiques et tabac, pour développer une plaque d'athérome. Et cette plaque peut un jour se rompre, se fissurer ; on a alors la formation d'un thrombus, d'un caillot de sang, et on n'aura finalement plus de l'athérosclérose, mais en fait, vraiment, de l'athérothrombose. En même temps qu'on a de l'athérosclérose, une plaque d'athérome, on va avoir une thrombose de ces artères, ce qui va pouvoir entraîner un infarctus du myocarde. Ces phénomènes d'athérosclérose, d'athérothrombose, nécessitent bien sûr des problèmes de coagulation, mais aussi des problèmes lipidiques à l'extérieur, dans la lumière artérielle, et aussi des cellules inflammatoires. C'est-à-dire que sans macrophages, par exemple, on ne peut avoir d'athérosclérose. Si on prend des souris, qu'on leur enlève par exemple la possibilité de fabriquer des macrophages et qu'on les bourre de cholestérol, elles ne feront jamais d'athérosclérose. Inflammation et athérosclérose font très bon ménage.

4.9 Syndrome coronaire aigu

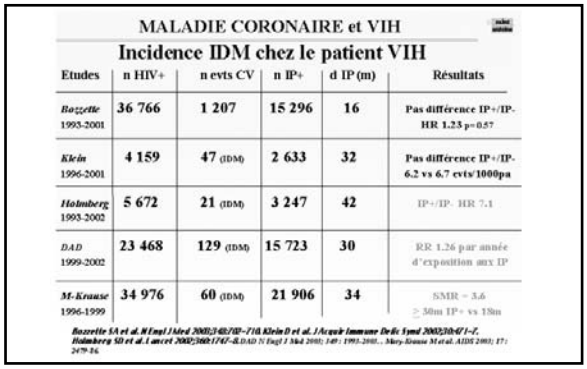
Christophe Martet nous a parlé de ce terme. C'est un terme maintenant global, puisqu'en anglais on dit maintenant acute coronary syndromes, qui englobe en fait l'infarctus du myocarde et l'angor instable, qui, entre guillemets, est une deuxième définition. Ici (cf. la diapo non disponible pour ce compte-rendu) vous avez une belle plaque, bien grasse, bien lipidique, bien lisse, avec ici une grosse membrane qui protège et évite que cette plaque se fissure à l'intérieur de la lumière et forme un thrombus. Donc on a une très belle plaque qui, par rapport à la lumière de l'artère où le sang arrive, s'est développée de façon excentrée, à l'extérieur, et finalement le patient peut ne jamais se plaindre, ou bien d'un angor stable, c'est-à-dire de douleurs à la poitrine quand il fait des efforts importants. Et c'est tout. A l'inverse, il peut y avoir une bascule vers un état instable, soit un angor instable soit un infarctus du myocarde ; vous voyez sur l'image qu'il y a une fissuration de cette plaque, parce qu'ici la membrane était devenue très fine au lieu d'être épaisse, elle s'est rompue et un thrombus s'est formé, un caillot de sang, qui ne bouche pas complètement l'artère. On est donc dans ce qu'on appelle un angor instable. En revanche, si vous avez fait un infarctus, vous bouchez complètement l'artère par un caillot qui va empêcher le sang, donc l'oxygène de venir aux cellules myocardiques. Ce qu'on appelle un syndrome coronaire aigu s'associe donc soit à un angor instable, soit à un infarctus du myocarde.

4.10 Des signes prémonitoires ?

Je vais revenir un peu en avant et répondre à une question de Christophe Martet. Est-ce qu'il y a des signes prémonitoires ? Malheureusement non, j'allais dire. Il y en a, bien sûr, dès que vous avez une douleur dans la poitrine, quand vous faites un effort et que vous avez un essoufflement en particulier. Même si on a uniquement un essoufflement à l'effort, il faut consulter un cardiologue, et joindre le SAMU si la crise dure, si elle est très importante, si elle irradie au bras, à l'épaule, à la mâchoire. Mais parfois la douleur peut être uniquement localisée à la mâchoire, sans qu'il y ait de douleur à la poitrine. Le souci, c'est que dans la population générale, quand on a moins de 45 ans, moins de 50 ans même, on rentre dans la maladie coronaire tout de suite en principe par une déstabilisation. On n'a pas, comme l'a dit Daniel Vittecoq, d'angine de poitrine stable, on n'a pas de rétrécissement progressif des artères coronaires, qui fait qu'à 70 ans on va voir son cardiologue parce qu'on a des douleurs quand on va au marché. Non, en principe, il y a un phénomène aigu chez les gens jeunes, car ils ont souvent une seule atteinte des artères coronaires, voire deux, rarement trois. Il est donc très rare d'avoir des signes prémonitoires chez les gens de moins de 50 ans. D'où la nécessité d'une prévention primaire très importante.

4.11 Incidence d'infarctus du myocarde chez les séropositifs dans 6 études.

Dans cette diapositive, vous avez, résumées, les cinq grandes études qui ont été publiées depuis deux ans. Ce sont des grandes études épidémiologiques, avec beaucoup de biais, bien ou mal faites, mais elles sont importantes.



MALADIE CORONAIRE et VIH

Incidence IDM chez le patient VIH

Etudes	n HIV+	n evts CV	n IP+	d IP (m)	Résultats
Bozzette 1993-2001	36 766	1 207	15 296	16	Pas différence IP+/IP- HR 1.23 p=0.57
Klein 1996-2001	4 159	47 (IDM)	2 633	32	Pas différence IP+/IP- 6.2 vs 6.7 evts/1000pa
Holmberg 1993-2002	5 672	21 (IDM)	3 247	42	IP+/IP- HR 7.1
DAD 1999-2002	23 468	129 (IDM)	15 723	30	RR 1.26 par année d'exposition aux IP
M-Krause 1996-1999	34 976	60 (IDM)	21 906	34	SMR = 3.6 ≥ 30m IP+ vs 18m

Bozzette SA et al. N Engl J Med 2003;348:702-710. Klein D et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2002;30:471-7. Holmberg SD et al. Lancet 2002;360:1747-8. DAD N Engl J Med 2003; 349: 1993-2003. ; Mary-Krause M et al. AIDS 2003; 17: 2479-86.

- Il y a une étude publiée dans le New England Journal of Medicine, Bozette et collaborateurs, c'est l'étude des vétérans. Je pense que c'est une étude mal faite, parce que rétrospective. Ça n'est jamais bon d'aller chercher dans les dossiers l'information permettant de savoir si le patient a fait un infarctus du myocarde. Je code les maladies à l'hôpital ; vous savez, quand vous êtes de garde, qu'il est 11 heures du soir et que vous avez à remplir 100 dossiers, vous devez aller très vite pour faire ces dossiers. C'est donc rare de faire les choses de façon rétrospective, il vaut mieux les faire de façon prospective. Bref, cette étude est néanmoins très importante. Ils ont pris tous les hôpitaux vétérans aux Etats-Unis, vous savez ce sont les hôpitaux où vont les pauvres, majoritairement des afro-américains qui ont fait l'armée, ils y reçoivent des soins gratuits. Donc là encore, il y a un biais de sélection et de population. On sélectionne dans cette étude 40 % de sujets afro-américains. Est-ce, par exemple, représentatif de la population séropositive ? Les hôpitaux vétérans américains sont mieux faits qu'en France, ils peuvent très facilement savoir combien il y a eu d'infarctus du myocarde, combien il y a eu d'événements cardio-vasculaires. Ils ont donc pris 36766 patients séropositifs dans ces différents centres pour vétérans, ils ont regardé les dossiers de ces patients entre 1993 et 2001 et ils ont décelé 1207 événements cardio-vasculaires, de façon rétrospective. Malheureusement encore, la définition et les critères qu'ils ont pris étaient mauvais. Ils ont pris 10 critères pour coder les événements cardio-vasculaires, infarctus du myocarde, angine de poitrine stable, angine de poitrine instable, douleurs dans la poitrine sans maladie coronaire prouvée. Il y a là, déjà, encore un biais, le critère principal est très faible, très mauvais. C'est d'ailleurs pour cela qu'ils ont beaucoup d'événements. 1207 événements, et un peu moins de la moitié des patients étaient sous anti-protéase. Ce qui est normal, puisqu'on est entre 1993 et 2001. Mais leur idée était de voir si l'avènement des anti-protéases a augmenté le risque cardio-vasculaire. Et dans cette étude rétrospective, la réponse est non. Le fait de prendre une anti-protéase après 1996 n'augmente pas le risque d'événements cardio-vasculaires. Il y a une sélection de population rétrospective, ce qui n'est pas bon du tout, mais ça passe dans le New England. Ce qui est normal, puisque c'est vraiment très bon pour les laboratoires pharmaceutiques qui veulent vendre des anti-protéases. L'étude avait quand même la force de comprendre 36766 patients et de dire que les anti-protéases n'augmentent pas ce risque. Je dis cela parce que les autres études qui voulaient montrer l'inverse ont été barrées dans cette revue pour passer. Il y a probablement un effet de collusion.

- Klein, c'est une autre étude nord-américaine (ils sont bien meilleurs que nous pour plein de raisons). Elle regroupe 4159 patients séropositifs qui sont suivis dans la région de San Francisco. 47 infarctus du myocarde sont décelés ; c'est une étude prospective, plus de la moitié des patients sont sous anti-protéase. Elle a une durée moyenne longue – un autre biais énorme de l'étude de Bozzette est que la durée médiane de traitement par anti-protéase était faible, seulement 16 mois. Je vous ai montré la plaquette avec l'artère et l'âge, et pour développer un infarctus du myocarde ce n'est pas 16 mois qu'il faut, on le saurait. Il faut plusieurs années, avoir beaucoup de cholestérol, fumer. Donc avec 16 mois, on savait d'avance qu'on n'allait pas montrer un sur-risque. L'étude Klein, quant à elle, couvre 32 mois, et là encore, elle ne montre pas de différence entre les patients qui prennent une anti-protéase et ceux qui n'en prennent pas. En termes de nombre d'infarctus du myocarde, un critère beaucoup plus précis que dans l'étude précédente pour les événements cardio-vasculaires est utilisé, et l'étude ne montre pas de différence. Ce qu'ils montrent par rapport à la population séronégative dans le comté de San Francisco, c'est qu'il y a deux fois plus d'événements chez les séropositifs que chez les séronégatifs. L'étude nous dit aussi que les patients sous IP versus patients sans IP ne font pas plus d'infarctus, mais font plus d'infarctus que les patients séronégatifs.

- On arrive ensuite à des études de relations positives. Il y a l'étude de Holmberg. C'est une étude du CDC d'Atlanta (Center for

Disease Control). Là aussi, c'est une très grosse machine informatique. Elle regroupe 5672 patients séropositifs, avec 21 infarctus du myocarde décelés ; 3247 patients étaient sous antiprotéase, la durée du traitement est augmentée. Plus on augmente la durée du traitement, plus on va montrer un sur-risque. Et là il y a un risque, un hazard ratio (HR) de 7. L'infarctus du myocarde fois est plus fréquent chez les patients sous anti-protéase, par rapport à des patients sans anti-protéase.

- Une autre étude prospective, pour moi la plus intéressante, est la DAD, de 1999 à 2002, qui a regroupé 23468 patients séropositifs, en Europe et dans quelques centres nord américains. 129 infarctus du myocarde ont été décelés. Plus de la moitié des patients, 15723, étaient sous traitements par anti-protéase. Elle comptait une durée moyenne de traitement de 30 mois. Et là encore, le fait d'avoir une année d'exposition aux anti-protéases augmente le risque d'infarctus du myocarde de 26 %. C'est une étude bien faite, prospective, très sérieuse. Quand vous n'êtes pas cardiologue, le diagnostic de l'infarctus du myocarde est un problème difficile. Aller récupérer les dossiers, ça n'est pas bon. L'étude était prospective, elle montre un sur-risque, plus de 26% de risques relatifs de faire un infarctus du myocarde, en relation avec les années sous anti-protéase.

- La dernière étude est une étude française, avec 34976 patients, le DMI-2. En regardant dans les dossiers, on est sûr qu'il y a au moins 60 infarctus du myocarde. 21906 patients étaient traités par anti-protéase, sur une durée moyenne de 34 mois. On augmente la durée, et là encore, quand on compare des patients depuis plus de 30 mois sous anti-protéase à des patients depuis moins de 18 mois, il y a trois fois plus de risques de faire un infarctus du myocarde. En conclusion de ce tableau, il y a bien un sur-risque probablement par rapport à la population générale, qui n'est pas très élevé, je suis d'accord avec Daniel Vittecoq, et ce sur-risque est bien sûr beaucoup plus important chez les sujets sous anti-protéase, d'autant plus que la durée d'exposition aux traitements est importante.

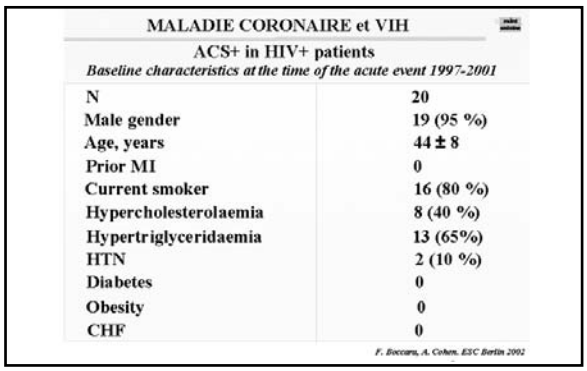
Je passerai assez vite sur les facteurs de risques. Il y a des médecins qui se sont posé la question, parmi une cohorte de patients séropositifs – c'est exactement ce qu'a fait Daniel Vittecoq - de savoir quels sont les facteurs de risques de faire un infarctus du myocarde par rapport à des patients séropositifs qui n'ont pas fait d'infarctus du myocarde. C'est une étude américaine qui a beaucoup de biais, mais elle est néanmoins intéressante. Elle nous montre que plus on a un antécédent familial important de maladie coronaire, plus on fume, plus on est hyper tendu, plus on a un cholestérol élevé, plus on a un risque de faire un infarctus du myocarde. C'est bien de démontrer ce qu'on sait dans la population générale. Ce qui est intéressant, comme l'a déjà dit Daniel Vittecoq, c'est que le taux de CD4, la valeur du nadir CD4, une durée longue d'avoir des CD4 bas – cette analyse est dite univariée – favoriseraient l'infarctus du myocarde. Il y a là encore le lien, probablement, entre inflammation et immuno-dépression et risque d'infarctus du myocarde.

Ensuite, c'est l'étude de Daniel Vittecoq, qu'il a déjà montrée. L'image est caractéristique des patients qui font un infarctus du myocarde, ils font trop de cholestérol. L'étude a comparé des patients séropositifs qui ont fait un infarctus à une cohorte entière de 840 patients n'ayant pas fait d'infarctus. Et surtout, ce que l'on voit c'est le bilan lipidique : les patients qui font un infarctus ont trop de cholestérol, un HDL cholestérol qui est bas, un LDL cholestérol élevé, des triglycérides élevés. Le taux moyen de CD4 est plus bas chez ceux qui ont fait un infarctus du myocarde.

4.12 Coronographie d'un infarctus antérieur

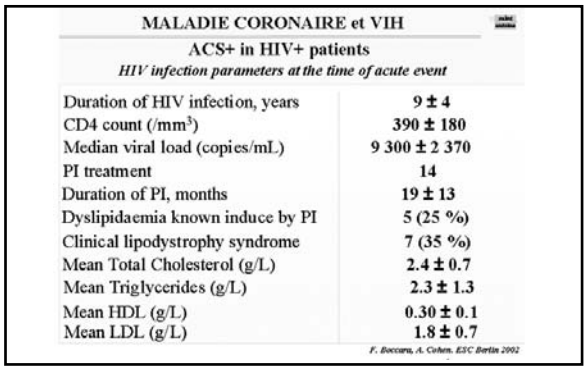
Voici une coronographie. Nous nous y sommes intéressés pratiquement la même année que Daniel Vittecoq, en 1997. Un jeune patient, ne présentant aucun facteur de risque cardio-vasculaire, vient à Saint-Antoine, pour un infarctus antérieur, sur la partie antérieure du myocarde. Et il a la partie la plus importante de l'artère, le tronc commun, bouchée. On dilate cette artère, et 7 ans après, il est encore vivant, avec malheureusement un problème comme il est venu tardivement. Le fait même d'avoir dilaté l'artère n'a pas été très efficace car le muscle cardiaque est actuellement très abîmé, et on pense déjà pour lui à une transplantation cardiaque. Je pense qu'il a survécu grâce à l'angioplastie, mais, en fait, déjà après la sixième heure le muscle cardiaque souffre beaucoup d'être en hypoxie, de ne pas avoir eu d'oxygène.

4.13 Etude sur 20 séropositifs ayant fait un syndrome coronaire aigu

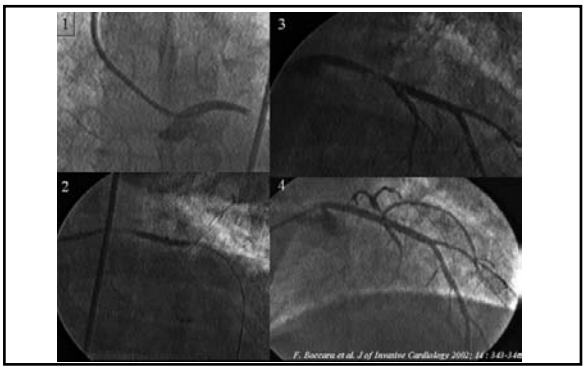


C'est notre expérience, la même que celle de Daniel Vittecoq : 20 patients qui ont présenté un syndrome coronaire aigu. C'est majoritairement des hommes. 80 % fumaient, 1 patient sur 2 environ avait une hypercholestérolémie, 2 patients sur 3 avaient des hypertriglycéridémies. On avait peu d'hypertendus, aucun diabétique, aucun n'était obèse – on le sait, l'indice de masse corporelle chez le patient séropositif est faible – et aucun n'avait d'accident cardiaque.

Les personnes qui font des infarctus ont des durées moyennes d'infection au vih importantes. C'est exactement superposable à ce qu'a déjà publié Daniel Vittecoq. Il n'y avait pas de problème de CD4, une charge virale moyenne de 9000 copies par millilitre. 14 patients sur 20 avaient été traités par antiprotéase, sur une durée de 19 mois en moyenne. Ici on voit que le taux de cholestérol total est un peu élevé, les triglycérides sont élevés. J'insiste sur le HDL-cholestérol qui est très bas. On n'a pas grand chose pour le faire remonter. Et le LDL-cholestérol était élevé, à plus de 1,6 chez le patient qui avait plus de deux facteurs de risques.

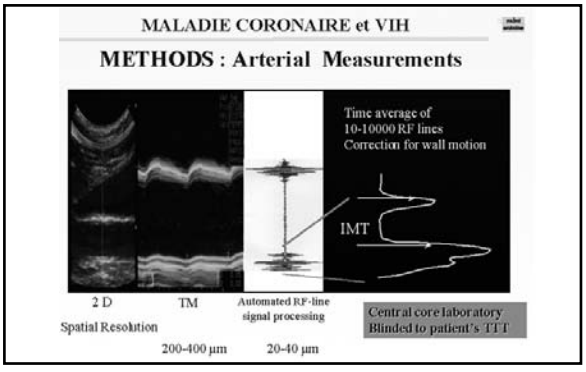


4.14 Le rôle du VIH dans l'infarctus du myocarde



Une photo de Barbaro, un Italien avec qui nous travaillons actuellement. C'est une photo du New England, d'un patient décédé à 32 ans d'un infarctus du myocarde dans un hôpital de Rome. Barbaro a pris des clichés des artères de ses patients décédés pour pouvoir les analyser. Qu'y a-t-il vu ? Il a retrouvé du virus dans la paroi de l'artère interventriculaire antérieure, l'artère qui avait provoqué l'infarctus du myocarde. Il s'est demandé s'il n'y avait pas un effet direct, finalement, du virus dans la paroi artérielle, pour entraîner ici un thrombus, et une fissuration de la plaque. On voit que c'est une artère qui est pleine de lymphocytes, donc très inflammatoire. Il y a donc encore le rôle de l'inflammation, une artérite inflammatoire (inflammation des artères), et peut-être le rôle, potentiel, direct du virus sur la paroi artérielle.

4.15 Epaisseur intima-média carotdienne



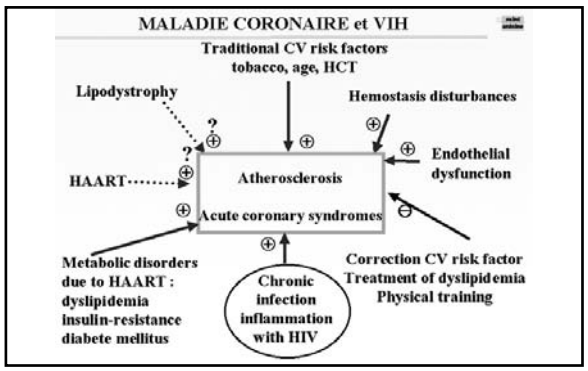
Il y a des méthodes pour évaluer le risque cardio-vasculaire des patients. Daniel Vittecoq a parlé de l'étude Atema. Dans cette étude, il y a une mesure d'épaisseur intima-média-carotidienne. Vous avez une paroi artérielle de la carotide, dont on peut mesurer l'épaisseur suivant différentes techniques, peu importe. Et à l'échelle d'une cohorte, c'est ce qu'on appelle

un ‘surrogate marker’ en anglais – un marqueur de risque d’athérosclérose. Le problème c’est qu’à l’échelle d’une population, c’est très intéressant, on peut dire si les patients ont entre telle et telle durée d’effets, mais à l’échelle d’un individu, c’est un moins bon marqueur.

Que sait-on de l’épaisseur intima-média dans l’athérosclérose carotidienne, le fait d’épaissir sa carotide ? On sait que la carotide est plus épaisse chez le patient séropositif que chez le patient séronégatif. Et dans la cohorte suisse qui l’a montré (136 patients séropositifs traités par anti-protéase, versus 32 patients séropositifs sans anti-protéase, versus des patients témoins), la prévalence des plaques est plus importante et l’épaisseur est plus élevée chez les patients séropositifs par rapport aux patients séronégatifs ; par contre, ils ne montrent pas d’effets du traitement. Là encore, il y a un problème : il n’y a pas d’effet du traitement sur l’épaississement. Et on retrouve les facteurs habituels d’épaississement, l’âge, le sexe masculin, le tabagisme, et l’augmentation du mauvais cholestérol. Ce sont des facteurs de risques traditionnels qui entraînent l’athérosclérose.

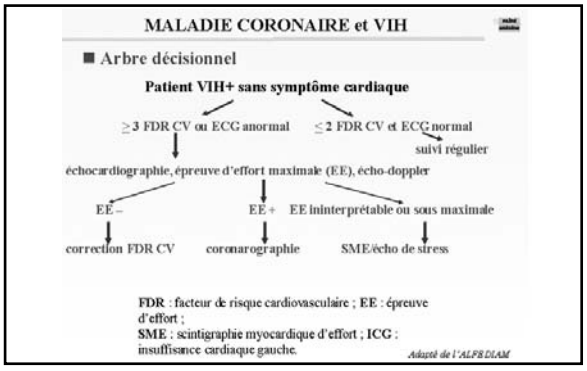
C’est, ensuite, une cohorte bordelaise, qui comparait 423 patients séropositifs, d’âge moyen de 41 ans, dont 1 sur 3 avait une lipodystrophie clinique, qui montrait que l’épaisseur moyenne était de 540 microns (0,54). Quand on compare l’étude Axa, on voit qu’il y a une petite augmentation, mais minime, 520 microns (0,52). Encore, les facteurs de risques sont d’avoir une épaisseur importante, c’est l’âge, le sexe, être gros, fumer. Dans cette étude, il n’y avait pas d’effet du traitement anti-rétroviral ou même de lipodystrophie.

4.16 Sur-risque chez les séropositifs ?



Donc, si on considère ensemble le patient séropositif, l’athérosclérose et le risque de faire un infarctus du myocarde, on voit que le patient séropositif est bombardé de risques. Tout d’abord, les patients séropositifs ont plus de facteurs traditionnels que les autres. Ils fument plus que les autres, ils ont plus d’hypercholestérolémie, et ils avancent en âge. Est-ce que la lipodystrophie est un facteur de risque direct de l’athérosclérose ? On ne sait pas. Comme je vous l’ai dit, probablement par le biais de l’insulinorésistance. Est-ce que le traitement anti-rétroviral est directement lié ? Probablement secondairement, en induisant un problème lipidique, une insulinorésistance, voire un diabète. Le fait d’avoir une affection chronique favorise l’athérosclérose. Je n’en ai pas parlé, mais chez le patient séropositif, il y a des perturbations de la coagulation, il y a une dysfonction endothéliale [endothélium = couche cellulaire qui tapisse l’intérieur de vaisseau]. Et tout cela va favoriser le risque de faire un infarctus du myocarde. Finalement, par rapport à la question : “ est-ce qu’il y a un sur-risque par rapport aux patients séronégatifs ? ”, la première question à se poser est de savoir si les séropositifs font plus d’infarctus que les séronégatifs ? Très probablement, parce qu’ils ont plus de facteurs de risque cardiovasculaire, ils ont plus de facteurs typiques, plus d’infections chroniques. Mais je dirais que ça n’est pas très important de dire ça. On prend en charge les facteurs de risques cardio-vasculaires, chez finalement tout patient qui va avoir une maladie inflammatoire, une infection chronique. On essaie donc de corriger ces facteurs, de traiter une dyslipidémie éventuelle, et d’augmenter l’effort physique.

4.17 Arbre décisionnel pour les séropositifs sans symptôme cardiaque



Je vais passer à la prise en charge. Comment se fait-elle ? C’est compliqué, ne vous jetez pas sur vos médecins infectiologues, ils doivent faire un apprentissage qui est pas inné pour eux.

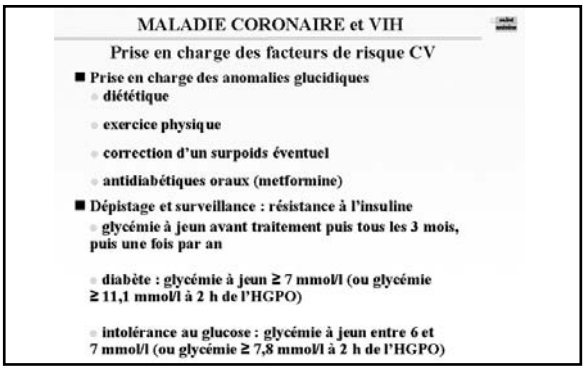
Christophe Martet me disait que je lui ai fait une échographie cardiaque il y a 3 ans. Elle était normale, elle n'était pas prédictive du fait qu'il allait avoir un infarctus. S'occuper du risque en prévention primaire chez les sujets jeunes est très compliqué, d'autant plus, comme je l'ai dit, qu'il n'y a pas de symptôme prémonitoire, ils sont peu fréquents chez les patients jeunes. Ici (cf. diapo) on a pris ce qu'on appelle un arbre décisionnel. On a pris un peu le même que les recommandations de l'ALFEDIAM. C'est une société savante qui réunit cardiologues et diabétologues. Il y a une explosion du diabète. Il y a à peu près 2 millions de diabétiques ; il va y en avoir de plus en plus. 50 % des diabétiques meurent d'une crise cardiaque. Il y a donc un gros effort de santé publique, en France ou aux Etats-Unis, pour prévenir le risque cardio-vasculaire chez les patients diabétiques. Et, finalement, l'athérosclérose du diabétique ressemble peut-être à l'athérosclérose du patient séropositif sous traitement ; il y a une sorte d'accélération de l'athérosclérose et en plus une hyper-insulonémie. Alors pourquoi ne pas prendre en charge les facteurs de risques du patient séropositif, et dire qu'être séropositif sous traitement – je dis bien séropositif sous traitement – en soi, c'est déjà un risque cardio-vasculaire plus élevé que de ne pas être séropositif. Un peu comme le diabète. Maintenant, le diabète est un facteur reconnu de risque cardio-vasculaire. On a proposé aux infectiologues, dans notre service, par exemple, à Saint-Antoine, à Pierre-Marie Girard, mais aussi à Pialoux, à Rozenbaum, à Katlama, de prendre en charge comme cela les patients, comme doit le faire Daniel Vittecoq. C'est-à-dire de faire faire aux patients qui n'ont pas de symptôme cardiaque, dès qu'ils présentent au moins trois facteurs de risques cardio-vasculaires, ou un électrocardiogramme anormal – qui doit être fait selon moi tous les deux ans – un bilan cardio-vasculaire comprenant une échocardiographie cardiaque, une épreuve d'effort et un écho-doppler des tronçons ortho-aortiques pour regarder la prévalence des plaques. Si le patient a moins de deux risques cardio-vasculaires, on fait un électrocardiogramme, et il faut le suivre régulièrement. Ensuite, selon le résultat de ces examens et en particulier l'épreuve d'effort, s'il y a une épreuve d'effort négative corrigée par les facteurs de risques présents, s'il y a une épreuve d'effort positive, il faut aller plus loin et voir les artères du cœur, faire une coronarographie. Il y a souvent le problème, chez les patients séropositifs, de l'épreuve d'effort : ils ne peuvent pas la faire, ils sont fatigués à l'effort, il y a une myopathie probablement qui est sous-estimée, les patients sous souvent très asthéniques, ils ont beaucoup de difficultés à faire des efforts maximaux. S'ils ne peuvent pas faire l'épreuve d'effort, il y a d'autres examens (scintigraphie d'effort). Cela, c'était pour les patients asymptomatiques.

4.18 Arbre décisionnel pour les séropositifs ayant des symptômes cardiaques

L'autre arbre décisionnel concerne le patient symptomatique. Cela change tout. Symptomatique, cela veut dire qu'il a soit des douleurs typiques, et là il faut appeler le SAMU, le 15, si la douleur persiste. Comme l'a dit Daniel Vittecoq, ils savent très bien gérer en pré-hospitalier. L'erreur de Christophe Martet c'est d'avoir été à Saint-Louis où il n'y a pas de service de cardiologie, il a perdu beaucoup de temps. Et vous l'avez vu, le temps ce n'est pas de l'argent en cardiologie, le temps c'est des myocytes, c'est du myocarde. Un patient était venu dans notre service en 1997, il est venu à la septième et malgré la dilation il a développé un incident cardiaque via une dysfonction du ventricule gauche très importante.
Je donnerai seulement deux chiffres. En France, il y a à peu près 150 mille infarctus du myocarde. C'est la première cause de mortalité dans les pays industrialisés. Comme l'a dit Daniel Vittecoq, la mortalité a changé. C'est-à-dire qu'en 20 ans, on est passé de 20 % de mortalité peut-être à 6 % de mortalité à la phase aiguë. En ne comptant bien sûr que les patients arrivant à l'hôpital, parce qu'on sait qu'il y a certains patients qui n'arrivent pas à l'hôpital. Donc, dès qu'il y a un patient qui est symptomatique, qu'il ait une douleur typique ou même une douleur atypique, c'est-à-dire un essoufflement à l'effort, des douleurs uniquement à la mâchoire ou au bras, qu'il ait un électrocardiogramme anormal ou qu'il ait fait un infarctus du myocarde, il doit être hospitalisé en cardiologie, et avoir d'emblée une coronarographie. Il faut, pour nous cardiologues, aller informer les patients, les médecins prenant en charge la maladie vih ; il faut raccourcir le délai de prise en charge des syndromes coronaires aigus. J'ai vu que dans une étude, c'était 230 minutes pour la prise en charge, hors de Paris. Pour nous, c'est beaucoup plus et pourtant nous sommes à Paris. Pour nous, la

prise en charge moyenne est de 10 à 12 heures. Quand on sait qu'il faut intervenir dans moins de 6 heures et déboucher l'artère, on voit qu'il y a un problème. Comme l'a dit Christophe Martet, il y a probablement un déni, ou bien c'est le fait d'être jeune, on se dit qu'on ne peut pas faire un infarctus parce qu'on a moins de tel âge, que ce n'est pas possible, on n'y croit pas. Mais c'est, en fait, parce qu'on a peut-être des antécédents familiaux. Ce n'est donc en fait pas un déni, c'est aussi une sous-estimation des symptômes. Le patient en question avait des symptômes très typiques. Mais je dois dire que le plus souvent, on n'a pas ce tableau très caractéristique. Donc il faut 10 ou 12 heures pour Paris intra-muros. Raccourcir le délai de prise en charge est une priorité essentielle dans l'infarctus du myocarde. Et c'est un élément clef du pronostic. Il faut reconnaître la douleur, se faire conduire à l'hôpital par le SAMU pour avoir une prise en charge précoce et hospitalière.

4.19 Prise en charge des facteurs de risque

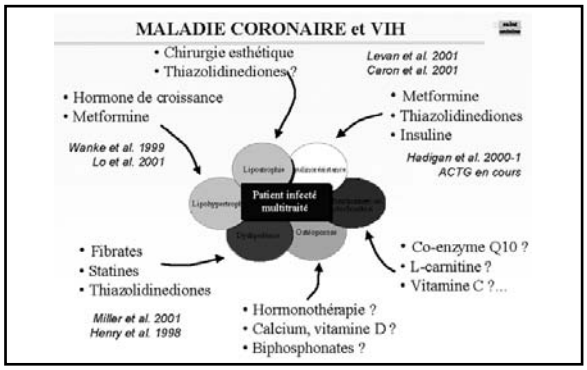


Pour ce qui concerne les facteurs de risque modifiables, vous les connaissez. J'insiste particulièrement sur le tabagisme. Quand on regarde la population séronégative de moins de 50 ans qui fait des infarctus du myocarde dans les pays industrialisés, c'est d'abord peu fréquent. Quand on regarde les services de cardiologie, c'est seulement 3 à 5 %, maximum 5 % de patients de moins de 45 ans. L'infarctus est rare chez les jeunes. Et quand on regarde les deux facteurs principaux quand on est jeune, c'est principalement de fumer, parce qu'on va rompre une plaque d'athérome, à cause du tabac. Vous vous rappelez la photo avec l'image de la fissure de la plaque. Le tabac fait rompre les plaques d'athérome, c'est certain. L'autre facteur principal est d'avoir trop de cholestérol. Et donc, chez un patient séropositif qui réunit, à cause du traitement, la dyslipidémie et qui fume, c'est chez lui, bien sûr, que toute la prévention primaire doit être puissante. Donc il faut arrêter le tabagisme, il faut arrêter. Nous, cardiologues, avons du mal à faire arrêter nos patients qui viennent de faire un infarctus du myocarde, cela marche une fois sur deux seulement. Et, par exemple, quand vous faites un infarctus du myocarde et que vous continuez à fumer, vous avez quatre fois plus de risque de refaire un infarctus du myocarde qu'une personne qui a arrêté. Nos médecins font assez bien la recherche de la dyslipidémie. Il faut aussi faire la recherche d'une lipodystrophie, pour laquelle on n'a rien, malheureusement, qui puisse la traiter actuellement. Il faut aussi rechercher un diabète, une hypertension artérielle, et lutter contre la sédentarité en augmentant encore l'exercice physique. Et il faut aussi dépister les lipides, et faire un bilan complet.

Avant l'initiation du traitement, puis environ tous les 3 à 6 mois après l'instauration du traitement, il faut prendre en charge les anomalies glucidiques, ce qui n'est pas très simple. La diététique est importante. Il faut éviter chez les patients séropositifs sous traitement de boire 5 cocas par jour. On a vu des conduites alimentaires totalement chaotiques, en raison souvent d'un faible poids. Faible poids, anti-protéase, les patients séropositifs doivent se nourrir plus que les autres parce qu'ils ont un métabolisme de base qui est supérieur à celui de la population séronégative non traitée, de l'ordre de 30 %. Donc il faut qu'ils mangent plus et il faut qu'ils mangent mieux. Et pas en mangeant seulement des glucides à absorption très rapide. C'est très mauvais, ça favorise la lipodystrophie, et probablement le diabète. Il faut aussi corriger un surpoids éventuel, mais c'est rare chez les patients séropositifs. Il faut donner des antidiabétiques oraux quand il le faut, suivant les recommandations. Dépister et surveiller une hyperinsulinémie, en faisant des glycémies à jeun, c'est le meilleur moyen pour le dépistage.

La question du tabagisme est compliquée. Il ne faut pas hésiter à prendre un substitut nicotinique. Nous mettons des patchs nicotiniques dès que le patient entre en infarctus du myocarde. Avant il y avait tout un débat sur la question de savoir si la nicotine favorise l'infarctus du myocarde à la phase aiguë. Maintenant, dès qu'un patient rentre et s'il le désire, on lui met un patch de substitut nicotinique.

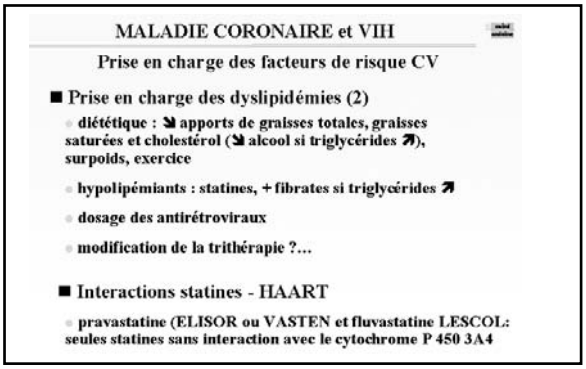
4.20 Prise en charge des effets secondaires



Maintenant, ce sont les diapositives de Gilles Thöni. Je vais le présenter rapidement. Gilles Thöni est docteur en sciences. Nous travaillons avec lui depuis un an et demi sur l'effort physique chez les patients séropositifs, comparés aux patients séronégatifs. Nous avons regardé la façon dont se comportaient le cœur et les muscles périphériques à effort chez les patients séropositifs traités par rapport à des patients séronégatifs

Pour la lipohypertrophie, l'hormone de croissance, la metformine, les thiazolidinediones, ce sont des molécules qui sont des insulinosensibilisateurs. Et une étude a été publiée cette année sur le pioglitazone qui ne marche pas. On attend une étude qui s'appelle LIPIOT, menée par l'équipe de Rozenbaum à Tenon, qui a donné cette même molécule, et on attend les résultats sur la lipodystrophie. Je pense qu'elle aussi sera négative. Comment traiter l'insulinorésistance ? Là non plus, ce n'est pas simple. On peut utiliser les thiazolidinediones, l'insuline, la metformine. Pour la dyslipidémie, est-ce qu'on doit utiliser les fibrates, les statines ? Les fibrates, probablement uniquement en cas d'hypertriglycidémie isolée, sur les recommandations du rapport Delfraissy. En cas d'hypoHDLémie isolée, on peut utiliser la statine, dès qu'il y a augmentation du mauvais cholestérol. Comme l'a dit Daniel Vittecoq, la grande révolution de ces vingt dernières années en cardiologie, c'est probablement l'effet très important des statines. Dès qu'on donne une statine en prévention primaire ou secondaire après un infarctus du myocarde, on réduit le risque de mortalité d'environ 20 à 30 %.

4.21 Prise en charge des dyslipidémies

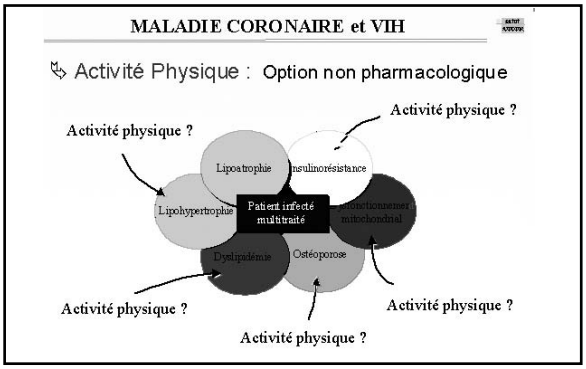


Sur la façon de traiter les patients dyslipidémiques, tous les cardiologues et tous les infectiologues qui les prennent en charge doivent avoir ces recommandations françaises, en fonction du niveau de mauvais cholestérol, en fonction des facteurs de risques cardio-vasculaires, du moment auquel on doit initier la diététique et du moment auquel on doit initier le traitement.

Comment prendre en charge cette dyslipidémie ? Là non plus, ce n'est pas facile. Faites très attention à demander tout de suite une statine ou un traitement à votre infectiologue. Le gros problème, c'est qu'il y a beaucoup d'interactions entre le traitement anti-rétroviral et ces médicaments hypolipémiants, ces statines. Malheureusement, on ne peut vous donner qu'une seule, voire deux molécules, la pravastatine, qu'on appelle Elisor ou Vasten, ou la fluvastatine qu'on appelle Lescol. Mais de plus, ces molécules ne marchent pas bien chez le patient séropositif. C'est-à-dire qu'au lieu de baisser de 30 % le mauvais cholestérol, ce dont on s'est rendu compte, c'est que ces molécules ne pouvaient le baisser, à la plus forte dose, que de 20 % : il y a une résistance. Cela veut dire qu'actuellement, il y a 5 molécules hypolipémiantes disponibles sur le marché et qu'on peut en donner une ou deux chez les patients séropositifs, et qu'en plus, elles marchent moins bien que chez les patients séronégatifs, en raison d'interactions entre les antiprotéases et ces molécules. On sait que dès qu'on donne ces molécules, on risque d'augmenter la dose de statine dans le sang et d'augmenter les risques de problèmes musculaires et hépatiques et de diminuer probablement l'activité de l'antiprotéase. On a un espoir, une nouvelle statine. C'est la Rosuvastatine (Crestor) fabriquée par Astra. Zeneca, qui est une statine qui ressemble à une

statine light, qui n'interfère pas a priori avec les antiprotéases. Dès le mois de janvier, je l'espère, nous allons monter un projet qui a été accepter par l'ANRS, qui va comparer, chez les patients séropositifs qui ont un problème de LDL-cholestérol (le mauvais), la pravastatine 40 mg à cette nouvelle statine, rosuvastatine 10 mg, qu'on appelle le Crestor.

4.22 Le rôle de l'activité physique



Gilles Thöni est un scientifique, il ne peut pas prescrire de médicaments. Il s'est donc demandé ce qu'il pouvait faire pour aider le patient séropositif sous traitement qui a une asthénie, qui a une lipodystrophie, qui a des troubles métaboliques. Il s'est penché sur le rôle et l'impact de l'activité physique dans cette population. L'activité physique, c'est une option qu'on dit non pharmacologique, dans la mesure où elle ne nécessite pas de faire une prescription. Il n'y a donc pas de remboursement, peut-être malheureusement. L'activité physique peut jouer sur ces différents paramètres d'anomalie métabolique. On pense qu'elle peut jouer sur la lipodystrophie. Elle fait baisser le mauvais cholestérol et augmenter le bon cholestérol. Pour le bon cholestérol, le HDL, il faut faire attention, il y a un cercle vicieux énorme entre le tabac et le bon cholestérol : plus vous fumez, plus vous faites baisser votre bon cholestérol. L'infection à vih fait baisser le bon cholestérol, le traitement fait baisser le bon cholestérol, et le tabac aussi. Il y a donc un cocktail explosif, comme chez la jeune femme sous pilule ; pour simplifier, l'association de la pilule et du tabac fait augmenter les risques de faire des caillots de sang. C'est le même message qu'il faut finalement avoir pour le tabac et l'antiprotéase : cela correspond à une augmentation du risque cardio-vasculaire. En dehors de cela, l'activité physique joue bien aussi sur l'insulino-résistance. Sur la toxicité mitochondriale, on ne sait pas grand chose. Sur l'ostéoporose, ce qu'on sait, c'est que plus on fait d'efforts, meilleurs on a les os.

Les études chez les séronégatifs permettent de savoir que quand on fait du sport, on réduit la masse grasse, qu'on soit obèse ou non diabétique ; notamment, une étude avant et après entraînement. Ce qu'on appelle entraînement est sévère, c'est au moins 45 minutes à 1 heure pour chaque séance, au moins 3 fois par semaines, cela durant un traitement. L'entraînement doit comprendre non seulement de la musculation, mais surtout de l'endurance, et en particulier de la marche rapide, de la course et du vélo ; sinon ce n'est pas très intéressant pour le cœur.
L'exercice physique fait diminuer la masse grasse, augmenter la masse musculaire, mais améliore aussi les paramètres lipidiques. Cela fait baisser les triglycérides et augmente le HDL-cholestérol, le bon cholestérol.

4.23 L'étude PACS

Nous faisons une étude actuellement, j'espère que Christophe Martet y participe…

Christophe Martet : Oui.

… Merci. Nous faisons une étude, financée là encore par l'ANRS. L'étude est observationnelle. Elle s'appelle PACS, pour le jeu de mot et parce qu'en anglais cela dit bien ce que ça veut dire : c'est le pronostic des syndromes coronaires aigus chez les patients séropositifs. L'étude comprend 100 patients séropositifs qui ont fait un syndrome coronaire aigu, angor instable et infarctus du myocarde, et qui sont comparés à 200 patients séronégatifs. On a démarré l'étude depuis janvier 2004, on est donc au 9ème mois de l'étude. On a aujourd'hui 50 infarctus du myocarde, syndromes coronaires aigus chez les patients séropositifs, dont la moyenne d'âge est de 44 ans, et on a seulement 31 sujets témoins séronégatifs. C'est une étude faite dans les centres de cardiologie, le patient entre pour un syndrome coronaire aigu et est inclus dans l'étude dans un service de cardiologie, en unité de soins cardiologiques. On va suivre les patients pendant 3 ans. Il y a 2 ans d'inclusion, donc nous sommes à peu près sûrs d'avoir les 100 patients séropositifs. A 9 mois, 50 font déjà partie de l'étude. Le gros problème, c'est les témoins. Il y a 28 centres en France qui ont accepté de participer à cette étude. Beaucoup ont refusé. Pour tout dire, les cardiologues, ne

sont pas vraiment intéressés par le vih et les maladies coronaires, ils ont “ d’autres chats à fouetter ”, parce que, bon, pour les cardiologues, il n’y a pas de chômage. On n’a pratiquement jamais de lit pour prendre les patients, c’est une petite population qui intéresse peu les cardiologues, surtout en province. J’ai l’impression qu’on s’est fait jetés un peu partout en province, et on voit que le recrutement des patients séropositifs qu’on a concerne surtout la région Ile-de-France. Il faut bien sûr que le message passe ; par exemple au mois de janvier 2005, on fait une réunion à la Société Française de Cardiologie sur cœur et vih, avec Giuseppe Barbaro d’ailleurs. Il faut comprendre que les cardiologues “ ont beaucoup d’autres patients à traiter ” et qu’il va leur être difficile de faire la prévention de ce risque cardio-vasculaire. C’est pour cela que la prévention ne va pas être faite par moi, mais par votre médecin qui prend en charge votre maladie.
Pour le problème des témoins, j’ai appelé les centres un par un : “ comment est-ce que ça ce fait ? Normalement vous devez inclure deux témoins séronégatifs pour un patient séropositif. ” Le problème vient de l’âge : les patients séropositifs sont finalement très jeunes, on va de 24 ans dans l’étude à 68 ans, en moyenne 44 ans. On n’arrive pas à trouver des patients séronégatifs de moins de 45 ans dans ces services qui aient fait le même syndrome coronaire aigu. Nous allons changer le critère même d’appariement et l’élargir à 5 et probablement à plus.
Donc : étude, cas contrôle, perspective, objectif principal, comparer le pronostic, la morbi-mortalité entre des séropositifs qui ont fait un syndrome coronaire aigu et des séronégatifs.

4.24 Conclusion

L’athérosclérose est la complication cardio-vasculaire la plus fréquente chez le patient séropositif, maintenant, en termes de fréquence, bien au-delà de la cardiomyopathie, de l’hypertension artérielle. C’est la quatrième cause de mortalité chez le patient séropositif. La première cause reste les complications liées au sida, la deuxième cause, les cancers. Daniel Vittecoq a eu raison de dire qu’il y a une augmentation très importante des cancers chez les patients séropositifs traités, et en particulier ceux qui fument. Là encore, à cause du tabac. La troisième cause est les hépatites, pratiquement à un niveau égal au cœur.
La prévention primaire, donc avant de faire un infarctus du myocarde, doit concerner le médecin qui prend en charge votre maladie infectieuse. Il doit surtout se focaliser sur les patients qui ont plus de 40 ans, le plus souvent des hommes, tabagiques, qui ont une lipodystrophie très probablement, et qui ont des paramètres lipidiques anormaux. Il faut donc que votre médecin stratifie le risque cardio-vasculaire, avant la prise en charge, la mise en route du traitement, et pendant la mise en route de ce traitement de façon annuelle ou biannuelle. Enfin, il y a probablement une synergie dans laquelle à mon avis on ne pourra probablement jamais faire la part des choses, entre traitement anti-rétroviral et virus pour accélérer l’athérosclérose.

5. Table ronde

Jacky Dubouclez : Les intervenants vont répondre aux questions de la salle. Auparavant, je voulais juste préciser, puisque Franck Boccara a montré quelques diapositives du travail de Gilles Thöni, que Gilles Thöni sera à Paris le 1er décembre et qu’il fera une présentation au CISIH de l’Hôpital Lariboisière Saint-Louis, de 14 heures à 16 heures. Cette présentation sera destinée soit à des patients, soit à des médecins, sur la prévention non médicamenteuse des atteintes cardio-vasculaires et plus généralement des troubles du métabolisme, puisqu’on a vu dans ces présentations qu’il y avait un lien important entre les lipodystrophies et les atteintes cardiaques. Maintenant, avez-vous des questions ? En attendant, j’en ai quelques-unes. On a parlé un peu des traitements qui présenteraient quelques risques. On voudrait avoir votre avis sur le Viagra, sur l’association Viagra-Poppers, et éventuellement, puisqu’on a vu qu’il serait bien d’arrêter de fumer, sur cet anti-dépresseur qui facilite apparemment le sevrage tabagique, le Zyban ?

Franck Boccara : Viagra et cœur, ça ne fait pas très bon effet, ça entraîne une hypotension artérielle, ça favorise, là encore, la sous-perfusion des artères coronaires. Donc, quand on fume, quand on a des facteurs de risque cardio-vasculaires, je pense qu’avant la mise en route d’un traitement par Viagra, il faut en parler, voir avec son médecin ; on nous adresse souvent des patients avant la mise sous Viagra pour des bilans cardio-vasculaires. On fait le plus souvent ce qu’on appelle une épreuve

d'effort, alors pourquoi pas le Viagra. Il faut faire attention et demander son avis à votre médecin traitant, qui va vous le prescrire. C'est une prescription médicale, il ne faut pas l'acheter sur internet. Le Viagra et le poppers, ce sont deux hypotenseurs et deux tachycardisants. C'est bien sûr à risque, c'est un cocktail explosif. Ça ne change pas, il faut en parler à son médecin.

Daniel Vittecoq : Ce qu'il faut comprendre, c'est que tout médicament que va prendre un patient et qui va accélérer le débit cardiaque, si on est au moment où la plaque est prête à se fissurer, ça majore le risque. Ça n'induit pas la maladie coronarienne, l'infarctus, mais c'est révélateur de la maladie coronarienne à ce moment-là. C'est bien connu pour le Viagra, c'est bien suivi en termes de pharmacovigilance, parce qu'il y a quand même un risque à en prendre. Le problème du Viagra, bien sûr, c'est tout le marché parallèle, ce qui se fait sur Internet et qui échappe à tout contrôle. Il ne faut pas être totalement négatif ; à l'heure actuelle, le Viagra a récemment fait l'objet d'une étude de la Commission Nationale de pharmacovigilance. Les résultats en termes de pharmacovigilance sont plutôt rassurants. C'est-à-dire que si tout ce qui est spécifié dans le brevet des caractéristiques est observé, c'est un produit qui peut être utilisé sans problème. Mais chez quelqu'un qui est à la limite de la fissuration, il vaut mieux ne pas l'utiliser à ce moment-là. Il y a d'ailleurs un autre médicament, on l'a vu chez deux de nos patients, qu'il faut citer, c'est l'interleukine-2. L'interleukine-2 – c'est d'ailleurs marqué dans les caractéristiques du produit – est un produit qui accélère le rythme cardiaque, donc si on a un sujet qui est dans la période instable, l'expression de l'infarctus est favorisée.

Franck Boccara : Nous avons 3 / 4 infarctus par an chez des personnes sous Viagra, mais à chaque fois parce que les gens n'ont pas respecté les recommandations, et surtout parce qu'ils l'ont acheté " sans l'autorisation " d'un médecin, sans avoir l'information d'un médecin. Ceci après un effort sexuel. Les gens sont le plus souvent âgés.

Jacky Dubouclez : Et le Zyban ?

Franck Boccara : Je n'ai pas une très grande expérience, mais oui, c'est conseillé dans le sevrage tabagique.

Jacky Dubouclez : Pour les séropositifs ?

Franck Boccara : Il n'y a pas de contre-indication.

Daniel Vittecoq : Pas de problèmes particuliers.

Jacky Dubouclez : D'accord.

Fabrice : Je voulais juste donner une petite précision. Gilles Thöni avait fait une intervention il y a environ un an ici, sur les troubles du métabolisme. Le compte-rendu et le dossier documentaire qu'on avait produits ont été retirés, donc si vous voulez avoir ces informations, elles sont à l'accueil. Et j'avais une question. Vous avez dit que pour beaucoup de cardiologues, et notamment en province, les patients séropositifs n'étaient pas leur préoccupation principale. Premièrement, est-ce que vous pensez que ça peut avoir un impact sur la prise en charge, et deuxièmement, là c'est une question plus personnelle mais qui me semble quand même intéressante à poser, comment cela ce fait-il que vous vous soyez spécialisé, en quelque sorte, en tout cas, que vous ayez travaillé sur ce sujet-là ?

Franck Boccara : Sur la prise en charge, non, certainement pas. Comme l'a dit Daniel Vittecoq, le SAMU en France est très développé. Même si je ne suis pas d'accord avec lui sur les délais : on a quand même des délais très importants de la prise en charge à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde ; on a des délais plus importants que les Américains, environ trois quarts d'heure de plus, quand même. Donc nous ne sommes pas si bons que ça, mais en tout cas, on a un réseau externe de médecins très bien fait. D'autant plus qu'on est en province, où le rôle du SAMU est très important, et eux sont " sensibilisés " à la prise en charge d'infarctus du myocarde que le patient soit séropositif ou pas. Là où nous essayons d'informer, c'est pour dire qu'il n'y a pas de contre-indications à traiter par angioplastie, par dilatation, qu'il n'y a pas de contre-indication à la thrombolyse, qui est un traitement qui va déboucher l'artère. Quand les médecins ont ces deux informations, aucun souci. Donc, pour répondre à votre première question, non. Ce qu'il y a, c'est qu'il y a certaines villes de province où il y a peu de patients séropositifs, et c'est vrai que certains centres de cardiologie ont refusé de participer à l'étude parce qu'ils n'avaient jamais vu de patients séropositifs, ou en avaient vus, en tout, un en cinq ans. De notre côté, " tant mieux ", parce qu'on n'allait pas ouvrir un centre où il y

avait un seul patient, parce que c'est très lourd à gérer, nous n'avons pas eu beaucoup d'argent non plus pour faire cette étude.
Je voulais aussi répondre à Christophe Martet. Il a dit que 3 à 4 séropositifs par mois venaient à Lariboisière pour un syndrome coronaire aigu, c'est faux : c'est 3 à 4 par an. Il faut faire attention là-dessus.

Christophe Martet : Soit c'est moi qui ai mal compris, soit c'est le médecin qui s'est trompé.

Franck Boccara : C'est-à-dire que le mois où vous l'avez vu, c'est là où il y a eu les trois dont on vous a parlé.

Christophe Martet : Peut-être.

Franck Boccara : Il y a aussi un phénomène de série, comme on dit.

Christophe Martet : D'accord.

Franck Boccara : Réellement, c'était 3 dans le mois, mais c'est quand même rare et étonnant. Ce qui me permet de revenir à ce pourquoi je m'y intéresse. Je ne sais pas trop. C'est l'environnement du 12ème arrondissement, la proximité avec Rozenbaum, avec qui nous travaillons depuis 10 ans, qui est à Rotschild, qui n'avait pas de service de cardiologie, qui nous envoyait ses patients depuis 10 ans. C'est donc les relations que j'ai développées, également avec la Pitié, avec Pierre-Marie Girard. Cela fait qu'on a une immense cohorte de patients séropositifs. Et dans l'étude PACS, en neuf mois on a inclu 10 patients qui ont fait un infarctus. Le deuxième centre est Tenon, avec 8 patients. Après, les autres centres regroupent 2 à 3 patients, au maximum c'est 3 à Grenoble, par exemple. C'est vrai qu'il y a deux gros centres à Paris, Tenon et Saint-Antoine. Et c'est probablement l'environnement. Nous avons beaucoup de patients suivis chez Pierre-Marie Girard, Katlama, Rozenbaum.

Mickaël : Tout à l'heure, vous parliez d'insulino-résistance, pour un séropo sur deux. Qu'est-ce que c'est par rapport au diabète ? L'étape préalable ?

Franck Boccara : L'insulino-résistance, c'est le fait d'avoir trop d'insuline mais que celle-ci ne soit pas active pour faire rentrer le glucose dans les cellules et diminuer la glycémie. Qui dit trop d'insuline produite par le pancréas, dit incapacité de l'organisme à faire baisser la glycémie, et donc glycémie élevée de façon chronique. Et on sait que c'est très mauvais, que ça va favoriser l'athérosclérose. Il y a probablement un rapport entre hyper insulinémie, résistance à l'insuline, liée en fait à une lipodystrophie, car il y a des récepteurs au glucose dans les adipocytes ; quant à l'effet du traitement par analogues nucléosidiques ou anti-protéase ; la cible, finalement, c'est bien sûr le virus, mais c'est aussi les adipocytes. On ne sait pas pourquoi, c'est que très récemment que l'on s'intéresse aux adipocytes. Il y a d'abord le fait que l'obésité concerne beaucoup d'Américains, et qu'il y a un marché énorme pour les firmes pharmaceutiques qui vont trouver un médicament pour réduire l'obésité. On s'y intéresse à cause des lipodystrophies induites chez le patient séropositif. Le tissu adipeux n'a jamais intéressé personne. On pensait que c'était un tissu idiot, qui servait uniquement à stocker de l'énergie, à donner cette énergie aux différentes cellules, en particulier les muscles, pour fonctionner. Cela fait un rôle de stockage, storage en anglais, ce qui est important : il transforme les graisses en acides gras libres pour fournir l'énergie aux différentes cellules. Or on s'est rendu compte depuis quelques années que le tissu adipeux a non seulement un rôle de stockage de l'énergie, mais il a aussi un rôle endocrine. Il sécrète des substances. Et sur ces substances, il y a plusieurs études, et nous allons démarrer une étude l'année prochaine sur l'athérosclérose, les lipodystrophies et le vieillissement artériel. Les adipocytes ont une fonction de synthèse de substances et peuvent probablement jouer sur la paroi artérielle, sur l'hypertension artérielle, sur l'inflammation. On sait maintenant que le tissu adipeux synthétise des adipocytokines, qu'on appelle adiponectines et on sait que plus on a d'adiponectine, par exemple, moins on fait d'infarctus du myocarde. Cela a été montré cette année par trois publications dans de très grandes revues. Plus on a un taux élevé d'adiponectine, moins on fait d'infarctus du myocarde. Et chez le patient séropositif, la cible du traitement, je vous l'ai dit, c'est le virus, bien sûr, mais c'est aussi, on ne sait pas pourquoi, ces adipocytes, qui vont non seulement diminuer ou augmenter en taille, et dont la fonctionnalité va être altérée. Il y a donc un dysfonctionnement qualitatif et quantitatif des adipocytes, dont on commence actuellement à connaître les mécanismes. Mais c'est complexe. Et cela pourrait favoriser la résistance à

l'insuline, le fait que l'insuline n'arrive pas à faire pénétrer du glucose dans l'adipocyte, il va donc y avoir hyperinsulinémie, hyperglycémie chronique, et donc risque d'athérosclérose augmenté. Il y aurait probablement d'autres altérations, des risques d'hypertension artérielle augmentés par un risque d'augmentation d'angiotensine. Vous voyez qu'on a vraiment l'impression que le patient séropositif vieillit plus vite que les autres patients. S'il y a vraiment quelque chose, si on peut palper le vieillissement, on dit toujours vous avez l'âge de vos artères, c'est l'organe finalement par lequel " c'est le plus facile de quantifier le vieillissement ". Ce sont, comme je vous l'ai dit, " les vieux " qui font un infarctus du myocarde, rarement les jeunes. Il y a donc vraiment un rapport entre lipodystrophie, vieillissement artériel et accélération de l'athérosclérose. Mais on connaît très peu de choses là-dessus, c'est encore un champ d'exploration immense. Il y a des traitements aux États-Unis, on peut acheter en ventre libre depuis un an de la leptine, par exemple, pour maigrir. On sait que ça peut être un traitement de l'obésité dans le futur.

Richard : J'avais trois questions. La première porte sur les femmes. Vous avez parlé majoritairement des hommes, et d'après ce que j'ai pu comprendre, je ne sais pas si c'est le terme exact, mais il y aurait pour les femmes séropositives un abandon de leur protection " naturelle ", quelque chose comme cela, qui ferait qu'elles seraient touchées elles aussi.

Franck Boccara : Vous avez de la chance, mesdames, parce que vous êtes protégées jusqu'à la ménopause, par vos hormones qui sont protectrices du risque cardio-vasculaire, on le sait maintenant. Et vous rejoignez les hommes quand vous n'avez plus cette imprégnation hormonale. Attention, si vous fumez, vous vous rapprochez de plus en plus du risque des hommes. Et on voit de plus en plus une incidence de l'infarctus du myocarde chez la " femme jeune qui fume ", mais ça reste très rare. Dans l'étude PACS, nous n'avons que trois femmes, sur 50 patients actuellement inclus

Richard : Il n'y a aucun lien avec le fait d'être séropositive, le vih ne joue pas là-dessus ?

Franck Boccara : C'est très difficile. Encore une fois, il faudrait comparer des femmes séropositives à des femmes séronégatives, et aucune étude n'a fait cela actuellement. Mais on sait qu'il y a une ménopause plus précoce chez les femmes séropositives. Il y a une dysrégulation hormonale beaucoup plus importante chez les femmes séropositives par rapport aux femmes séronégatives. Cela va donc probablement jouer à un moment donné.

Richard : Ma deuxième question portait sur les traitements hormonaux que peuvent prendre les personnes transsexuelles. Ça rejoint ce que vous venez de dire. J'imagine que ça peut jouer aussi.

Franck Boccara : L'expérience clinique va vous répondre. Hier on a fait une coronographie à un transsexuel, qui prenait des hormones et dont trois artères sur trois étaient bouchées. Il a 45 ans. Il y a probablement un effet hormonal chez les transsexuels sur l'athérosclérose, oui. Ce n'est pas le premier qu'on a soigné.

Richard : Cette RéPI porte sur la survenue des incidents, mais que fait-on après ? C'est ma troisième question. On a parlé du Kaletra, par exemple, est-ce que c'est quelque chose qui fait qu'on ne peut plus vraiment le prendre ?

Franck Boccara : C'est une question importante. Est-ce qu'on doit arrêter le traitement antiprotéase après un événement cardiovasculaire ? Je pense que c'est une discussion qu'il faut avoir très sérieusement avec l'infectiologue ou avec le médecin prenant en charge la maladie infectieuse. Et on peut se permettre de le faire. Moi j'ai un dialogue, je n'arrête jamais un traitement anti-infectieux, je n'y connais pas grand chose. Si le patient n'avait pas de dyslipidémie avant le traitement, d'abord il faut qu'on l'ait dosé avant traitement, cela se fait de plus en plus. Si cette dyslipidémie a été induite par le traitement antiprotéase, si le patient a des facteurs de risque qu'il n'arrive pas à corriger, et si l'infectiologue nous dit qu'on peut changer cette molécule pour une molécule qui a moins d'effets sur les lipides, on pousse le patient, on essaye de lui donner une molécule qui va être efficace sur le virus et qui va être moins " athérogène ". Mais parfois ce n'est pas possible, donc on essaye de corriger de façon très agressive les facteurs de risques, de donner un médicament qui va faire baisser le cholestérol. Avec les limites que je vous ai dites, les résistances, etc. Mais c'est un dialogue qu'on doit avoir avec l'infectiologue.

Christophe Martet : Je voudrais intervenir sur les traitements. À Lariboisière, ils ont arrêté le

traitement 8 jours. Il se trouve que chez moi le Kaletra marche bien et que je n'ai pas le choix d'un autre traitement, on a donc remis le Kaletra. Et je pense que ça va être un problème, y compris dans l'homologation des nouveaux médicaments. Parce qu'on est d'accord sur le fait que les problèmes cardiaques surviennent quand même plutôt chez les gens un peu âgés, donc des gens qui comme moi ont déjà pris beaucoup de traitements. Les séropositifs de 45 ans ont une histoire thérapeutique importante. Du fait de cette histoire thérapeutique, on n'a pas trop le choix du traitement. Et là je me tourne vers monsieur Vittecoq, peut-être qu'effectivement dans l'homologation des nouveaux traitements, il faudra prendre en compte l'idée qu'on aimerait des molécules qui ne rajoutent pas un facteur de risque, donc notamment des molécules qui ne soient plus du tout embêtantes au niveau cholestérol et triglycérides.

Daniel Vittecoq : Il y a un laboratoire qui l'a bien compris, qui est BMS, avec le Reyataz (atazanavir). Le problème, Christophe, c'est que pour vous à mon avis le Reyataz n'est pas …

Christophe Martet : Pas assez puissant.

Daniel Vittecoq : … parce que c'est un produit de première ligne, ce n'est pas un produit de salvage [en seconde ligne, si un autre échoue].

Franck Boccara : Je suis quand même très optimiste. Je crois que le fait de dire aux laboratoires de faire des présentations scientifiques, des publications, et de dire qu'il y a une augmentation de l'incidence des événements cardio-vasculaires, je crois que cela va les booster, pour essayer de trouver des molécules qui soient le moins " athérogènes ", et aussi efficaces du point de vue immuno-virologique. Il faut être optimiste quand même. Je crois que, comme l'a dit Christophe Martet, il faut se focaliser sur les patients présentant de très hauts risques, au moins essayer de prévenir le risque chez ceux qui ont un risque très élevé. Ce sont ceux qui ont une longue durée d'infection, qui ont une lipodystrophie, qui ont des troubles lipidiques et qui fument. Ce sont ces patients qu'il faut essayer de convaincre d'arrêter de fumer, de mettre en route un traitement hypolipémiant, de faire de l'entraînement physique, etc. C'est probablement ceux-là qui ont le plus de risques de présenter un événement cardio-vasculaire. Et je pense que l'incidence de ces patients va diminuer dans l'avenir, avec les nouvelles molécules anti-rétrovirales qui vont arriver, la lipodystrophie va probablement diminuer. Je ne sais pas si Daniel Vittecoq est d'accord avec moi.

Daniel Vittecoq : J'en suis assez convaincu.

Franck Boccara : Je suis optimiste. Mais cela fait peur quand même. C'est pour ça que je dis qu'il faut focaliser. Et pour l'avenir, pour les nouveaux infectés, pour les nouvelles mises en route de traitements chez les naïfs, on aura, à mon avis, moins de lipodystrophies et de troubles métaboliques, et c'est très réconfortant.

Daniel Vittecoq : Je pense qu'on n'a pas assez ciblé dans notre discussion sur ce qu'il fallait faire en préventif. Tout d'abord, je suis choqué que Fabrice ait demandé à Franck Boccara pourquoi il s'intéressait au cœur. Parce que je suis un grand sensible. Alors, pourquoi moi, en tant que spécialiste des maladies infectieuses, est-ce que je me suis intéressé au cœur ? De surcroît, dans mon hôpital, à Paul Brousse, il n'y a pas de cardiologue, sauf un vieil ami, mais on ne fait pas de coronographie, et on n'en fait pas plus à Bicêtre, parce qu'il n'y a pas d'unité de cardiologie ; c'est quelque chose qu'il faut voir dans la prise en charge. A Saint-Louis, il n'y en pas non plus. Il faut savoir qu'il n'y a pas d'adéquation entre le service impliqué dans le suivi vih et l'unité qui fait des coronographies. Pour ce qui me concerne, je dois notre implication à une de mes collègues, qui est partie et à qui je rends hommage ce soir, qui est en fait urgentiste. A Paul Brousse, nous avons les difficultés suivantes : pas de service de réanimation polyvalente, pas de cardiologue, et pas de service d'accueil en urgence. Ceci étant, on travaille complètement en réseau, on a donc un médecin qui est formé à la médecine d'urgence, et qui nous a appris la prise en charge. De plus, nous avons une astreinte téléphonique, et le personnel est formé pour, dès l'expression des symptômes, dire ce qu'il y a à faire à quelqu'un qui téléphone à deux heures du matin ; les gens savent qu'en cas d'urgence on appelle à l'étage, il y a un numéro de téléphone, et la consigne est donnée d'appeler le 15. Ce qu'il ne faut pas faire, c'est aller à l'hôpital, là, le temps qu'on ait décodé le problème, qu'on dise que c'est un infarctus, qu'on ait tout passé en revue, etc., qu'on appelle le SAMU pour trouver un lit, on arrive à 10 heures. C'est dès le départ de la maison qu'il faut le faire, qu'il faut avoir ces

axes, c'est un problème de prise en charge globale. Je ne suis pas en train de faire le procès des institutions, mais c'est comme ça qu'on peut faire pour modifier le pronostic Après, il y a le problème de l'amont. C'est celui de la prise en charge en général des patients, pour laquelle il faut intégrer ce facteur de risque dans le suivi des patients ; là, je pense qu'on est complètement d'accord. C'est-à-dire qu'il ne faut pas seulement faire des renouvellements d'ordonnance tous les 3-4 mois, il faut qu'un examen clinique soit fait. Doit-il être fait par l'infectiologue, l'interniste ? Les médecins de ville font cela très bien. Le seul problème c'est qu'il faut qu'ils intègrent les choses. Les malades doivent donc avoir au minimum tous les trois mois la glycémie, le cholestérol (HDL et LDL), les tryglicérides. Le HDL et le LDL, c'est important de le marquer, parce que si vous mettez seulement cholestérol, ça ne sera pas fait. Parce que la sécu ne rembourse pas forcément le cholestérol aux personnes qui ne sont pas sous statine. Quand ils sont sous statine, ils sont pris en charge. Donc il faut le spécifier sur la prescription, attirer l'attention là-dessus. Autre élément très important, le piège dans lequel nous sommes tombés : quand les patients arrivent à trois heures de l'après-midi, on leur fait leur bilan avec leurs T4, etc. Un cholestérol, ça s'interprète à jeun, strictement à jeun. Sinon, ça dit n'importe quoi.

Christophe Martet : De douze heures.

Daniel Vittecoq : C'est cela qu'il faut intégrer. A partir de là, c'est une base de discussion qui est complètement intégrée, et on voit alors s'il faut changer le médicament, changer le Kaletra pour un autre, ajouter une statine. Sur ce point, je peux vous rassurer, du point de vue de l'interaction avec les statines, on peut faire ce qu'on veut, à mon avis. Quand on a des traitements autrement actifs, avec une charge virale indétectable, vous pouvez mettre la statine que vous voulez, ça ne changera pas grand chose. Le problème sur les statines, malgré tout, est qu'elles sont toxiques

Franck Boccara : Ça augmentera l'effet secondaire de la statine.

Daniel Vittecoq : C'est ça. Mais elles sont toxiques pour les mitochondries et ça représente un effet cumulatif par rapport aux antirétroviraux. Donc, en pratique, de toute façon, on connaît les algorithmes, moins on prend de traitement, mieux c'est. Ceux-là sont franchement efficaces, mais ils ont des effets secondaires qui sont un peu imparables. Et c'est sûr que la nouvelle statine, le Crestor, va être très intéressante. Il y a aussi un nouveau médicament qui va être mis à disposition, qui modifie l'absorption du cholestérol, l'ézétimide ou Ezetrol, et qui, en complément chez les gens qui réagissent mal aux traitements par statines, va certainement modifier un peu les choses. Mais c'est, disons, la technique médicamenteuse. Le gros problème est surtout de ne pas céder à la complaisance, et dire : " oh, docteur, vous ne pouvez pas me renouveler mon ordonnance pour un mois et demi etc. " Il y a des gens qu'on voit et, finalement, à qui, pour leur rendre service, on fait des prescriptions, et qu'on ne voit pas pendant un an. Ce n'est pas bien de faire ça, parce qu'il faut surveiller la charge virale et le reste.

Franck Boccara : C'est vraiment à vous, à mon avis, de demander à votre médecin de faire un bilan. S'il n'est pas attentif à ça ou si ça ne l'intéresse pas, il faut lui dire : " Est-ce que vous pouvez me faire un bilan cardio-vasculaire ? J'ai plus de 45 ans, je fume, ma grand-mère a fait un infarctus jeune – mon père ou ma mère, mon frère, ma sœur. J'ai trop de cholestérol. " Nous, actuellement, nous suivons, depuis 1998, 296 patients en consultation, en dehors de l'hospitalisation, et c'est souvent des patients très intéressés par les risques cardio-vasculaires. On ne les voit pas toujours. Si le patient a un bilan normal, on va le voir un an ou deux ans après. Chez ceux qui ont des facteurs de risques, on va essayer de les voir de façon plus rapprochée. Je pense que vous êtes tous ici très attentifs aux risques cardio-vasculaires. Il faut maintenant convaincre les autres, c'est ceux-là qui ne viennent pas, et c'est souvent ceux-là qui vont faire un infarctus du myocarde et être pris en charge tardivement etc. Il faut convaincre les autres patients que ce risque existe, qu'ils doivent connaître les symptômes d'angines de poitrine, qu'ils doivent demander un bilan à leur médecin.

Une femme dans la salle : J'ai une remarque et une question. Ma remarque c'est la suivante : on sait que les antiprotéases provoquent des lipodystrophies et notamment des graisses abdominales, des troubles métaboliques ; c'est ce qu'on a vu tout à l'heure. Je parle précisément des femmes, puisque cela illustre beaucoup plus caricaturalement les effets des

antiprotéases sur la silhouette et sur les conséquences. Il y a des femmes de type naturel gynoïde avant traitement qui deviennent de type androïde après traitement. Je me réfère donc à la morbidité de l'obésité androïde hors vih et je lis, dans un livre qui s'appelle Médecine de l'obésité (Flammarion, 2002) : " obésité type androïde : obésité abdominale et viscérale qui implique souvent un diabète type 2, insulino-résistance, dyslipidémie, hypertension, baisse de testostérone, hormone de croissance faible ". Egalement, " maladie cardio-vasculaire et accident vasculaire cérébral ". On voit donc là qu'il y a quand même une corrélation étonnante entre le type de l'obésité androïde et les personnes qui prennent, homme ou femme, des traitements antiprotéases. Ma question est la suivante : quelle est l'incidence des traitements sur l'axe neuroendocrinien ? Y a-t-il une augmentation de cortisol due à l'inflammation chronique, y a-t-il également une baisse de testostérone ? Et une hormone de croissance faible ? Et, également concernant la leptine, est-ce qu'il existe une leptino-résistance face au cortisol ?

Franck Boccara : Le challenge est dur.

Une femme dans la salle : Ça fait beaucoup de choses.

Franck Boccara : Ça veut dire que je n'ai pas été assez clair. Tout ce que vous avez dit, je l'ai montré sur une diapositive. L'obésité androïde, c'est d'avoir de la graisse viscérale, pas de la graisse sous-cutanée. Mesdames, généralement vous avez de la graisse sous-cutanée qui provoque comme vous l'avez dit une obésité plutôt gynoïde, une répartition gynoïde de la graisse, plutôt qu'une obésité androïde, où nous les hommes prenons du ventre avec le temps. On sait que cette graisse viscérale, qui n'est pas sous-cutanée, comme vous l'avez dit, favorise l'insulino-résistance, la progression d'acides gras libres, qui va augmenter le risque de diabète de type 2, d'HTA, vous l'avez dit, et d'infarctus du myocarde, etc. Alors, attention. Vous avez dit : "les antiprotéases favorisent la lipodystrophie", ce n'est pas seulement les anti-protéases, ce sont aussi les analogues nucléosidiques, faites bien attention, et les antiprotéases. Et probablement, surtout, les analogues nucléosidiques. Dites-vous bien que le syndrome métabolique, l'obésité androïde, ça ne touche pas seulement les patients séropositifs, on dit que cela touche, actuellement, 37 millions d'Américains. C'est ce qu'on appelle le syndrome métabolique ou, avant, syndrome X, syndrome d'insulino-résistance, le fait d'avoir un gros ventre, de la graisse dans le ventre, ça s'appelle un syndrome métabolique. Et il y a beaucoup de gens qui se posent la question du rapport entre le syndrome métabolique des Américains (37 millions), qui mangent mal, ne font pas d'efforts, etc., et le syndrome métabolique qu'on rencontre chez le patient séropositif sous traitement qui a une lipodystrophie. Finalement, c'est presque la même chose, on ne comprend pas très bien. Tout ce qu'on sait, c'est que cela augmente le risque cardio-vasculaire, que cela soit dans l'un ou l'autre groupe. Ensuite, vous m'avez demandé s'il y a une leptino-résistance. C'est assez compliqué, parce qu'il n'y a pas eu d'études. Chez des patients lipodystrophiés, je n'en connais pas. Pour répondre, il faudrait donner un traitement par leptine versus pas de traitement, et voir sur la lipodystrophie, sur l'obésité androïde. Vous m'avez demandé si il y avait diminution de la GH [growth hormone, hormone de croissance] je crois que oui. Daniel ?

Daniel Vittecoq : Oui.

Franck Boccara : Mais le problème est que l'homornothérapie substitutive, donner de la GH à des patients lipodystrophiques, ça fait grossir tous les organes. Ça augmente en plus le risque d'hypertrophie-ventriculaire-gauche, le risque de mort subite, et le risque d'incidence cardiaque. Donc c'est dangereux à manier, la GH. Ensuite, la diminution de la testostérone, je ne connais pas très bien.

Daniel Vittecoq : Il y a des études contradictoires là-dessus, ça n'est pas clair.

Franck Boccara : Il y a des études récentes chez les séronégatifs, entre syndrome métabolique, dysfonction du tissu adipeux et testostérone. Il y a des liens, vous avez raison. Votre question, c'est : " Est-ce que donner de la testostérone, de la GH, de la leptine, est-ce que finalement c'est intéressant ? " Je suis clinicien, donc mon rôle, c'est de traiter. Il n'y a pas de réponse actuellement. A priori non. La leptine, je pense que c'est une voie de recherche très intéressante, dans l'obésité en général, et en particulier dans le syndrome lipodystrophique du vih. Mais s'il y a une résistance, donner de la leptine, ça ne marchera peut-être pas, comme vous l'avez dit.

La même femme dans la salle : Et concernant un apport en vitamine C ?

Franck Boccara : Si vous fumez beaucoup, vous absorbez moins de vitamine C que les autres. Donc quand on fume, oui, disons que c'est bien de prendre de la vitamine C. Mais chez les non fumeurs ? Je crois que chez les patients séropositifs, il y a diminution du taux de vitamine C par rapport aux autres. Il me semble, mais il n'y a pas de grandes études. Les études dans la population générale, chez les séronégatifs, n'ont pas montré d'amélioration du risque cardio-vasculaire en donnant de la vitamine C ou de la vitamine E. Elles ont toutes été contradictoires. Et quand même, on traite, on hospitalise 3000 patients par an, on ne donne à personne de la vitamine C et de la vitamine E.

Un homme dans la salle : J'ai deux questions. Chez les co-infectés vih-vhc, qu'en est-il de la toxicité cardiovasculaire éventuelle de l'utilisation de l'interféron ?

Franck Boccara : Très bonne question. Je n'ai pas de réponse. On a eu récemment un jeune patient de 40 ans, traité par un analogue nucléosidique et une anti-protéase, Kaletra, encore. Le patient s'est présenté dans le service pour des douleurs dans la poitrine. C'est un ancien usager de drogue qui a une co-infection au vhc, il était sous interféron et il a développé une défaillance cardiaque très sévère. A 40 ans, il n'a pratiquement plus de coronaire. Les trois troncs coronaires sont bouchés, on a rarement vu ça. Les chirurgiens ne peuvent même pas aller mettre des pontages, ils ne peuvent pas aller déboucher ce qui est complètement occlu. Chez ce patient de 40 ans – je l'ai vu la dernière fois il y a 15 jours – la question d'une transplantation cardiaque se pose très rapidement. En France, on a actuellement transplanté deux patients séropositifs, qui n'étaient pas immunodéprimés. Un l'année dernière, un cette année. Les deux à l'hôpital de la Salpêtrière ; l'un était un patient de Tenon, l'autre était un de nos patients. Quand on a regardé la littérature sur l'interféron, toxicité aiguë ou toxicité chronique, sur le myocarde, le muscle cardiaque, on a trouvé des choses totalement discordantes. Il y a des gens qui vont donner de l'interféron pour des myocardites, en disant que ça soigne. D'autres vont dire que ça altère la fonction myocardique. Donc il y a tout et n'importe quoi. On s'est posé la question, on a posé la question aux hépatologues de Saint-Antoine, qui sont quand même très bons, de savoir si justement il ne faudrait pas faire une étude pour surveiller les patients co-infectés vih-vhc sous interféron en faisant des échographies régulières pour déceler l'apparition de façon préventive d'une dysfonction myocardique. Ils n'étaient pas très emballés. Quand j'ai interrogé des collègues italiens ou anglais, ils n'avaient, par exemple, pas beaucoup de cas de dysfonctions du ventricule gauche liées à l'interféron. Est-ce que cela agit sur les coronaires, maintenant ? Sur les coronaires, on ne sait pas grand-chose. Dans les études d'épaisseur d'intima-média, où justement l'on regarde l'athérosclérose carotidienne, il semble qu'être co-infecté vih-vhc favorise l'athérosclérose, encore plus que d'être seulement séropositif au vih.

Daniel Vittecoq : C'est toute la théorie virale de l'athérosclérose. C'est connu chez les greffés, par exemple, que dans les complications post-transplantation, quand les gens font une infection à cytomégalovirus, il y a un risque de thrombose des greffons, de thrombose vasculaire sur le greffon. Il n'est pas exclu que le vih en lui-même joue un rôle dans l'athérosclérose. En tout cas, pour la co-infection vih-vhc, il y a une grosse interrogation.

Le même homme dans la salle : A cause de la majoration de la composante inflammatoire ?

Daniel Vittecoq : Probablement. C'est exactement la diapositive de Giuseppe Barbaro à Rome, avec la description du virus sur les artères.

Franck Boccara : Il y a même des gens qui ont pris du virus vih, qui l'ont mis dans un shaker, et ils l'ont mis avec des cellules de la paroi artérielle, ce qu'on appelle des cellules musculaires lisses. Ils ont vu que quand on mélange du virus et en particulier sa protéine de surface GP 120 avec des cellules musculaires lisses, cela favorise l'expression de facteurs qui vont augmenter les caillots de sang. Ce qu'on appelle le facteur tissulaire. Là, vous voyez un effet in vitro, expérimental, on met du virus et des cellules de la paroi artérielle, et cela favorise l'expression de molécules qui vont entraîner un thrombus, un caillot de sang.

Un autre homme dans la salle : Vous avez parlé tout à l'heure d'un anti-inflammatoire qui avait été retiré du commerce, qui avait justement une action sur la composante inflammatoire de

la maladie coronarienne. Est-ce qu'il y aurait d'autres anti-inflammatoires à l'étude qui pourraient avoir une action bénéfique ?

Daniel Vittecoq : C'est moi qui ai parlé du Vioxx tout à l'heure. Je voulais faire le parallèle entre l'évaluation du risque cardio-vasculaire des antiprotéases et le Vioxx. J'ai pris l'exemple du Vioxx, qui est un anti-inflammatoire, mais vous savez qu'en regardant un article du New England d'il y a trois ans, qui regardait l'effet de l'aspirine sur la prévention de la polypose rectocolique, il y a un effet aussi sur le risque cardiovasculaire. Un effet moins important, mais un effet quand même. Pour les anti-inflammatoires, en eux-mêmes, ceux qu'on prend très largement pour une entorse, le sur-risque vasculaire n'est pas clair.

Franck Boccara : Je n'ai pas parlé de l'aspirine. Vous auriez dû me poser la question. On me pose souvent la question de la place des hypolipémiants, des statines, en particulier, des fibrates, et de la place de l'aspirine en prévention primaire. Il y a des algorithmes, là aussi, en fonction du nombre de facteurs de risques, en fonction du score de risque de Framingham, on dit qu'on a plus de 15 % de possibilités supplémentaires en dix ans dans le score de Framingham de présenter un infarctus du myocarde ; il faut donner de l'aspirine, c'est bénéfique en terme de prévention. Vos médecins doivent aussi avoir ces algorithmes. Attention, il ne faut pas que le patient soit hypertendu ou allergique, ni qu'il ait comme antécédent un ulcère de l'estomac. Parce que là, on aurait un sur-risque hémorragique à cause de l'hypertension et un sur-risque gastro-intestinal.

Fabrice : J'ai une question par rapport à une diapositive que vous avez montrée, de l'équipe romaine, où, après autopsie, on s'est rendu compte qu'il y avait du virus dans l'artère responsable de l'infarctus.

Franck Boccara : Et pas dans les autres artères.

Fabrice : Est-ce que c'était quelqu'un sous traitement ? Auquel cas, cela veut dire que le traitement ne serait pas efficace. Enfin, plus précisément, n'irait pas dans ces artères. Et donc les artères pourraient être des réservoirs, ou en tout cas des lieux où il y aurait du virus, alors qu'il n'y en aurait pas ailleurs.

Franck Boccara : Non, il n'était pas traité. De toute façon, n'oubliez pas qu'il y a du virus latent dans certaines cellules, les lymphocytes, etc., qu'il y a probablement une action, même directe, de ces cellules infectées, et que les médicaments ne les atteignent pas. C'est probablement ces lymphocytes infectés qui échappent au contrôle du traitement et qui vont entraîner une atteinte de l'endothélium par des mécanismes inflammatoires ou autres, qui vont activer des cellules, qui vont augmenter la perméabilité de l'endothélium. Cet endothélium, c'est ce qui protège la paroi artérielle. Et on aimerait bien un médicament qui puisse tuer le virus dans ces cellules où il est caché, ou dans les cellules dendritiques dont on parle beaucoup, etc.

Fabrice : J'aimerais bien qu'on arrive à placer comme cela, très simplement, quels peuvent être les rôles des uns et des autres, entre infectiologues, cardiologue et le malade lui-même en tant que surveillant de l'évolution de sa propre maladie, de sorte que cela nous donne une base de départ, sur la question cardio-vasculaire, évidemment.

Daniel Vittecoq : Pour moi, c'est finalement assez simple, parce que je pense qu'il y a un acteur que vous avez oublié, c'est le médecin de ville. Frank Boccara nous l'a dit, les cardiologues sont surchargés. Je trouve qu'on les a un peu chargés, parce que malgré tout, d'après notre expérience, qui n'est pas énorme, 20 et quelques infarctus, la prise en charge des cardiologues de la région parisienne a été parfaite. Je n'ai aucune critique à faire. Je me souviens d'en avoir discuté avec des cardiologues, au début en 1997, en leur disant : " Mais ça vous embête pas, des coronaro chez des séropositifs ? " Il n'y a pas eu le moindre commentaire. Chaque fois la réponse a été : " Mais pourquoi est-ce que cela vous préoccupe ? " Cela paraît logique pour eux. Nous, parce qu'on est investi dans notre rôle de prise en charge, on voudrait que tout se passe bien. Mais pour eux, c'est assez banal. Donc, sauf des axes privilégiés, de parcours de prise en charge, des gens qui s'y impliquent complètement, en termes de recherche, etc. les cardiologues feront globalement bien leur travail, mais au moment où les symptômes s'installent. Pour eux, l'histoire commence quand il y a un symptôme, que ce soit la douleur, que ce soit l'essoufflement. On a parlé de la douleur, je ne pense pas qu'on ait assez parlé d'essoufflement.

Un essoufflement pas expliqué, aujourd'hui ce n'est plus tellement la pneumocystose, il faut y voir un problème cardiaque. Ça, c'est la part des cardiologues. Pour les infectiologues, on peut dire la même chose, qu'on fait très bien notre travail. On entend qu'il y a des services où on s'implique sur la question cardio-vasculaire et d'autres non. Il y a des gens qui regardent le cholestérol, d'autres pas.
Moi, je trouve qu'il y a réellement un troisième acteur, c'est le médecin de ville, qui a certes plus l'habitude de prendre en charge les gens qui ont 60 ans plutôt que ceux qui en ont 40. Mais une fois qu'on a intégré cela, et c'est peut-être le malade lui-même qui doit parler à son médecin de ville, il y a de la communication qui se fait quand même. C'est avec tous ces acteurs, les uns à côté des autres, avec le malade qui est informé, que les choses seront bien évaluées. Il ne faut pas tomber dans des pièges comme ne pas bien regarder le cholestérol, et ainsi de suite. Il ne faut pas non plus être complètement axé là-dessus, je crois qu'on l'a dit, ce n'est pas un facteur de risque. Les personnes qui font la majorité des cas, globalement, ne présentent que deux ou trois facteurs de risques. En fait, c'est de la bonne prise en charge, de la bonne médecine, qu'on demande. Les infectiologues prennent la tension artérielle de temps en temps, il vaut mieux que cela soit bien pris par un médecin de ville. C'est pour cela qu'il faut avoir un bon médecin de ville qui suit ; quand je disais qu'il faut aller faire les prises de sang tous les trois mois, il faut aussi regarder la tension artérielle. On ne doit pas la laisser une fois comme cela, on doit la regarder dans trois mois, et si deux fois de suite, elle n'est pas normale, on agit. Alors, soit à ce moment-là le médecin agit lui-même suivant ses compétences, il va donner la statine, ou bien il va diriger vers un cardiologue, etc. Mais les signes d'alerte doivent partir de cette prise en charge, qui est en fait assez banale.

Franck Boccara : Je suis tout à fait d'accord, l'apport du médecin de ville est très important. Mais bizarrement à Paris, très peu de patients ont un médecin de ville. Je ne comprends pas, à chaque fois que je fais le compte-rendu, j'écris à l'infectiologue.

Emmanuel : C'est normal. On a besoin d'une prise en charge globale et c'est notre infectiologue qui nous suit.

Franck Boccara : Je dirais l'inverse.

Emmanuel : C'est dangereux même à la limite qu'il ne soit pas notre médecin traitant.

Franck Boccara : Vous pensez ?

Emmanuel :Oui.

Franck Boccara : Je pense que c'est justement plus le médecin de ville qui est capable d'assurer la prise en charge globale. Parce que quand on voit le nombre de consultants que voit un infectiologue, on se demande comment il a le temps de prendre la tension, d'interroger sur l'essoufflement.
S'il n'y a pas de médecin de ville, tant pis, on le fait. Ça va surcharger beaucoup le rôle de l'infectiologue. Mais c'est vrai qu'environ la moitié des patients que je suis, environ 300 patients, n'ont pas de médecin de ville. Ce que je trouve gênant. On ne peut pas avoir son infectiologue, c'est comme un cardiologue. Moi, je leur déconseille, quand ils ont fait un infarctus, de prendre un cardiologue à l'hôpital. Boccara par exemple, il est en congrès, il va à Florence un coup, il va à Washington l'autre, il n'est jamais joignable, il donne des cours à l'université, etc. Si vous avez une douleur à la poitrine, vous n'allez pas attendre que Boccara revienne la semaine prochaine. Un cardiologue de ville, c'est toujours mieux qu'un cardiologue hospitalier, c'est évident. Alors s'il faut avoir la même attitude pour l'infectiologue, je ne sais pas. C'est toujours important de pouvoir joindre un médecin quand on en a besoin, pour le moindre symptôme, pour une grippe, etc. J'ai des patients suivis par un infectiologue qui attendent dans des délais de trois mois pour un renouvellement des prescriptions. C'est pour cela que je pense que la relation au médecin de ville est extrêmement importante.
La prévention primaire doit se faire par l'infectiologue, Daniel Vittecoq a raison, ce n'est pas du travail des cardiologues, ils sont surchargés, ils ont déjà beaucoup à faire avec les diabétiques qui représentent maintenant 30 % des consultations. Nous sommes là pour soigner après les symptômes, c'est évident. Pour ce qui me concerne, je m'intéresse plus particulièrement à un axe de recherche précis. Le travail des cardiologues, c'est de traiter l'infarctus du myocarde. Mon travail, c'est d'informer les autre cardiologues et de sensibiliser les malades et les infectiologues sur ce risque cardio-vasculaire.

Un troisième homme dans la sallle : J'ai une question à poser à Christophe Martet, sur le Kaletra. Est-ce que tu as eu des dosages de Kaletra avant ton problème cardio-vasculaire et par la suite ? Parce que j'ai appris que, particulièrement sur le Kaletra, il y a de grandes variabilité inter-individuelles, et maintenant on adapte les doses. Il est possible que certaines personnes soient surdosées, ce qui majorerait le risque d'effets secondaires.

Christophe Martet : À ma connaissance, non. On avait fait un dosage il n'y a pas très longtemps, et il était à peu près normal.
Je voulais aussi répondre sur le rôle du malade. C'est aussi de bien s'écouter avant, et comme je l'ai dit au début, de savoir comme on a effectivement ce genre de syndrome, des douleurs à la poitrine, ou ce qu'on a expliqué par rapport à l'effort, évidemment il ne faut pas attendre. C'est vrai que moi, cela faisait plusieurs mois que j'avais parfois, comme ça, ces espèces de douleurs.

Daniel Vittecoq : On le retrouve rétrospectivement chez beaucoup de gens.

Christophe Martet : Et notamment ces douleurs au bras, je me demandais si j'avais mal dormi. Il faut donc bien s'écouter, et après, il s'agit d'éduquer son infectiologue. Parce que c'est vrai que, moi c'est mon cas, mon médecin est une spécialiste du vih, je n'ai pas de médecin de ville. Je la vois en ville, mais je n'ai pas de médecin de ville. C'est peut-être une erreur, je suis d'accord, parce qu'elle est très difficile à voir. Le cardiologue, en revanche, on va pas le voir souvent. Ça m'avait d'ailleurs beaucoup surpris, je l'ai vu au bout d'un mois et après il m'a dit qu'on se reverrait dans 6 mois, pour le protocole Pacs, mais ça aurait été le suivi normal de toute façon. Ça fait un drôle d'effet, les 6 mois, mais bon. Entre-temps, il faut que le médecin qui vous suit habituellement soit présent et soit bien informé de ce qui s'est passé. Et ensuite, c'est aussi tout ce qu'on doit faire pour éviter le tabagisme passif, donc se bagarrer dans son entreprise pour que les gens ne fument pas autour de soi, refaire du sport si on n'en a pas fait, c'est effectivement adopter une hygiène de vie. On n'a peut-être pas beaucoup parlé de l'alimentation, il ne faut pas manger trop de viande, et plutôt manger du poisson gras, manger beaucoup plus de légumes, de fruits, de céréales, et toutes ces choses qui font que le cholestérol baisse, puisque le cholestérol, on le trouve dans la graisse animale, pas ailleurs. On le trouve dans le corps, le corps en produit lui-même, mais ensuite, tout le reste vient de l'alimentation, donc moins vous mangez de graisse, moins il y a de risque que le cholestérol augmente, il s'agit aussi de cette hygiène de vie-là. Mais c'est vrai qu'il faut bien préparer le médecin vih à ce suivi-là. J'ai quand même l'impression que puisqu'on vieillit, il va y avoir de toute façon de plus en plus de cas. Même s'il ne faut pas faire de catastrophisme, c'est comme la syphilis chez les gays, ça n'arrivait plus, et les médecins, quand on allait les voir, ne savaient plus ce qu'ils avaient en face d'eux. Je crois qu'il y a un travail à faire au niveau des médecins qui nous suivent.

Jacky Dubouclez : Il nous reste 10 minutes, on a encore la place pour quelques questions.

Nicolas : J'avais une première question à propos du dosage du cholestérol. Je voulais savoir si les LDL et les HDL devaient être dosés uniquement si le taux de cholestérol était anormalement élevé. J'avais une deuxième question, très brève, sur l'hyper-tension pulmonaire, ce que c'est, comment cela se manifeste, sa prévalence, les conséquences que cela a. Et aussi à propos des cardiomyopathies dilatées, qui mettent probablement en cause la toxicité mitochondriale et qui sont régressives. Est-ce que c'est quelque chose que vous rencontrez fréquemment ? Est-ce que, pour le coup, les infectiologues sont informés et sont susceptibles de réagir assez rapidement ?

Daniel Vittecoq : Pour ce qui est du cholestérol, si on veut faire un bilan et qu'on part du principe que tout séropositif présente des risques, à ce moment-là, tout le monde doit avoir son cholestérol avec ses fractions. Le cholestérol seul n'est pas suffisant, il faut les fractions. C'est pour ça que j'ai insisté tout à l'heure, pour le remboursement par la sécurité sociale : si ce n'est pas spécifié que c'est dans un contrat thérapeutique, ça risque de ne pas être pris en charge. Donc il faut les deux. Pour ce qui est des cardiomyopathies, qui sont liées aux antirétroviraux nucléosidiques et à la toxicité mitochondriale, c'est connu depuis 1985 ou 1986 – l'AZT, c'est en 1986, je crois que c'était 6 mois ou un an après l'accès à l'AZT. On en a vu beaucoup à cette époque-la, parce qu'il n'y avait que l'AZT. On donnait de l'AZT par kilos aux malades, et on a donc vu cette toxicité mitochondriale. Si vous regardez dans la littéra-

ture des publications, c'est essentiellement un auteur aux USA qui s'appelle Lipshultz, un pédiatre qui était le maître de Barbaro, qui a bien étudié cela, parce que c'est un problème chez les petits enfants particulièrement. Chez les adultes, dans l'exercice quotidien, il peut y avoir des cas de myopathies, mais c'est quand même assez rare. Je dirais que pour la partie cardiomyopathie, depuis que l'on a des traitements qui sont plus diversifiés, le poids des nucléosidiques est moins important, et surtout l'AZT qui est vraiment moins utilisé, en tout cas moins durablement utilisé, ce qui fait que le problème est devenu beaucoup moins important.

Franck Boccara : Les cardiomyopathies sont probablement sous-estimées, sous-évaluées, mais ça a nettement diminué, c'est évident. Le rôle de L'AZT sur ce point est très controversé. De récentes méta-analyses ne montrent pas chez l'enfant d'augmentation du risque de cardiomyopathies dilatées.

Daniel Vittecoq : C'est tout le problème des études qu'on fait rétrospectivement, quand il y a beaucoup d'autres médicaments, mais quand il n'y en a qu'un seul, c'est évident. C'était totalement lié à l'AZT. Alors maintenant, pour voir le poids de l'AZT par rapport à des gens qui reçoivent le tiers de la dose qu'on pouvait donner initialement pour une période qui est six fois plus petite et en le mélangeant à plein d'autres médicaments, c'est impossible.

Franck Boccara : L'incidence de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les séropositifs est connue surtout avant 1996 ; elle représente peu actuellement. Elle était de 0,5 % à l'époque, donc elle était 20 fois plus fréquente que dans la population générale. Elle était liée au niveau d'immunodépression, elle était primitive, elle était assez complexe. Elle a pour symptôme l'essoufflement. Actuellement, d'ailleurs, nous menons une étude à Saint-Antoine, en échocardiographie, étude dont le coordinateur est le professeur Cohen. Cette étude va essayer d'identifier l'incidence de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les patients séropositifs qui se plaignent de dyspnées, d'un essoufflement. C'est une étude qui est prospective. Dans chaque service de maladies infectieuses qui participe à cette étude, on donne au patient un questionnaire à remplir. On lui demande s'il est essoufflé, et pourquoi, dans quelles conditions. S'il est essoufflé, il passe par l'échographie cardiaque, et on va essayer de déterminer à l'échographie les patients qui ont une hypertension artérielle pulmonaire, donc on aura, peut-être, par cette étude, l'incidence actuelle de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les patients – la dyspnéïque – qui sont essoufflés. Et c'est vrai que l'essoufflement est un symptôme fréquent chez les patients séropositifs.

Un homme différent dans la salle : Je voudrais savoir les risques pour le cœur que pourrait avoir une personne qui est sous antirétroviraux, par exemple le Kaletra, et qui prend aussi des médicaments de substitution, comme le Subutex et la méthadone ?

Daniel Vittecoq : Par rapport au cœur, à mon avis il n'y a aucune majoration de risque. Il n'y a pas de problèmes particuliers. Le problème avec l'usage de drogues est vraiment la cocaïne. C'est un risque très important pour les coronaires.

Franck Boccara : J'étais hier à un congrès sur ce sujet, en Italie, sur toxicodépendance, antirétroviraux et problèmes cardiaques. Je ne suis pas un connaisseur, mais les gens ont dit qu'il n'y avait pas d'interactions entre Subutex, méthadone et anti-protéases.

Daniel Vittecoq : Je pense qu'avant de conclure, ce serait bien de revenir sur le problème de l'essoufflement. Parce que finalement, après cette séance, on peut penser que les gens présents ici, s'ils ont – ce qu'on ne souhaite à personne, bien entendu – une douleur dans la mâchoire, qui va dans le thorax, qui irradie dans le bras gauche, ont compris qu'il fallait peut-être faire quelque chose. Il faut faire le 15. Mais l'essoufflement dont on a parlé, un essoufflement d'origine cardiaque, quelles sont ces caractéristiques ?

Franck Boccara : Je crois qu'il faut parler à votre médecin infectiologue de n'importe quel essoufflement. Il n'y a pas de symptômes particuliers, par exemple une augmentation des œdèmes des membres inférieurs, l'apparition d'œdèmes, ça peut être en rapport avec une cause cardiologique.

Daniel Vittecoq : On a dit qu'il fallait faire du sport. Alors on voit des patients faire leurs jogging pour faire de la prévention, ils vont fatalement être essoufflés. Moi, quand je cours, je suis quand même un peu essoufflé.

Christophe Martet : Moi, on ne m'a pas conseillé la course à pied. On m'a conseillé la natation, la marche.

Franck Boccara : Il y a une échelle américaine qui a quantifié l'essoufflement en fonction du niveau d'effort ; c'est sûr que si vous êtes en train de faire du sport, c'est " normal " que vous soyez essoufflé. Disons que chez un sujet jeune de moins de 50 ans, l'essoufflement se quantifie par le nombre d'étages qu'on peut monter. On demande aux patients combien d'étages ils peuvent monter sans s'arrêter, sans être essoufflé. Si c'est au-delà de 4 à 5 étages, ça va. Si c'est dès le deuxième étage, c'est un essoufflement important. L'autre chose, c'est de se méfier de l'essoufflement en position allongée la nuit, qui est un symptôme assez important de l'incidence cardiaque. C'est-à-dire que si le patient est obligé d'augmenter le nombre d'oreillers pour dormir sans être essoufflé, c'est un symptôme cardiaque. De même, s'il est obligé la nuit de s'asseoir pour mieux respirer, ce qu'on appelle une dyspnée paroxystique nocturne, c'est souvent en rapport avec des problèmes cardiologiques. Donc le fait d'être essoufflé quand on est allongé, le fait d'avoir plus de deux oreillers pour dormir, et l'impossibilité de monter trois étages sans s'arrêter, il faut en parler au médecin, et faire une échographie cardiaque en premier, qui est un examen très simple. On a tout de suite le diagnostic.

Hugues : J'avais une question sur le rôle du vih. On a vu récemment, il me semble que c'était à la dernière CROI [Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections] – enfin un des derniers grands congrès – il y a eu quand même un certain nombre de présentations qui ont été faites sur le rôle inflammatoire du vih sur le muscle cardiaque et sur les artères.

Franck Boccara : Oui, c'est certain. Je vous l'ai dit, avant l'ère des traitements actuels, quand on faisait des autopsies, il y avait une atteinte inflammatoire de tous les vaisseaux, il y avait du virus dans le cœur, comme dans le foie, d'ailleurs. 100 % des patients qui décédaient à l'époque avaient une atteinte cardiaque infra-clinique. On trouvait du virus dans le muscle cardiaque et une sorte de sensibilité, de tropisme comme on dit, du virus, aussi pour des myocytes. Mais vous avez raison. On vient de faire une étude sur la pravastatine, sur la régression de l'épaisseur intima-média chez les patients séropositifs, et quand on fait une analyse statistique, on voit que c'est la durée de l'infection qui est finalement le plus important pour développer l'athérome carotidien. Donc la durée de l'infection, donc le vih, est un facteur majeur de l'athérosclérose.

Hugues : Un autre façon de le dire : plus l'infection est ancienne, plus le risque est élevé.

Franck Boccara : Bien sûr. C'est comme toute autre maladie inflammatoire. Quelle que soit la cause de cette inflammation ou infection chronique, ça favorise le risque cardio-vasculaire, le risque coronaire, en tout cas.

Hugues : Sinon, je voulais vous rassurer, le rapport Delfraissy 2004 précise bien qu'on doit faire le cholestérol total, LDL, HDL, triglycérides et glycémie à jeun, à chaque contrôle, chaque visite. Sachant que la " moyenne standard ", indiquée dans le rapport, doit être de 3 ou 4 visites par an.

La même femme au même endroit : Avez-vous une idée des Omega 3 et de leur incidence ?

Christophe Martet : Moi j'en prends en tout cas, beaucoup. Il paraît que c'est très bien. Même le cardiologue me l'a dit.

La même femme au même endroit : Il y a une étude en cours.

Franck Boccara : On a fini cette étude. Je ne sais pas s'il y aura de bons résultats. On a inclus 9 patients, on ne savait pas ce qu'on leur donnait, c'était en double aveugle. Ce que je connais dans la population générale, des Omega 3, ça ne marche pas bien. Le problème est la tolérance digestive de ces traitements, et l'odeur, qui n'est quand même pas très supportable quand on avale des gélules qui sentent le poisson.

Christophe Martet : Il faut les mettre au frigo.

Franck Boccara : Vous connaissez l'observance d'un traitement quand il a des effets secondaires comme ça.

Jean-François : Est-ce qu'on peut préciser ce qu'est un Omega 3 ?

Christophe Martet : Ce sont des huiles de poissons. Le principal médicament est le Maxepa. Il

avait été déremboursé. Il y a eu un essai effectivement, dont on n'a pas encore les résultats, qui voulait voir si ça faisait baisser les triglycérides. Vous le mettez au frigo, c'est déjà beaucoup plus supportable de le prendre, et puis de toute façon quand on a des triglycérides comme moi j'en avais, il n'y a pas grand chose qui existe qu'on puisse prendre quand on prend du Kaletra. Tant qu'à faire, autant prendre ça, " ça ne peut pas faire de mal ". Et en tout cas, mon taux de triglycérides, depuis que je prends des Oméga 3, 6 par jour, donc 6 grammes par jour, matin et soir, a quand même baissé. Il n'était pas très élevé, mais il a quand même baissé. C'est conseillé et même le cardiologue, j'étais assez surpris, m'a dit d'en prendre, que c'était vraiment très bien.

Franck Boccara : Ça dépend des religions, ça. Je n'empêche pas de les prendre. Beaucoup de patients sont sous Oméga 3.

Une troisième femme dans la salle : Je voulais savoir, par rapport à l'essoufflement et l'hypertension artérielle pulmonaire, si le Bosentan est beaucoup plus efficace que ce qu'on trouve sur le marché actuellement.

Franck Boccara : Le Bosentan est un médicament qui est nouveau dans l'hypertension artérielle pulmonaire, qui a un rôle d'antagoniste de vasoconstriction, et qui aurait un rôle de vasodilatateur pulmonaire et ferait baisser les pressions pulmonaires. Il y a une étude bien faite, celle de l'équipe de l'hôpital Antoine Béclère, du docteur Humbert, qui montre chez les patients séropositifs une baisse en cas d'hypertension artérielle primitive, une baisse des pressions pulmonaires grâce au Bosentan. Ce que je ne vous ai pas dit, c'est que cette étude est sponsorisée par le laboratoire qui fait le Bosentan, qui voudrait donc connaître l'incidence de l'hypertension artérielle pulmonaire dans cette population. Ça a l'air intéressant, mais c'est aussi un médicament qui paraît dangereux, donc il faut vraiment le manipuler avec beaucoup de précaution.

Jacky Dubouclez : C'était la dernière intervention. Il me reste à vous remercier d'être venus nombreux, et à remercier surtout nos trois intervenants. C'était très intéressant.

40

les médias d'act up-paris

Pour vous informer et lutter efficacement contre le sida, Act Up-Paris a progressivement mis en place une série de médias accessibles à tous. Pour permettre à chacun de puiser aux meilleures sources l'information dont il a besoin. Et parce que plus que jamais, information = pouvoir.

►action, la lettre mensuelle

Action fait le point sur nos réflexions politiques, nos actions, leurs résultats (disponible par abonnement, 7 numéros par an, 15,24 € soit 100 F).

►action = vie

Cette publication traite des droits sociaux des personnes atteintes par le VIH. Elle est distribuée dans plus de 120 services hospitaliers à Paris et en Ile de France, sa diffusion s'étend peu à peu aux régions. Elle est également insérée dans Action.

►protocoles, bulletin d'information sur les essais cliniques en cours

Protocoles présente une information mise à jour régulièrement sur les essais thérapeutiques, les études physiopathologiques et les études de cohorte menées en France sur l'infection à VIH. Vous y trouverez le **résumé des essais en cours, les conditions d'entrée, ainsi que le commentaire critique** des membres de la commission Traitements & Recherches d'Act Up-Paris. Disponible par **abonnement** (équivalent à la couverture des frais d'envoi) : **7,62 € soit 50 Francs pour 6 numéros.**

►internet www. actupparis. org

Retrouvez protocoles en ligne, mais aussi les communiqués de presse, les infos médicales et sociales, les rendez-vous d'Act Up-Paris. **Sur notre site : http://www.actupp.org/**

►la revue de presse hebdomadaire

Elle regroupe les principaux articles parus dans la presse française et internationale commentant des actions d'Act Up ou des sujets sur lesquels nous travaillons. Disponible sur demande contre frais de port, 1,52 € soit 10 F.

►pif, page des idées folles

La pif est le journal interne d'Act Up-Paris, il a pour but d'améliorer la communication interne.
La pif est ouverte à tous et à toutes.

►les "répi" (réunions publiques d'information)

A Paris, elles ont lieu tous les deux mois depuis deux ans et abordent autant les maladies opportunistes que les traitements antirétroviraux, la nutrition, les essais cliniques, les comptes rendus des principales conférences scientifiques, les droits sociaux etc. Chaque RéPI donne lieu à la publication d'un dossier complet, ainsi qu'à un compte rendu adressés à toute personne qui en fait la demande (contre frais de port, 2,29 € soit 15 F). Des RéPI sont organisées en province.

►information = pouvoir

Pour le moment trois brochures ont été éditées dans cette collection d'Act Up-Paris : **La première concerne les essais cliniques** pour les personnes atteintes par le VIH. Pour mieux comprendre le principe des essais, comment ils sont menés, ce que vous pouvez en attendre, les questions que vous devez vous poser avant d'y participer.
La deuxième est un glossaire ayant pour but de mieux comprendre les termes médicaux, d'interpréter son bilan sanguin, de participer plus activement au dialogue ave son médecin. Une liste des institutions et associations de lutte contre le sida complète ce deuxième numéro qinsi que de nombreuses pages supplémentaires sur les hépatites dans le cadre des co-infections VIH / Hépatites. L'aide à la lecture des bilans a également été complété pour mieux comprendre les enjeux des examens liés aux hépatites.
La troisième est un guide des droits sociaux qui permet une information claire et précise de tous les droits auxquels peuvent prétendre les personnes séropositives. Une liste plus complète des institutions, associations et administrations termine ce recueil.
Pour en obtenir, écrivez à Act Up-Paris, BP 287 75525 Paris cedex 11. (contre frais de port, 3,05 € soit 20F)

►avec le soutien de ensemble contre le sida

Sommaire

1. Préambule 02

2. Témoignage
Christophe Martet 03
2.1 Introduction 03
2.2. L'infarctus du myocarde chez les séropositifs 03

3. Prise en charge du risque cardio-vasculaire au cours de l'infection à VIH
Daniel Vittecoq 04
3.1 Introduction 04
3.2 Rappel historique 05
3.3 Incidence de l'infarctus du myocarde dans les essais pivotaux des PI (inhibiteurs de protéase) 06
3.4 La mise en place de l'oversight committee en 1999 07
3.5 Analyse de 82 cas d'infarctus du myocarde dans le DMI-2 07
3.6-a Etude sur 16 séropositifs ayant fait un infarctus du myocarde 07
3.6-b Liens entre accident coronarien, traitement antirétroviral et utilisation de la statine 08
3.6-c Aspects cliniques 08
3.6-d Pronostic 08
3.6-e Conclusion 08
3.7-a Les facteurs de risque cardio-vasculaires dans les deux cohortes APROCO et MONICA 09
3.7-b Risque cardio-vasculaire : comparaison à la population générale 09
3.7-c Score de Framingham 09
3.8 Evaluation prospective 10
3.9 L'étude ATEMA 10
3.10 La conclusion de l'oversight committee en février 2003 10
3.11 Questions de la salle 11

4. Maladie coronaire et VIH
Franck Boccara
4.1 Introduction 13
4.2 Atteinte cardiovasculaire et infection à VIH 14
4.3 Les anomalies métaboliques 14
4.4 Les facteurs de risque dans la population générale 15
4.5 Les facteurs de risque chez les séropositifs 15
4.6 Dyslipidémies : cohorte APROCO 16
4.7 Rappel historique 16
4.8 L'athérosclérose 17
4.9 Syndrome coronaire aigu 17
4.10 Des signes prémonitoires 17
4.11 Incidence d'infarctus du myocarde chez les séropositifs dans 6 études 17
4.12 Coronographie d'un infarctus antérieur 19
4.13 Etude sur 20 séropositifs ayant fait un syndrome coronaire aigu 20
4.14 Le rôle du VIH dans l'infarctus du myocarde 20
4.16 Sur-risque chez les séropositifs ? 21
4.17 Arbre décisionnel pour les séropositifs sans symptôme cardiaque 21
4.18 Arbre décisionnel pour les séropositifs ayant des symptômes cardiaques 22
4.19 Prise en charge des facteurs de risque 23
4.20 Prise en charge des effets secondaires 24
4.21 Prise en charge des dyslipidémies 24
4.22 Le rôle de l'activité physique 25
4.23 L'étude PACS .25
4.24 Conclusion 26

5. Table ronde 27

les médias de l'association > 41