

Syndrome coronarien aigu sous traitement antirétroviral

Acute coronary syndrome during antiretroviral treatment

A. Berriche, L. Ammari, R. Abdelmalek, F. Kanoun, S. Aissa, A. Ghoubontini, B. Kilani, H. Tiouiri Benaissa

Service des maladies infectieuses, hôpital la Rabta, Tunis, Tunisie

Université Tunis El Manar-Faculté de Médecine de Tunis

Unité de recherche : UR12SP08

RÉSUMÉ

But: Le but de notre travail est de déterminer les caractéristiques épidémiologiques, thérapeutiques et évolutives de la maladie coronarienne chez des patients infectés par le VIH sous antirétroviraux (ARV).

Résultats- Nous avons colligé 5 cas. Il s'agit de 5 hommes âgés en moyenne de 35 ans au moment de la découverte de l'infection par le VIH. Trois patients étaient tabagiques et un avait des antécédents familiaux de diabète et d'infarctus du myocarde (IDM). Une trithérapie ARV associait deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) à l'indinavir dans 3 cas et à l'efavirenz dans les 2 autres cas avec une bonne réponse immunovirologique. Quatre patients ont développé une dyslipidémie mixte sous ARV après une durée moyenne de 26 mois. Deux patients ont développé un diabète et un patient une hypertension artérielle. Un traitement spécifique a été instauré dans tous les cas. Ces 5 patients ont présenté un IDM après respectivement 51, 95, 96, 103 et 145 mois d'ARV, soit une médiane de 98 mois. Au moment de la survenue de l'IDM, 3 patients étaient sous 2 INTI et un IP et les 2 autres sous 2 INTI et efavirenz. L'âge moyen au moment de la survenue de l'IDM était de 46 ans. Un patient a bénéficié d'un triple pontage coronarien, 2 d'un stenting de la coronaire sténosée et les 2 derniers ont été traités médicalement, avec une bonne évolution clinique. Quatre patients ont présenté une récurrence du syndrome coronarien après respectivement 2 mois, 3 mois, 12 mois et 62 mois après le 1er épisode, traitée médicalement avec une bonne évolution. Les 5 patients sont encore suivis avec une bonne évolution clinico-biologique.

Mots-clés

Syndrome coronarien aigu, VIH, antirétroviraux

SUMMARY

Aim : The aim of this study is to determine epidemiological, clinical, therapeutic and outcome characteristics of acute coronary syndrome in AIDS patients under HAART.

Results- The charts of 5 patients were reviewed. The mean age, at the time of the discovery of HIV infection, was 35 years. Three patients were smokers and one had a family history of diabetes and acute coronary syndrome (ACS). Three patients received 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) with indinavir. The 2 others received 2 NRTIs with efavirenz with good immunovirologic response. Four patients developed mixed dyslipidemia after an average period of 26 months. Two patients developed diabetes and one a hypertension. A specific treatment was initiated in all cases. These five patients developed an ACS after respectively 51, 95, 96, 103 and 145 months of ART (median=98 months). ACS occurred in 3 patients receiving 2 NRTIs and PI and two others 2 NRTIs with efavirenz. The mean age at the onset of ACS was 46 years. One patient underwent a triple bypass surgery, two a stenting of the stenotic coronary and the last 2 patients received medical treatment with a good clinical outcome. The PI was replaced by efavirenz in two patients. Four patients had a recurrence of ACS respectively after 2 months, 3 months, 12 months, and 62 months after the first episode. The five patients are still followed with good clinical and biological outcome.

Key- words

Acute coronary syndrome, HIV, antiretroviral treatment

Le pronostic de l'infection par le VIH a été nettement transformé par l'utilisation des ARV. En effet, les ARV ont permis de réduire la morbi-mortalité liée au VIH et d'améliorer l'espérance de vie, rendant ainsi cette infection comparable à une maladie chronique [1-3]. Cependant, à long terme, des effets indésirables métaboliques peuvent survenir sous ARV pouvant favoriser la survenue de complications cardiovasculaires, telles que les accidents vasculaires cérébraux et la maladie coronaire [1-3]. Ceci est à l'origine, à l'heure actuelle, d'une inquiétude croissante concernant le risque de maladie coronaire chez les sujets infectés par le VIH [1].

L'objectif de notre étude est de déterminer les caractéristiques épidémiolo-cliniques, thérapeutiques et évolutives de la maladie coronaire chez des patients infectés par le VIH sous ARV.

OBSERVATIONS

Au cours de la période d'étude, nous avons colligé 864 patients infectés par le VIH, parmi lesquels 419 ont reçu un traitement ARV (48,5%). Cinq patients de sexe masculin ont présenté un syndrome coronarien aigu sous ARV.

Patient n°1

Patient âgé de 38 ans au moment de la découverte de l'infection par le VIH, à l'occasion d'une tuberculose disséminée (pleuro-pulmonaire et des organes hématopoïétiques). Il est tabagique à 60 paquets/année, ayant comme comportement à risque pour le VIH une hétérosexualité avec multipartenariat et une toxicomanie par voie intraveineuse. Un traitement ARV par ddl, 3TC et efavirenz a été instauré en Mars 2002. L'efavirenz a été remplacé au bout de 6 mois par l'indinavir suite à des troubles neuropsychiatriques imputés à l'efavirenz, puis par lopinavir/ritonavir, avec une bonne réponse immunovirologique. Une dyslipidémie mixte a été constatée au bout de 42 mois de trithérapie. Des conseils diététiques ont été préconisés. Huit ans après le début des ARV, le patient a consulté pour douleurs rétrosternales constrictives associées à une dyspnée. L'électrocardiogramme (ECG) montrait des ondes Q de nécrose ainsi que des ondes T négatives en inférieur en rapport avec un infarctus de myocarde (IDM) semi-récents. Les troponines étaient élevées à 11 µg/l. Une échographie cardiaque (ETT) a été pratiquée mettant en évidence une cardiomyopathie ischémique avec une hypokinésie septo-apicale. Le patient a bénéficié d'une coronarographie objectivant une sténose serrée du segment II de la coronaire droite ayant nécessité la mise en place d'un stent. Le patient a été mis sous héparinothérapie, hypolipémiants, bêta-bloquants et un anti-agrégant plaquettaire sans modification de la trithérapie. L'évolution était initialement favorable. Une récurrence des douleurs thoraciques a été rapportée 1 an après le 1er épisode. Le lopinavir/ ritonavir a été remplacé par l'efavirenz, avec une bonne tolérance. Le patient est encore suivi avec une bonne réponse immuno-virologique et sans récurrence du syndrome coronarien.

Patient n°2

Patient âgé de 29 ans, ayant comme comportement à risque pour le VIH une hétérosexualité à partenaires multiples, dépisté avec une sérologie positive en 1993. Il est tabagique avec des antécédents familiaux de diabète et d'IDM. Une trithérapie par ddl, d4T et indinavir a été indiquée en 1999, devant des CD4 < 350 cellules/microlitre avec

une bonne réponse immunovirologique, remplacée au bout de 33 mois par AZT, 3TC et indinavir. Le patient a développé une hypertriglycéridémie 6 mois après le début du traitement, associée secondairement à une hypercholestérolémie à 20 mois, un diabète à 32 mois et une hypertension artérielle à 48 mois d'ARV. Il a été mis sous hypolipémiants, antidiabétique oraux et inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC). Cinquante cinq mois après le début des ARV, l'indinavir a été remplacé par l'efavirenz. Douze ans après l'instauration du traitement ARV, le patient a présenté des douleurs thoraciques aiguës à type de brûlures. L'ECG a montré un sus-décalage de ST avec des ondes Q de nécrose en rapport avec un IDM inférieur semi-récents, avec à l'ETT une hypokinésie sévère en inférieur et une hypokinésie de la paroi latérale. Seul un traitement médical a été indiqué : statines, bêta-bloquants, IEC et un anti-agrégant plaquettaire. L'évolution a été marquée par la récurrence des douleurs à l'effort au bout de 3 mois ayant bien évolué après renforcement du traitement médical. Le patient est encore suivi avec une bonne réponse immuno-virologique et sans récurrence du syndrome coronarien. Patient exploré au privé pour l'IDM, coronarographie non faite.

Patient n°3

Patient âgé de 36 ans, bisexuel, a été découvert infecté par le VIH en 1994 devant l'apparition d'un sarcome de Kaposi cutané. Il ne présentait aucun facteur de risque cardio-vasculaire. Une trithérapie ARV a été démarrée en 1997 par AZT, 3TC et indinavir avec une bonne réponse immuno-virologique. Il a développé une dyslipidémie 4 ans après le début du traitement par ARV, non améliorée par le régime alimentaire seul. Huit ans et 7 mois après l'instauration des ARV, le patient a présenté des douleurs thoraciques constrictives. L'ECG a retrouvé un sus-décalage de ST en antérieur. Il a bénéficié d'une coronarographie qui a montré une sténose serrée de l'interventriculaire antérieure (IVA) ayant nécessité un pontage, associé au traitement médical. L'indinavir a été arrêté au profit de l'efavirenz, et un traitement hypolipémiant a été instauré. L'évolution était marquée par la persistance de la dyslipidémie et une récurrence angineuse 6 ans et 3 mois après le 1er épisode nécessitant un renforcement du traitement médical. Le patient est encore suivi avec une bonne réponse immunovirologique.

Patient n°4

Patient âgé de 37 ans, usager de drogue par voie intraveineuse, découvert infecté par le VIH en 2005 suite à un don de sang. Il s'agit d'un tabagique à 60 paquets/année sans autres facteurs de risque cardio-vasculaire, classé initialement au stade A1. Un traitement ARV par AZT, 3TC et efavirenz a été instauré en 2008 suite à une baisse importante des CD4. A 8 mois de traitement, le patient a développé une hypercholestérolémie. Quatre ans et 3 mois après l'instauration des ARV, il a présenté des douleurs thoraciques rétrosternales à type de brûlures. Pour ce patient, nous ne disposons pas de l'ECG initial. Il a bénéficié d'une coronarographie qui a mis en évidence une sténose du segment moyen de l'IVA subocclusive, disséquée et menaçante, ayant nécessité la mise en place d'un stent en urgence en association à un traitement médical par antiagrégant plaquettaire et hypolipémiant, avec une bonne évolution clinique. Le patient est encore suivi avec un recul de 6 mois.

Patient n°5

Patient âgé de 39 ans, usager de drogues par voie intraveineuse, découvert infecté par le VIH en 2003 suite à un don de sang. Il ne présentait aucun facteur de risque cardio-vasculaire. Un traitement ARV par AZT, 3TC et indinavir a été instauré en 2005 devant des CD4 <200 cellules/ μ l. A 3 ans et demi de traitement, le patient a développé un diabète. Il a été mis sous antidiabétiques oraux. Quatre ans après le début du traitement, l'indinavir a été remplacé par le lopinavir/ritonavir. Huit ans après l'instauration du traitement ARV, le patient a présenté des douleurs rétrosternales constrictives irradiant à l'épaule droite. L'ECG a retrouvé un sus-décalage de ST en antéro-latéral. Il a bénéficié d'une thrombolyse en association avec un traitement médical par antiagrégants plaquettaires et hypolipémiants, avec une bonne évolution clinique. Ce patient a présenté une récurrence angineuse ayant bien évolué sous traitement médical. Il est encore suivi avec un recul de 1 mois.

DISCUSSION

L'atteinte cardiaque survient habituellement aux stades tardifs de l'infection par le VIH [1]. Toutes les tuniques cardiaques peuvent être touchées [4]. Les manifestations les plus communes sont les cardiomyopathies et les myocardites [1,4,5]. Des péricardites, des endocardites, une hypertension artérielle pulmonaire et des maladies thrombo-emboliques ont été aussi rapportées [5-8]. Les atteintes coronaires étaient rarement décrites avant l'avènement des ARV [1,6]. Ce risque a augmenté depuis l'introduction des ARV et suite à l'exposition prolongée à ces molécules [9,10]. Les premiers cas d'IDM chez des sujets jeunes infectés par le VIH sous ARV ont été décrits en 1998. Depuis, des dizaines de cas ont été rapportés [1]. Une étude Française s'intéressant aux causes de décès des patients infectés par le VIH entre 2000 et 2005, montre que les décès d'origine cardiovasculaire ont augmenté en proportion (9% vs 7%) et viennent en 4ème position après les néoplasies non classantes (17%) et les hépatites B et C (13%) [11]. Chez nos patients, le premier cas d'IDM est survenu en 2007, soit 7 ans après l'introduction officielle des ARV dans notre pays.

Les facteurs de risque sont les mêmes que ceux dans la population générale : tabagisme, dyslipidémie, diabète, HTA, antécédents familiaux de maladie coronaire, obésité [9,10,12-14]. Parmi nos patients, 3 étaient tabagiques, 4 ont développé une dyslipidémie sous ARV, un patient avait des antécédents familiaux de diabète et d'IDM et a développé un diabète et une HTA sous ARV. Certains, parmi ces facteurs de risque, tels que le tabagisme et les dyslipidémies seraient plus fréquents chez les sujets infectés par le VIH [9]. Dans une étude de cohorte multicentrique internationale, les patients infectés par le VIH et ayant présenté un IDM seraient plus âgés et auraient plus souvent des antécédents familiaux de maladie coronaire, un diabète, une dyslipidémie ou une lipodystrophie par rapport à ceux infectés par le VIH et n'ayant pas présenté d'IDM [3].

Le rôle direct du VIH dans la genèse de l'athérosclérose a été suggéré par certains auteurs [1,5,6,11]. Ce risque est de l'ordre de 11,13/1000 personnes-année chez des sujets infectés par le VIH, alors qu'il n'est que de 6,38/1000 personnes-années dans la population générale [in 5]. Dans une étude autopsique menée par Paton et al [12], au cours de laquelle un prélèvement des artères coronaires a été réalisé chez

des sujets infectés par le VIH, âgés en moyenne de 27 ans, non traités, et asymptomatiques sur le plan cardio-vasculaire, une athérosclérose avancée a été constatée avec une réduction de la lumière vasculaire pouvant atteindre 90%, ce qui suggère le rôle direct du virus dans l'induction de ces lésions. Le VIH agirait par l'inflammation chronique à l'origine d'une atteinte endothéliale diffuse avec altération des fonctions des cellules endothéliales et l'activation des plaquettes à l'origine d'un déséquilibre du système coagulolytique et d'un état d'hypercoagulabilité. Ceci favorise l'athérosclérose induisant un rétrécissement des lumières vasculaires, en particulier des artères coronaires d'où la genèse d'IDM [5,6].

Le rôle des ARV dans l'augmentation de l'incidence de l'IDM a été rapporté essentiellement après l'introduction des IP [1,3,6]. Mais l'imputabilité à l'une ou l'autre des classes ou des molécules d'ARV reste difficile à établir, étant donnée qu'elles sont utilisées en association [3, 10].

La prévalence de l'IDM est de l'ordre de 1,16/an de trithérapie ARV ce qui correspond à une multiplication du risque par 2 au terme de 5 ans de traitement [10]. Des séries de cohortes prospectives ont étudié le risque d'IDM avec les différentes classes d'ARV: les INTI, les INNTI et les IP.

Pour les INNTI, il n'a pas été constaté de relation de cause à effet entre IDM et exposition prolongée à l'efavirenz ou la névirapine [9,10]. La névirapine aurait au contraire un rôle protecteur sur le cœur et les vaisseaux [9]. Deux de nos patients étaient sous INNTI au moment de la survenue de l'IDM.

Pour les IP, l'analyse des cas d'IDM rapportés dans la littérature, montre que la majorité des patients étaient sous une trithérapie comprenant un IP au moment de la survenue du syndrome coronarien. Plusieurs études ont évalué leur rôle potentiellement favorisant avec des résultats contradictoires [1]. Ainsi, certaines études ne trouvent pas de différences entre les patients sous IP et ceux sous INNTI alors que d'autres montrent que le risque d'IDM avait augmenté après leur introduction [1,5,6,9]. Une corrélation significative entre la durée d'exposition aux IP et le risque d'IDM a été démontrée [10]. Il est de 1,16/ année d'exposition aux IP versus 1,05/ année d'exposition pour les INNTI [10]. Dans une autre étude, l'incidence est de 5,1/ 1000 patients-année versus 0,4/ 1000 patients-année chez ceux sous INNTI avec une différence significative ($p=0,001$) [5]. Cette incidence passe de 1,53/1000 en l'absence de leur usage à 6,01/1000 personnes-année chez les patients exposés aux IP depuis plus de 6 ans [10]. Ceci a été démontré en cas d'exposition prolongée à l'indinavir ou au lopinavir/ritonavir alors que ce n'est pas le cas pour le nelfinavir et le saquinavir [9]. Dans notre étude, 3 de nos patients étaient sous IP au moment de la survenue de l'IDM depuis une moyenne de 8 ans ; indinavir dans 1 cas et lopinavir/ritonavir dans 2 cas. Quant aux mécanismes d'action des IP dans la genèse des IDM, plusieurs hypothèses sont évoquées; une insulino-résistance à l'origine d'une altération des fonctions endothéliales et de la modification de la production locale de monoxyde d'azote d'un côté, la modification du métabolisme lipidique avec hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie de l'autre [6].

Les INTI peuvent aussi contribuer au risque d'IDM [3]. Dans une étude multicentrique internationale, il a été montré que l'exposition récente à la didanosine ou à l'abacavir augmente le risque d'IDM par rapport aux patients ne recevant pas ces molécules avec une différence

significative ($p= 0,0001$ pour ABC et $0,003$ pour ddl) [3]. En effet, l'exposition récente au ddl, majore le risque d'IDM à 10 ans, que les patients soient à faible (1,3/1000 personnes-années vs 1,8), moyen (6 vs 7,7) ou haut risque cardiovasculaire (19,4 vs 23,1) avec une différence significative pour les sujets à moyen et haut risque ($p= 0,0001$). Il en est de même pour l'abacavir, avec un risque qui passe de 1/1000 patients-années à 2,9 pour le groupe à faible risque, de 5,9 à 7,7 pour celui à moyen risque et de 15,9 à 32,5 pour celui à haut risque avec une différence significative en cas de risque cardiovasculaire moyen ou élevé ($p=0,004$) [3].

De même, une exposition prolongée à l'abacavir ou à la didanosine serait à l'origine d'une majoration de la survenue d'IDM [3,9]. Deux de nos patients avait reçu de la ddl pendant une moyenne de 5 ans et demi.

Quant aux autres INTI, aucune relation de cause à effet n'a été

démontrée entre une exposition récente ou prolongée à la zidovudine, à la lamivudine, au ténofovir, ou à la stavudine [3,9].

CONCLUSION

Etant donné le risque élevé de syndrome coronarien chez les sujets infectés par le VIH, sous ARV ou non, toute douleur thoracique même atypique, dans sa forme ou sa topographie, doit à l'heure actuelle faire suspecter une souffrance coronaire aiguë. Un dépistage précoce des facteurs de risque classiques, l'éducation thérapeutique des patients afin d'agir sur les facteurs de risques réversibles et d'aboutir à une suppression virologique complète et durable du VIH, qui constitue en soi un facteur de risque, et le bon choix des molécules ARV restent les seuls garants permettant de réduire l'incidence du syndrome coronarien dans cette population.

Références

- 1- Duong M, Cottin Y, Froidure M et al. Les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine sous traitement antirétroviral ont-ils un risque cardiovasculaire accru ? *Ann Cardiol d'Angeiol* 2003; 52: 302-7.
- 2- Leclercq P, Roudière L et Viard JP. Complications graves des traitements antirétroviraux. *Réanimation* 2004;13 : 238-48.
- 3- Sabin C, Worm SW, Weber R et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008; 371: 1417-26.
- 4-El Hattouï, M, Chareï N, Boumzebrab D et al. Étude de la prévalence des cardiomyopathies au cours de l'infection VIH : étude prospective de 158 patients VIH. *Med Mal Infect* 2008 ; 38 : 387-91.
- 5- Dau B et Holodniy M. The Relationship between HIV Infection and Cardiovascular Disease. *Current Cardiology Reviews* 2008 ; 4 : 203-18.
- 6- Aim JL, Orlando B, Cantin-Bertaux D et al. Infarctus du myocarde et SIDA *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation* 2002 ; 21: 741-3.
- 7- Lyonne L, Magimela C, Cormerais L et al. Événements thromboemboliques à l'ère des trithérapies antirétrovirales. *Rev Med Int* 2008; 29 : 100-4.
- 8- Le Houssine P, Karmochkine M, Ledru F et al. Hypertension artérielle pulmonaire primitive au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. Etude de neuf observations et revue de la littérature. *Rev Med Int* 2001; 22:1196-203.
- 9- Worm SW, Sabin C, Weber R et al. Risk of Myocardial Infarction in Patients with HIV Infection Exposed to Specific Individual Antiretroviral Drugs from the 3 Major Drug Classes: The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study. *J Infect Dis* 2010: 201:318-33.
- 10- Tositti G, Cassola G, Piscopo R et al. Class of Antiretroviral Drugs and the Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2007; 356: 1723-35.
- 11- Leclercq P. Préoccupations cardiovasculaires. *Med Mal Infect* 2009; 39: 10-4.
- 12-Paton P, Tabib A, Loire R et al. Coronary artery lesions and human immunodeficiency virus infection. *Res Virol* 1993; 144:225-31.
- 13-Bozzette SA, Ake CF, Tam HK et al. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003; 8:702-10.
- 14- Joussein-Remacle S, Delarche N, Bader H et al. Facteurs de risque de l'infarctus du myocarde du sujet jeune : registre prospectif sur un an. *Ann Cardiol Angeiol* 2006 ; 55 : 204-9.