

Risque cardiovasculaire et infection par le VIH

Pr Franck Boccara
Cardiologie, INSERM UMRS938
CHU St Antoine, UPMC, Paris

Assistance Publique
Hôpitaux de Paris



Risque CardioVasculaire et VIH Epidémiologie

Evolution of the Causes of Death among HIV-infected Patients between 2000 and 2010 :

Results of the French National Survey "ANRS EN20 Mortalité 2010"

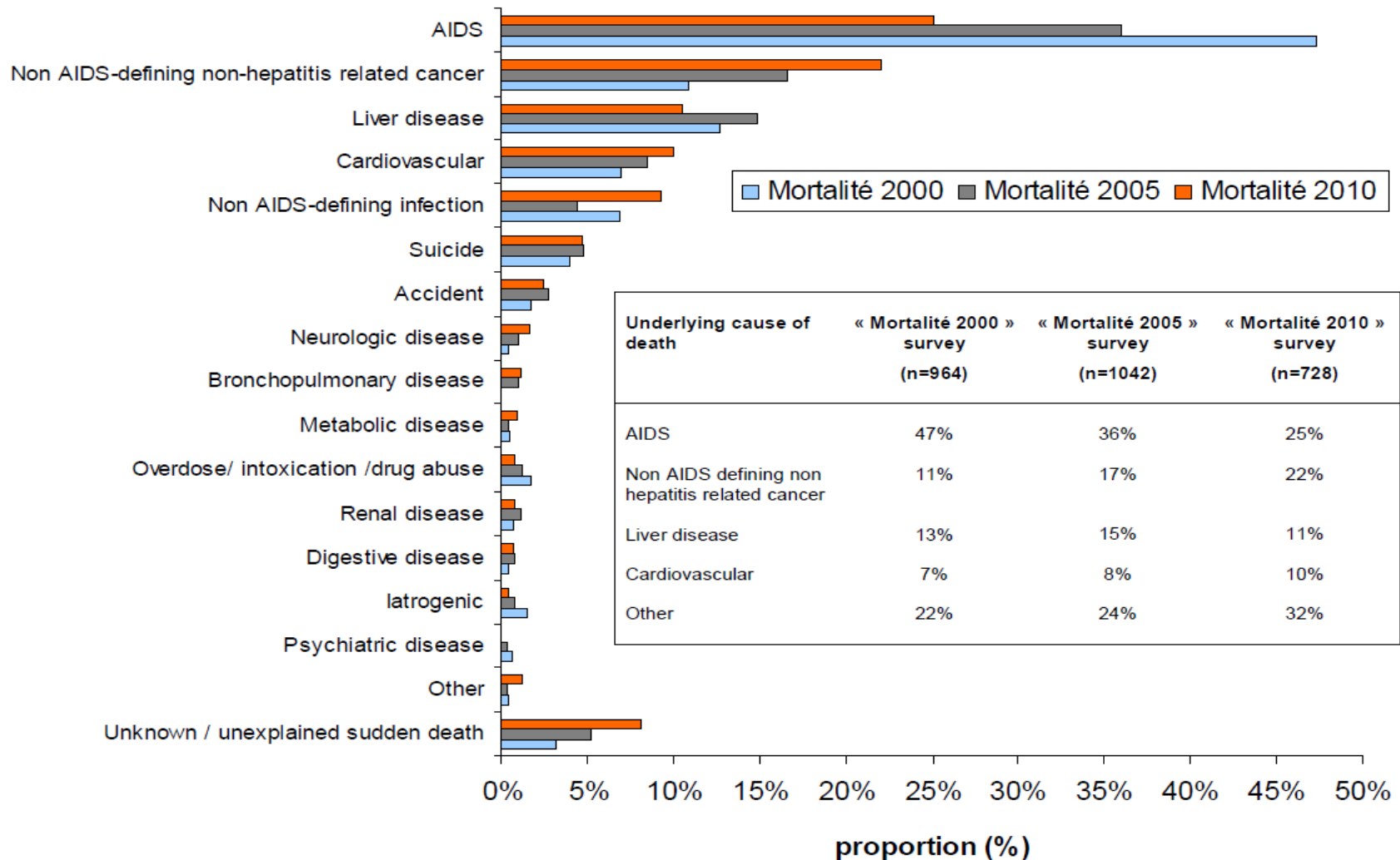
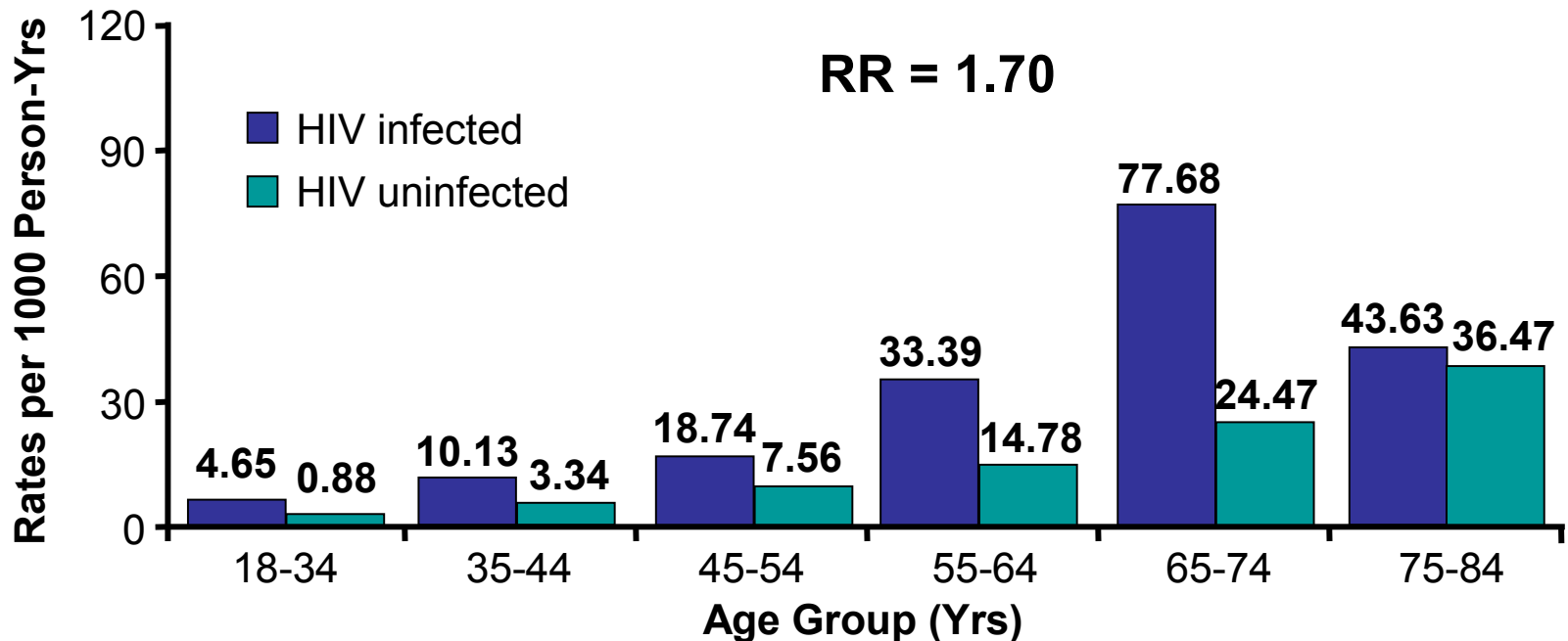


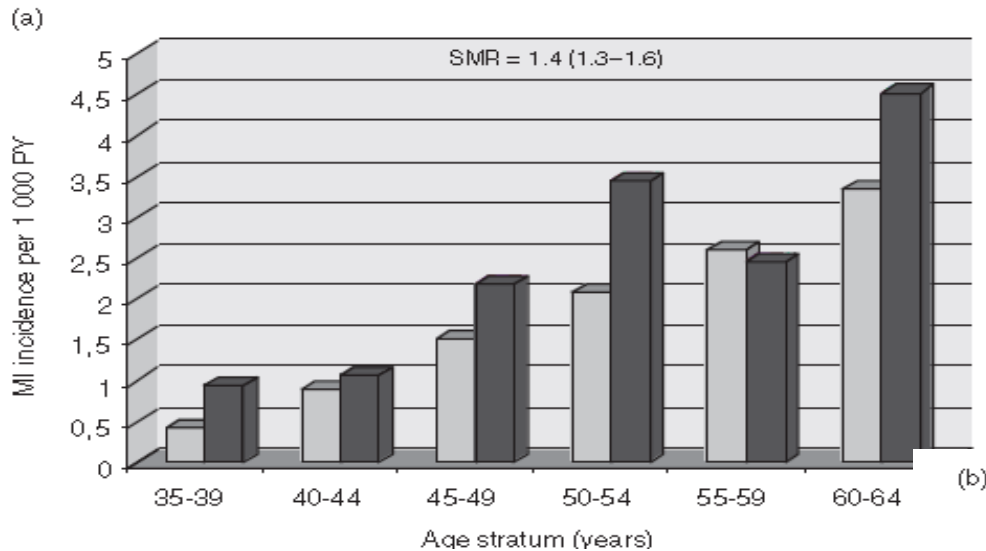
Figure 1: Evolution of the distribution of the underlying cause of death in HIV-infected adults, 2000 (n=964), 2005 (n=1042) and 2010 (n=728)

Risque comparé (VIH+ vs VIH-) IDM aux USA

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



Risque comparé IDM en France (Base de données FHDH)



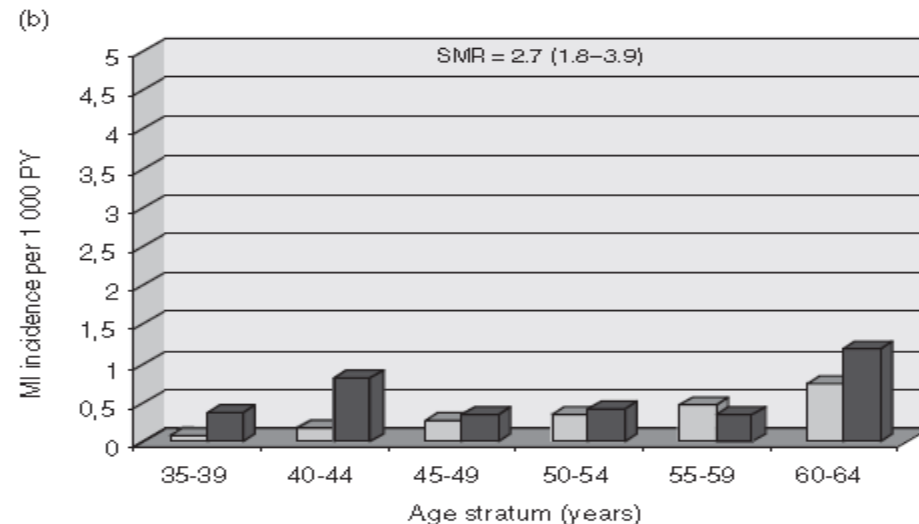
Hommes VIH-
Hommes VIH+

SMR homme 1.4

SMR global 1.5

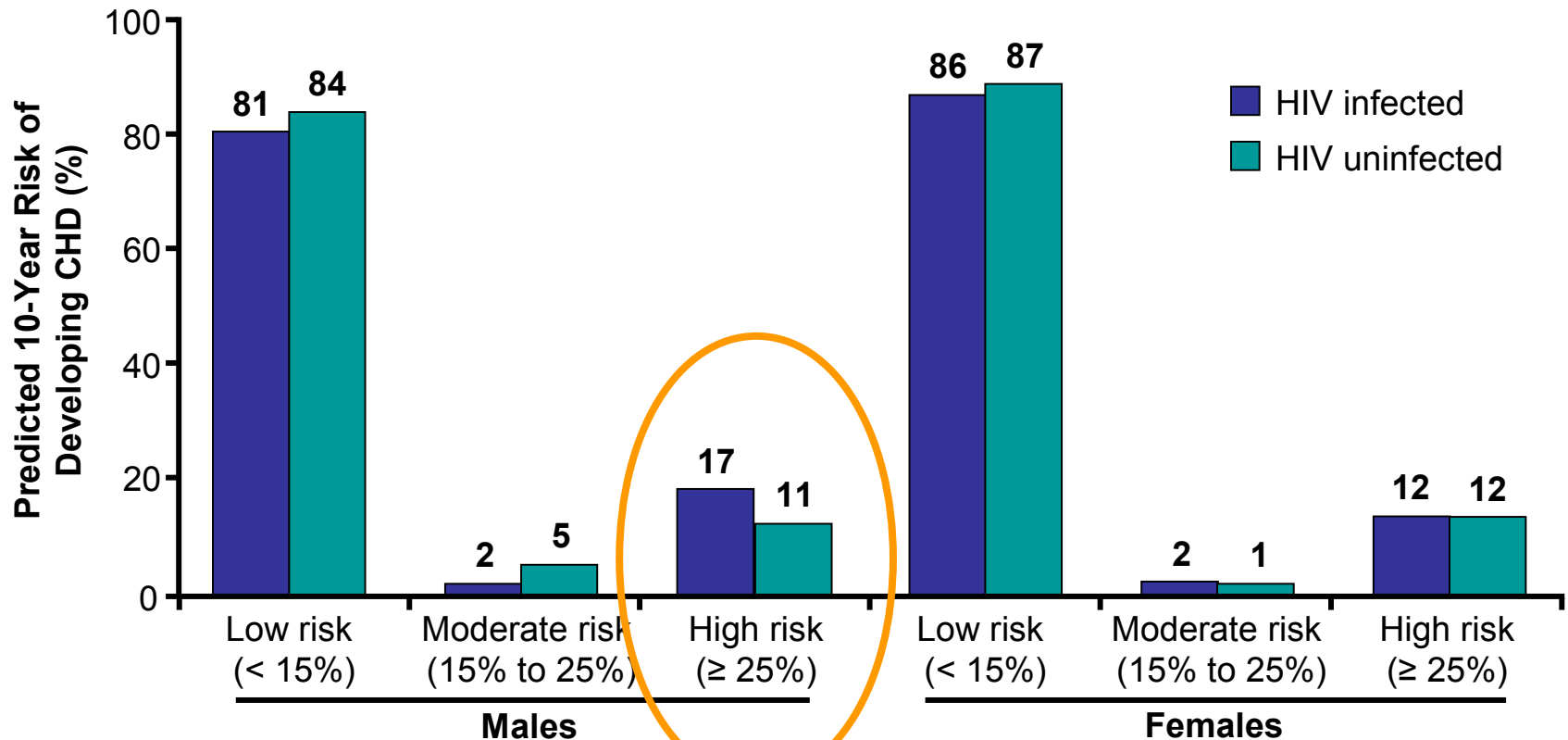
Femmes VIH-
Femmes VIH+

SMR femme 2.7



Score de Framingham élevé plus importante chez VIH+ vs VIH-

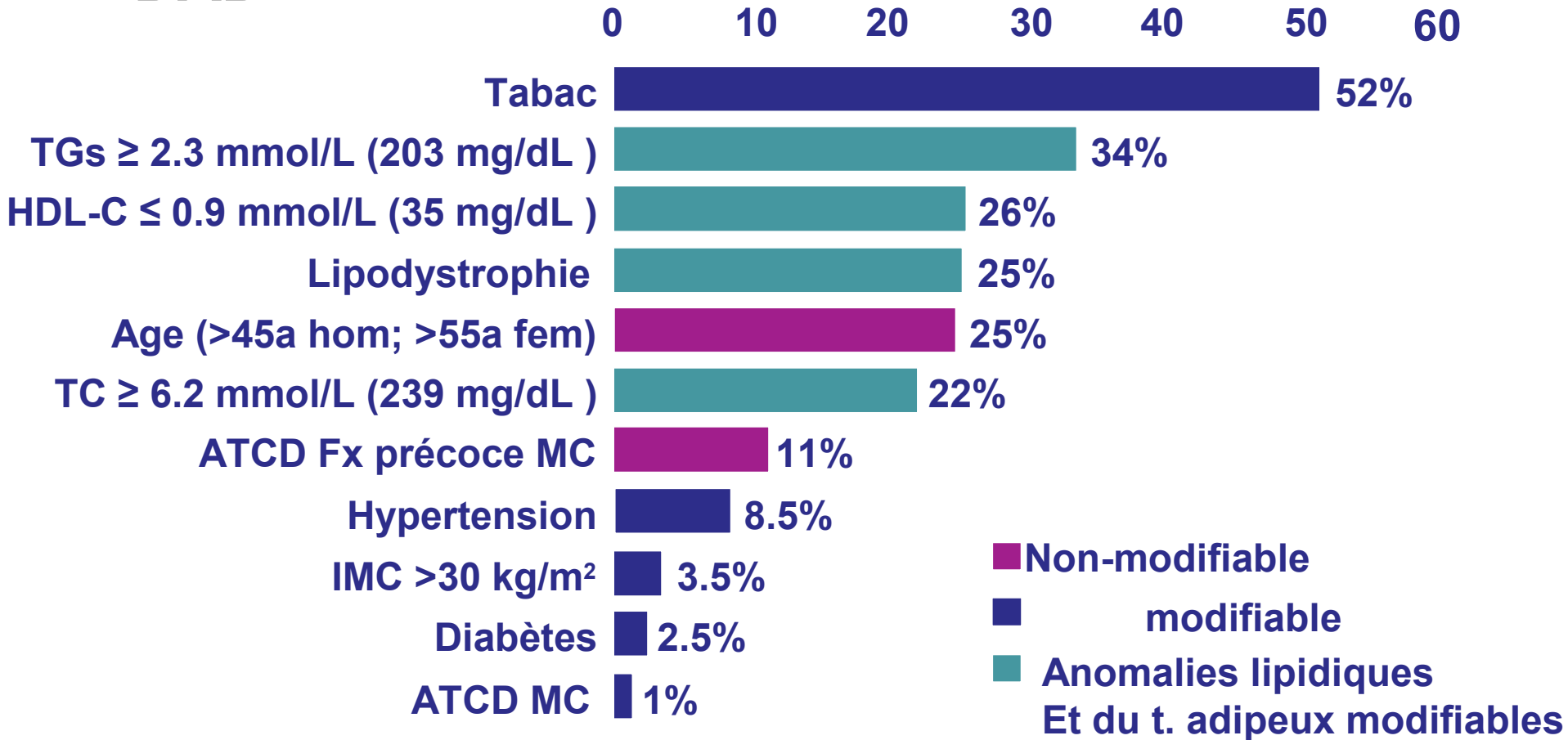
- 17% and 12% of HIV-infected men and women, respectively, had high predicted 10-year CHD risk according to Framingham equation



FDR CV spécifiques?

FDR CV traditionnels fréquents chez VIH+

DAD



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

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

FDR CV et risque evts CV APROCO 11 ans de suivi

1^{er} evt CV (IDM, AVC, Maladie coronaire, AoMI, Chirurgie cardiaque). N= 1154. 0.75 evts CV 100 PA.

Carrieri MP et al. *BMJ open* 2012.

	% of patients or mean (SD)	% of miss.data	Univariate analyses		Multivariate analysis	
			HR (95% CI)	p-value	AHR (95% CI)	p-value
<i>Socio-demographic and psychosocial characteristics</i>						
Female gender	22.0	0	0.26 (0.08–0.84)	0.025	0.25 (0.08–0.83)	0.024
Age at M0*—years	37.7 (9.5)	0	1.06 (1.03–1.09)	<10 ⁻³	1.07 (1.04–1.10)	<10 ⁻³
Secondary-school certificate at M0*	31.3	7.3	0.51 (0.26–1.01)	0.054		
Alcohol consumption at M0*		0				
abstainers (ref)	18.8		1			
≤4(3) AU/day for men(women)	75.3		0.47 (0.24–0.89)	0.021		
>4(3) AU/day for men(women)	5.9		0.75 (0.21–2.63)	0.648		
Alcohol consumption [†]		0				
abstainers (ref)	18.6		1		1	
≤4(3) AU/day for men(women)	77.2		0.44 (0.24–0.81)	0.009	0.38 (0.20–0.71)	0.002
>4(3) AU/day for men(women)	4.1		1.04 (0.30–3.58)	0.953	0.46 (0.13–1.63)	0.229
Tobacco consumption >20 cig/day [†]	15.8	0.1	3.17 (1.73–5.83)	<10 ⁻³	4.19 (2.17–8.11)	<10 ⁻³
Depressive symptoms ^{§†}	32.0	1.8	1.22 (0.67–2.21)	0.512		
<i>Clinical characteristics</i>						
HIV transmission category*		0				
Homosexual	40.6		0.99 (0.42–2.34)	0.988		
Injecting drug use	17.8		0.92 (0.50–1.70)	0.793		
Other (ref)	41.6		1			
CDC clinical stage A at M0*	51.2	0	0.44 (0.23–0.85)	0.014		
HCV infection at M0*	22.4	4.3	1.16 (0.59–2.29)	0.655		
Time since HIV diagnosis at M0—years*	4.7 (4.2)	0.9	1.01 (0.94–1.08)	0.822		
Duration of exposure to efavirenz—years ^{†‡}	1.0 (2.2)	0	0.86 (0.71–1.03)	0.102		
Duration of exposure to nevirapine—years ^{† ‡}	0.9 (2.2)	0	0.91 (0.78–1.07)	0.279		
Duration of exposure to abacavir—years ^{† ‡}	1.0 (2.1)	0	0.98 (0.84–1.13)	0.748		
Duration of exposure to lopinavir—years ^{† ‡}	0.4 (1.5)	0	1.01 (0.85–1.20)	0.929		
Duration of exposure to PI-based regimen—years ^{† ‡}	3.2 (3.1)	0	1.03 (0.92–1.15)	0.615		
Antiretroviral naivety at M0*	44.4	0	1.14 (0.64–2.02)	0.654		
CD4 cell count <200 cells/mm ³ at M0*	35.9	0.1	0.99 (0.55–1.80)	0.978		
Detectable viral load at M0*	94.0	0.3	0.81 (0.25–2.61)	0.725		
CD4 cell count <200 cells/mm ^{3†}	13.7	0.02	2.48 (1.15–5.33)	0.020	2.52 (1.15–5.48)	0.020
Detectable viral load [†]	43.4	0.7	0.99 (0.53–1.84)	0.980		
<i>Metabolic characteristics</i>						
BMI categories ^{†‡}		1.6				
Underweight: <18.5 (ref)	5.8		1			
Normal weight: 18.5–24.9	72.8		0.65 (0.15–2.76)	0.556		
Overweight or obese: >25	19.8		0.57 (0.11–2.87)	0.498		
Hypertriglyceridaemia ^{†‡}	8.4	0	2.06 (0.79–5.37)	0.141	2.98 (1.11–8.01)	0.030
Hypercholesterolaemia ^{†‡}	6.5	0.1	0.95 (0.22–3.97)	0.939		
Personal history of CHD ^{†‡}	1.2	0	9.39 (2.22–39.8)	0.002		
Family history of CHD ^{†‡}	28.0	0	1.82 (0.89–3.71)	0.102	2.25 (1.08–4.71)	0.031
Personal history of hypertension ^{†‡}	6.1	0	2.73 (1.05–7.13)	0.040		

Sujets VIH+ IDM+ vs VIH+ IDM-

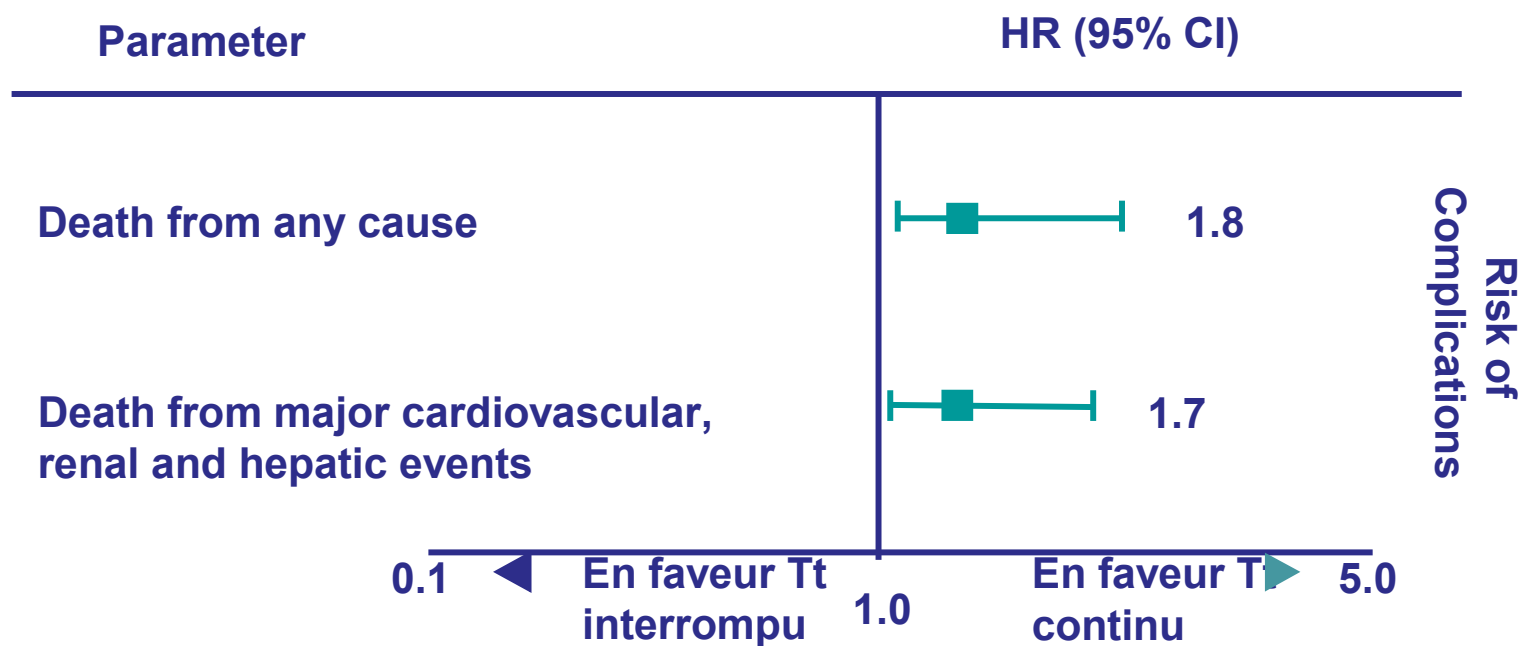
Prévalence accrue de FDR CV traditionnels

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

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

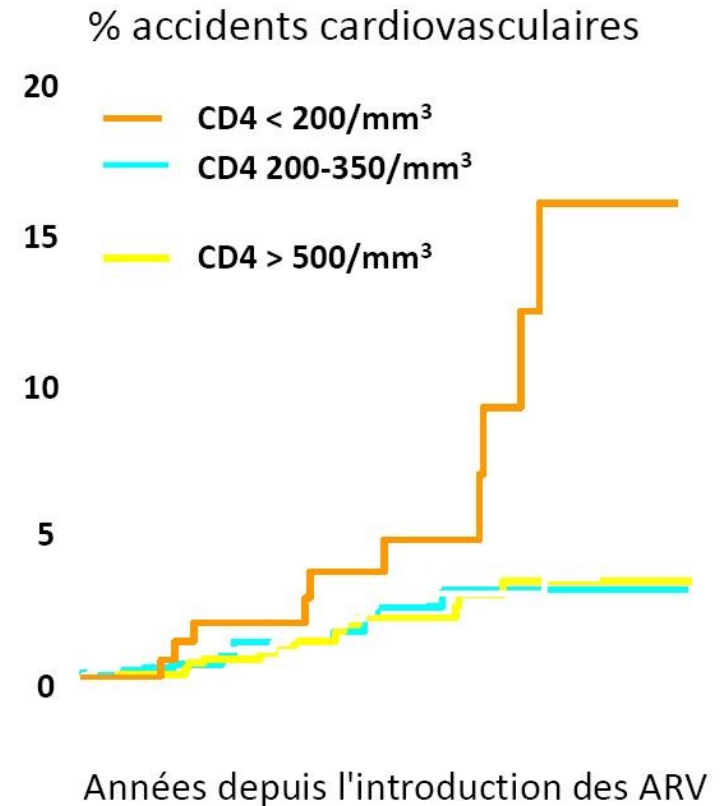
Interruption ART associée à un sur-risque d'évts CV

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



Une restauration immunitaire incomplète est associée à un sur-risque cardiovasculaire chez des patients avec CV < 50 c/ml sous ARV

- Cohorte ATHENA, étude des patients
 - inclus naïfs d'ARV à partir de 1998
 - maintenant une CV < 50 c/ml après au moins 2 ans d'ARV
- Constitution de 4 groupes de patients selon le niveau de CD4 observé 2 ans après le début des ARV
 - < 200/mm³ (n = 200)
 - 200-350/mm³ (n = 646)
 - 350-500/mm³ (n = 1 414)
 - > 500/mm³ (n = 811)
- Événement observé = accident cardiovasculaire défini par IDM ou angioplastie coronarienne ou AVC



Augmentation du risque IDM par IP et certains NRTI

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

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

Association of CRP and HIV infection with Acute Myocardial Infarction

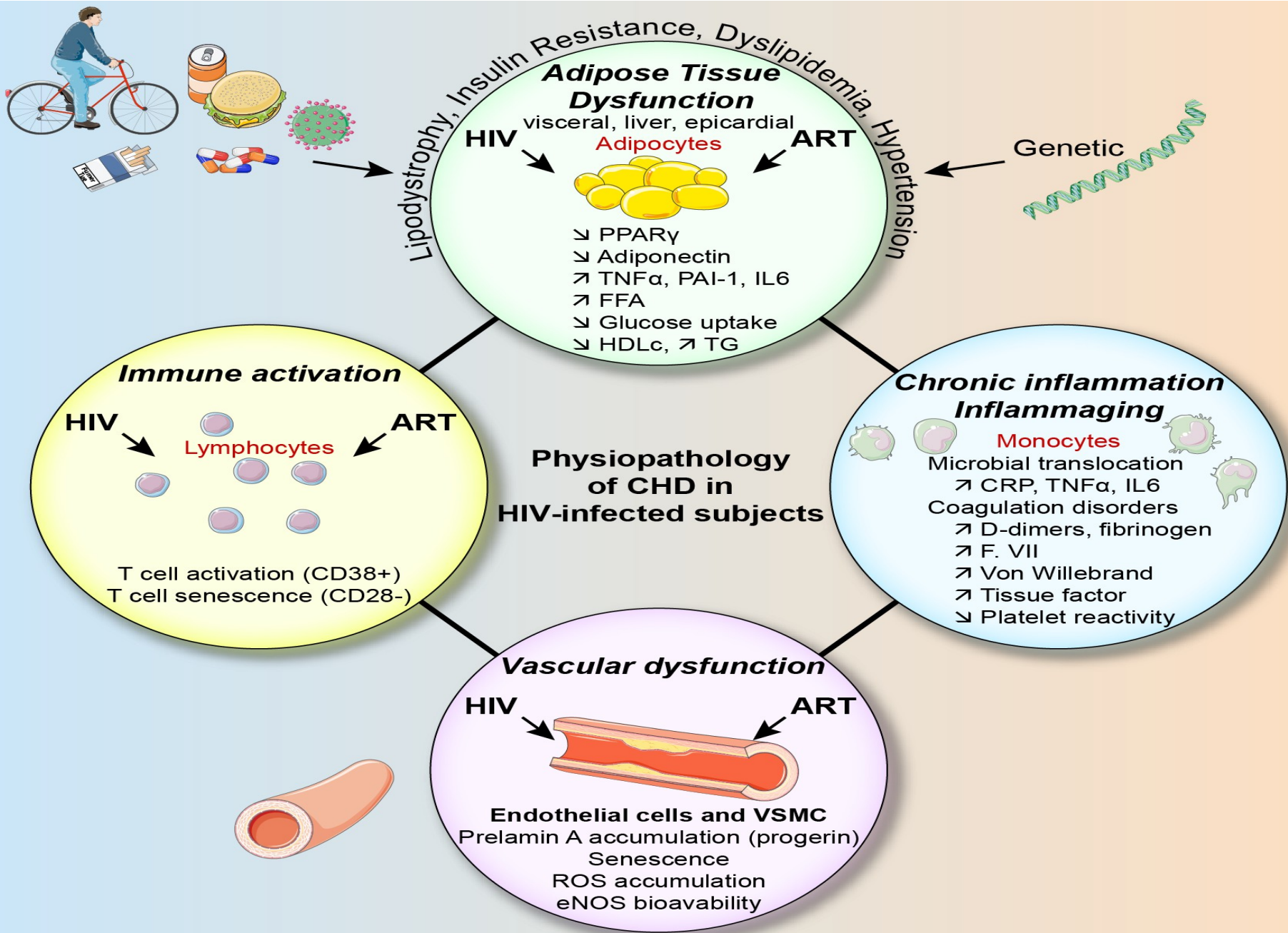
TABLE 2. Adjusted ORs for AMI in Multivariate Regression Modeling*

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

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

In HIV-infected patients, inflammation is related to risk of cardiovascular disease and death

- ✓ CRP and Myocardial Infarction (*Triant JAIDS 2009*)
- ✓ CRP and cIMT (*Ross CID 2009*)
- ✓ CRP and IL6 and deaths (*SMART, Kuller Plos Med 2008*)
- ✓ CRP and death (*FRAM Tien JAIDS 2010*)



**Que sait-on de la maladie coronaire
chez le VIH+?**

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

Prognosis of Acute Coronary Syndrome in HIV-infected patients

SCA IDMST+, IDMST-, AI

Matched age (± 5 yrs), gender, type of ACS

HIV+

N = 103

HIV-

N = 195

MACE

Critère de jugement principal: MACCE à 3 ans

Major Adverse cardiac and cerebrovascular events:

Mortalité CV+ RéSCA+ Revascularisation coronaire+ AVC

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

→ cohorte jeune = 49 ans \pm 9 ans

→ **53% IDM ST+**, **25% AI**, **23% IDM ST-**

Facteurs de risques CV à l'admission

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

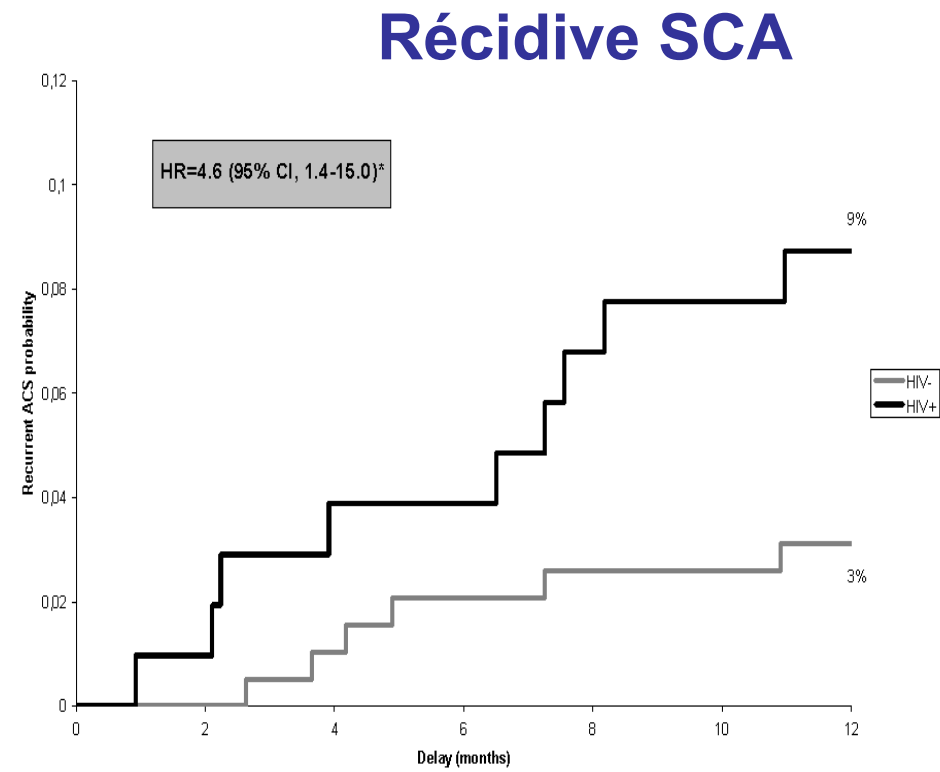
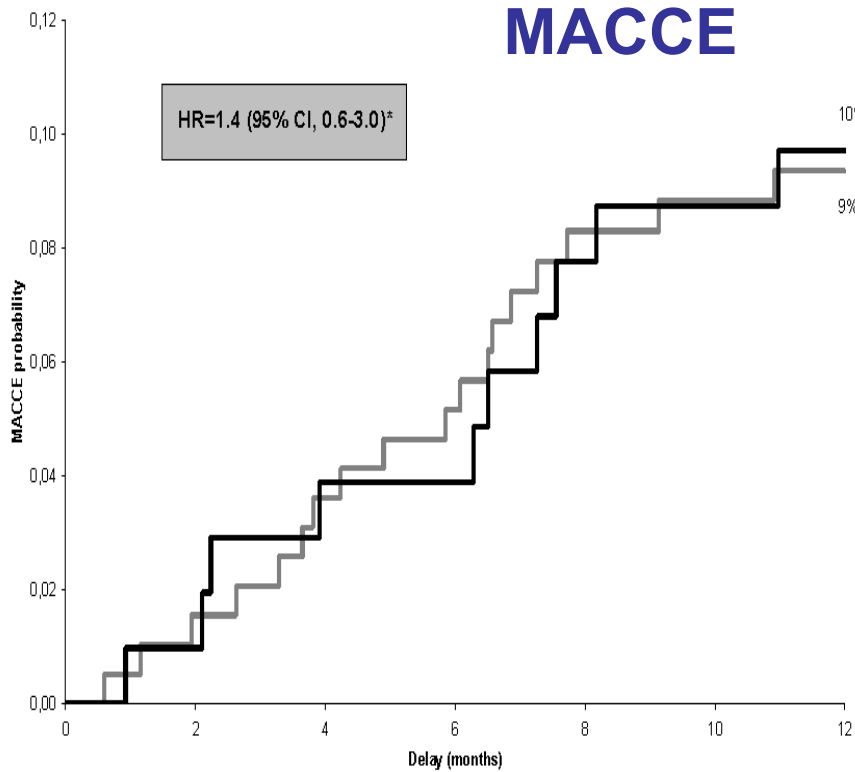
Analyse descriptive M0 : paramètres VIH

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

PACS. Événements CV majeurs à 12 mois

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

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



PACS. Événements CV majeurs à 36 mois

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

PACS M36

Facteurs associés à la récurrence SCA

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

*time-dependent covariates

LIPIDS-PACS substudy

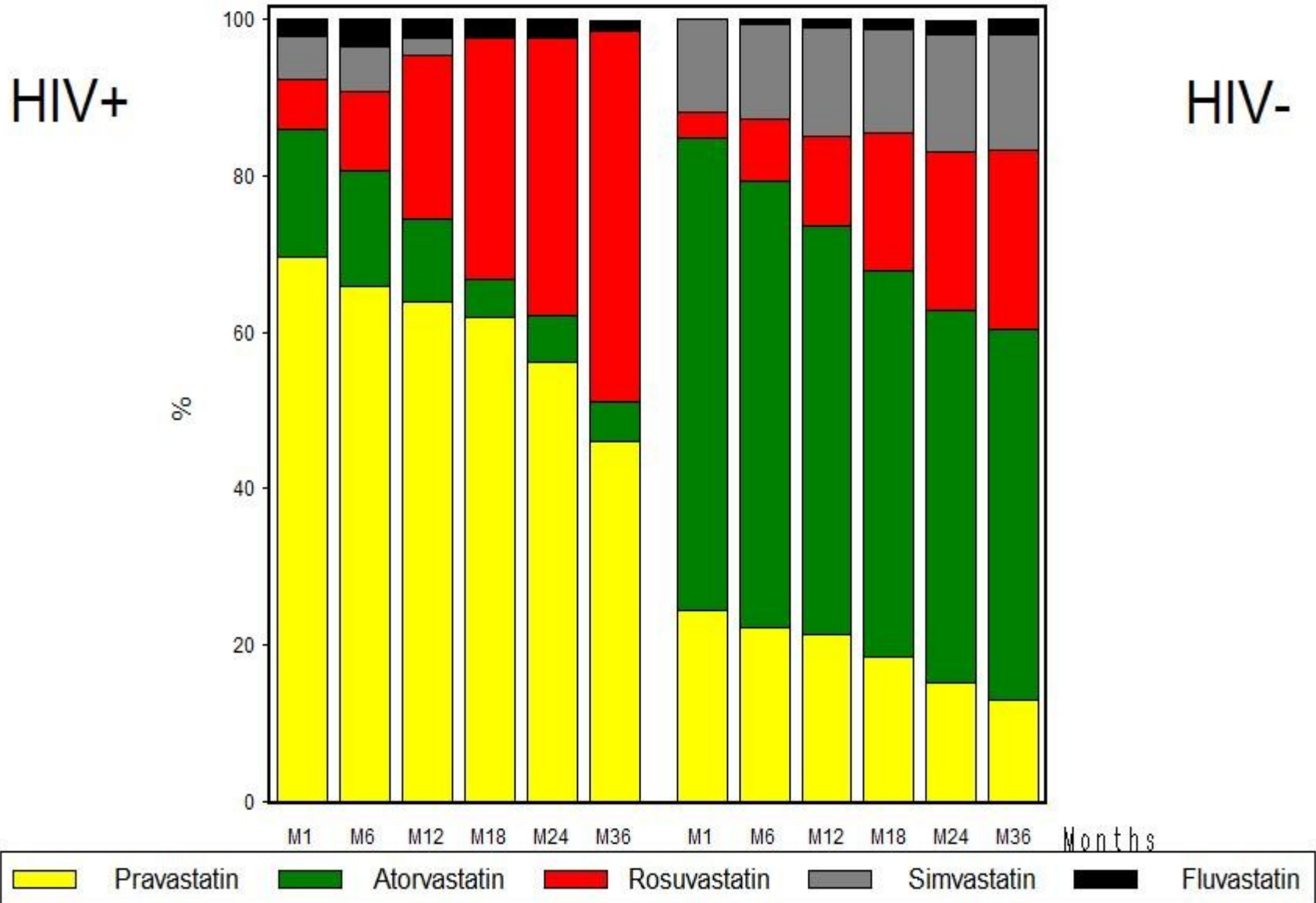
Workshop Lipodystrophy Washington 2012

Lipid parameters and LLD at index hospitalization

	HIV+ (n=99)	HIV- (n=192)	p
LDLc, mg/dL	122,7 ± 44,2	131,9 ± 44,1	0,01
HDLc, mg/dL	39,8 ± 14,2	42,8 ± 12,5	0,06
nonHDLc, mg/dL	161,4 ± 48,1	160,8 ± 47,5	0,79
Total chol, mg/dL	206,3 ± 52,7	203,1 ± 48,8	0,83
Total chol/HDLc	5,6 ± 2,3	5,1 ± 1,8	0,03
TG, mg/dL	251,7 ± 192,0	170,2 ± 140,0	<0,0001
Statins before	11%	13%	0.85
fibrates before	5%	4%	0.55
Statins at discharge	96.5%	95%	1.0
fibrates at discharge	3.5%	5%	0.41

LIPIDS-PACS substudy

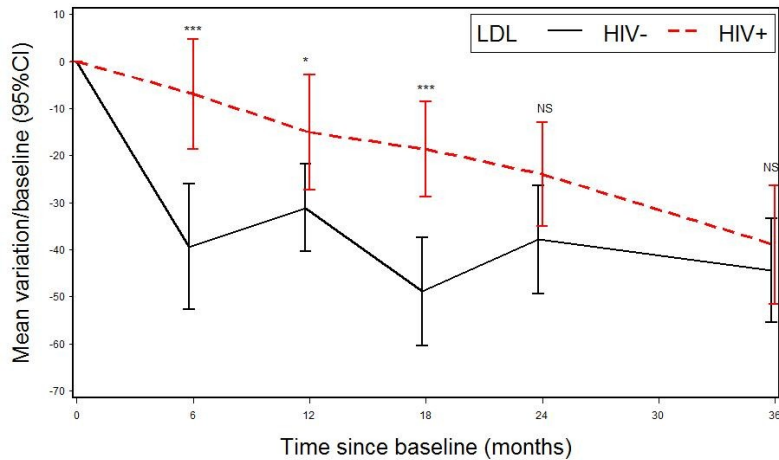
Distribution of statins prescribed along the 3 year FU



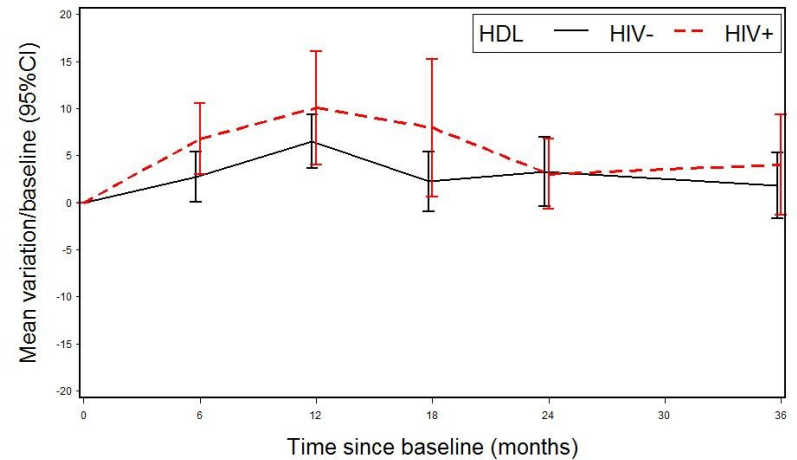
LIPIDS-PACS substudy

Lipid parameters variation over 36 months

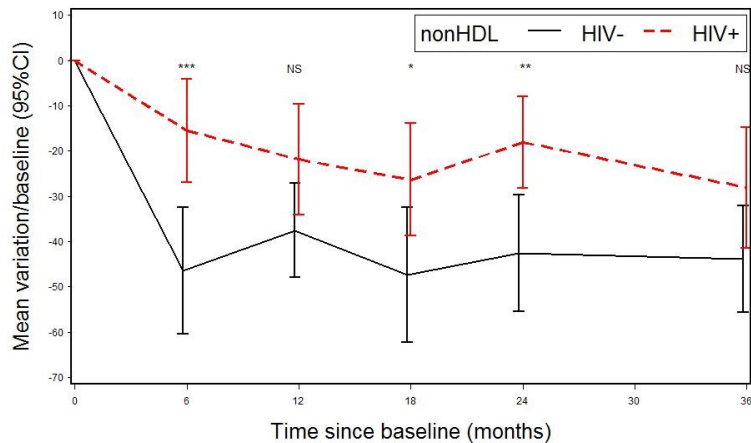
LDLc



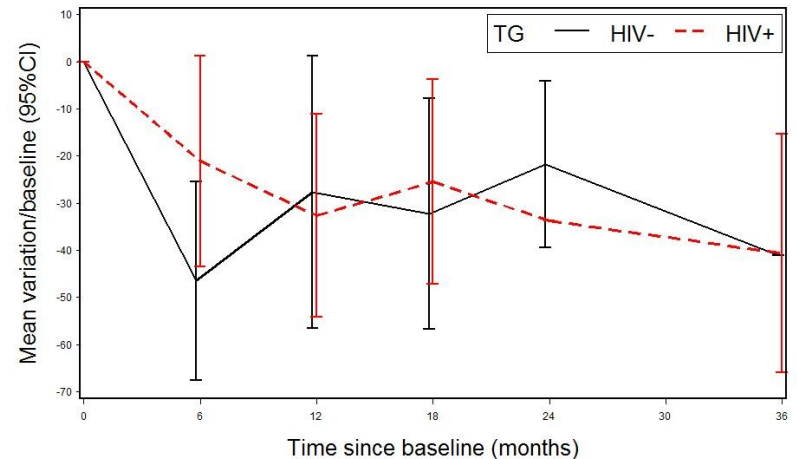
HDLc



Non-HDLc



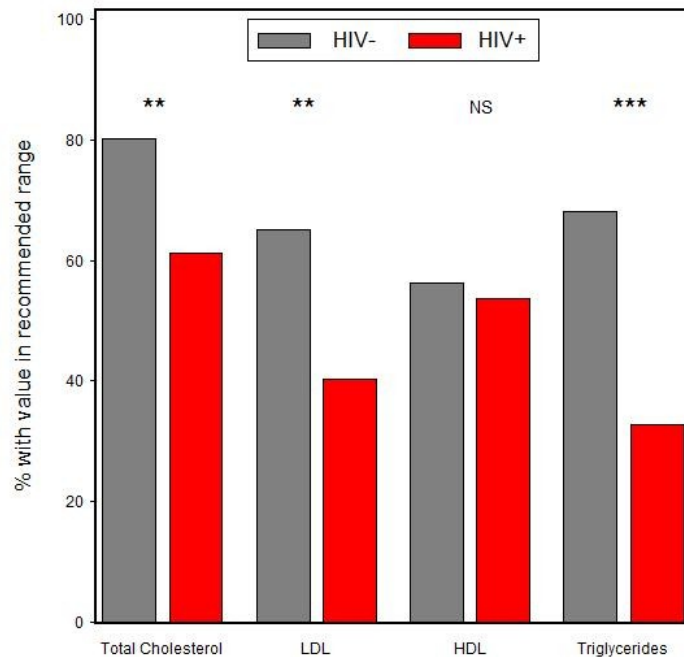
TG



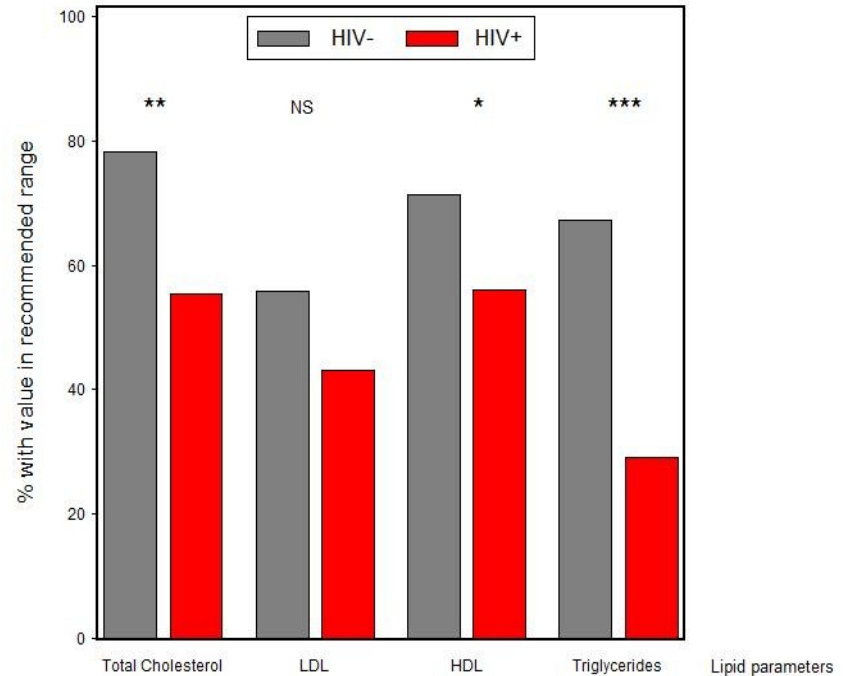
LIPIDS-PACS substudy

**Lipids target achievement at month 6 and 12
According to the French and European guidelines**

M6



M12



No significant difference at M36 except for TG

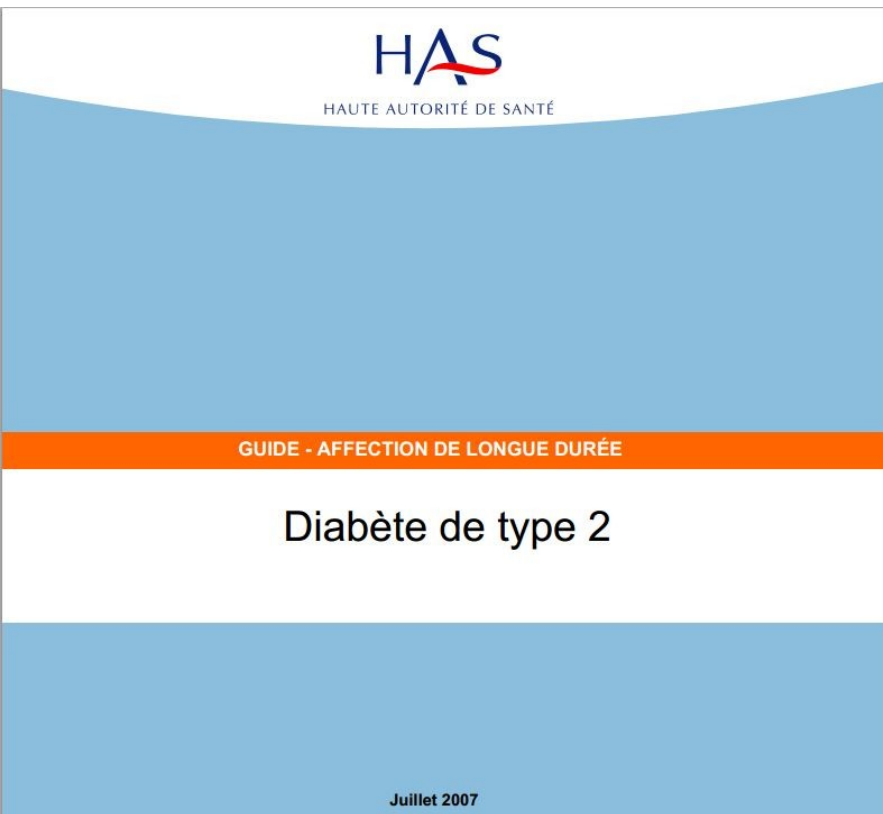
LIPIDS-PACS substudy

CV risk factors at 36 months

	HIV+ (n=99)	HIV- (n=192)	p
Tobacco	35%	19%	0,004
HTN	22%	26%	0,53
Diabetes mellitus	19%	17%	0,55
Total Chol > 200mg/dL	32%	20%	0.02
LDLc > 100mg/dL	41%	30%	0.07
HDLc < 40mg/dL	48%	31%	0.003
Total chol/HDLc > 5	32%	17%	0.005
TG > 150mg/dL	58%	30%	<0,0001

**Comment dépister
la maladie cardiovasculaire?**

L'exemple du diabète de type 2



3.3 Examens complémentaires

► Actes techniques

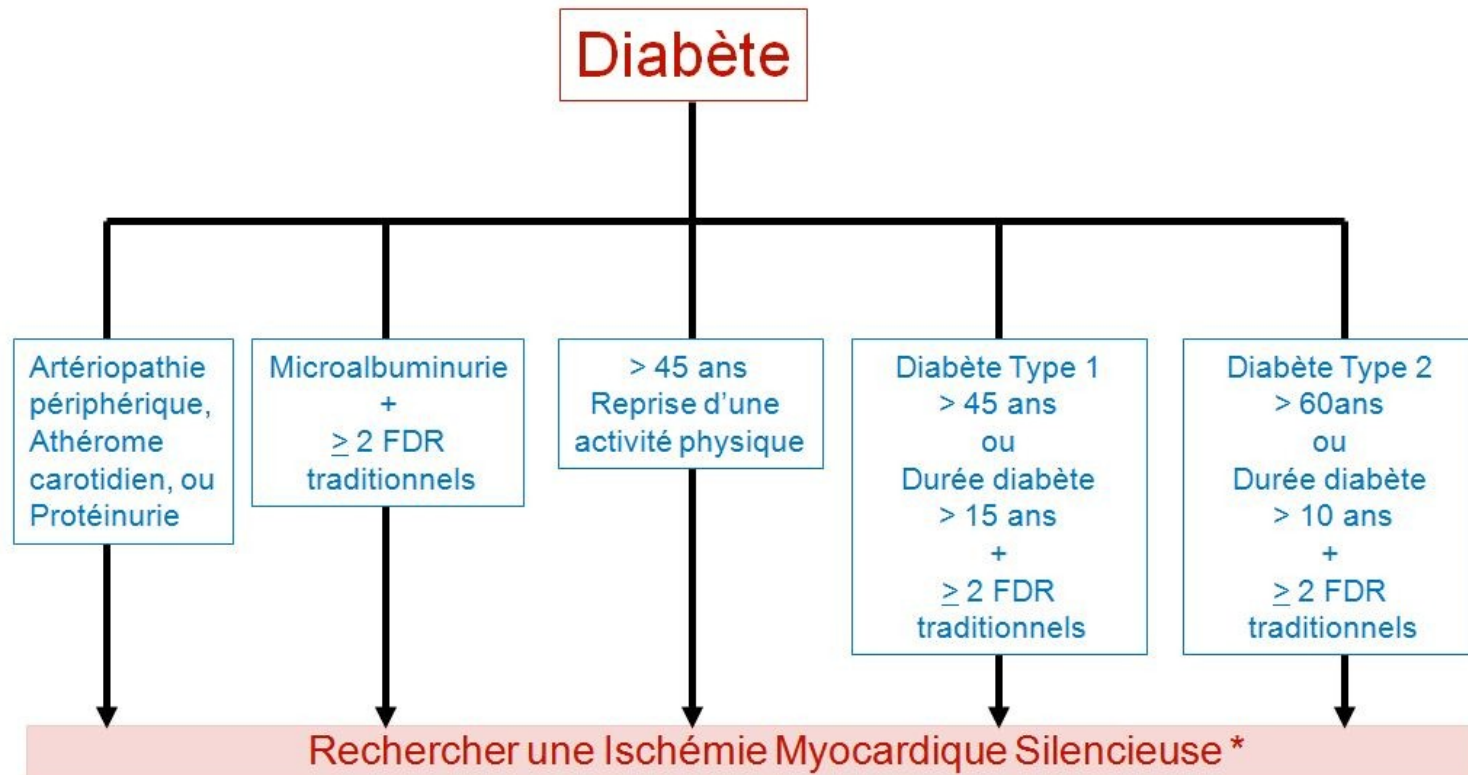
- Actes techniques
Photographies du fond d'œil, avec ou sans dilatation pupillaire, ou ophtalmoscopie indirecte à la lampe à fente avec dilatation pupillaire (cf. Complications oculaires), systématique.
- ECG de repos annuel, systématique.
- Bilan cardiologique approfondi pour dépister l'ischémie myocardique asymptomatique chez le sujet à risque cardio-vasculaire élevé.
- Échographie Doppler des membres inférieurs avec mesure de l'index de pression systolique (IPS) pour dépister l'artériopathie des membres inférieurs : chez les patients âgés de plus de 40 ans ou ayant un diabète évoluant depuis 20 ans, à répéter tous les 5 ans, ou moins dans le cas de facteurs de risque associés.

► Suivi biologique

- HbA1c, suivi systématique, 4 fois par an.
- Glycémie veineuse à jeun (contrôle de l'autosurveillance glycémique, chez les patients concernés), 1 fois par an.
- Bilan lipidique (CT, HDL-C TG, calcul du LDL-C), 1 fois par an.
- Microalbuminurie, 1 fois par an.
- Créatininémie à jeun, 1 fois par an.
- Calcul de la clairance de la créatinine (formule de Cockcroft), 1 fois par an.
- TSH, en présence de signes cliniques.

L'exemple du diabète de type 2

Chez quels diabétiques dépister l'IMS ? (1,2)



* A plus forte raison en cas de neuropathie autonome cardiaque

1. Puel J et coll. Recommandations conjointes SFC/ALFEDIAM. Identification de l'ischémie myocardique chez le diabétique. Arch Mal Cœur Vaiss 2004; 97(4) : 338-357.
2. Valensi P. Ischémie myocardique silencieuse chez les diabétiques de type 2. La revue du Praticien Médecine Générale 2005; 19(680/681) : 139-142.

L'exemple du diabète de type 2

IMS : stratégie de dépistage et de suivi

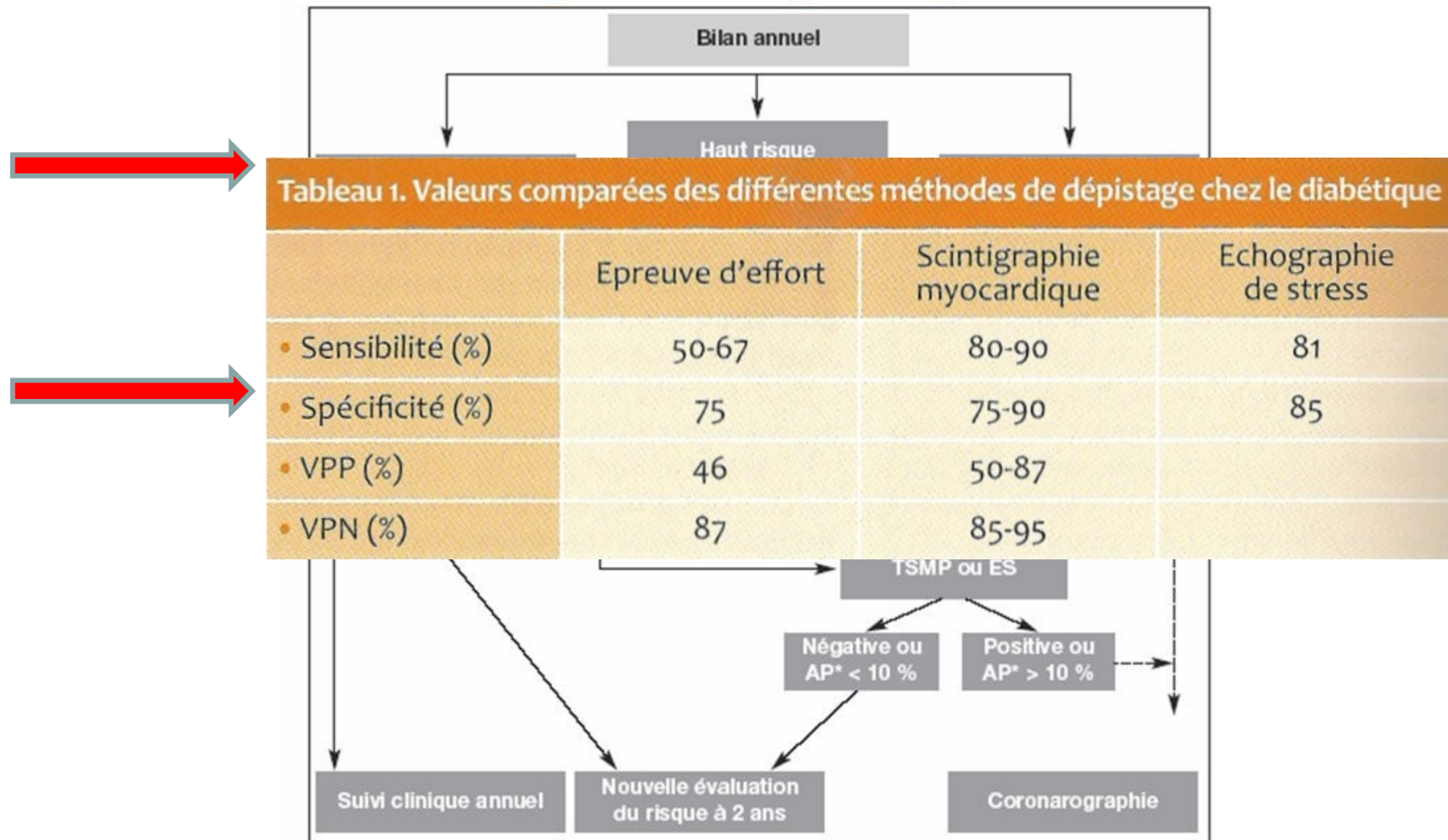
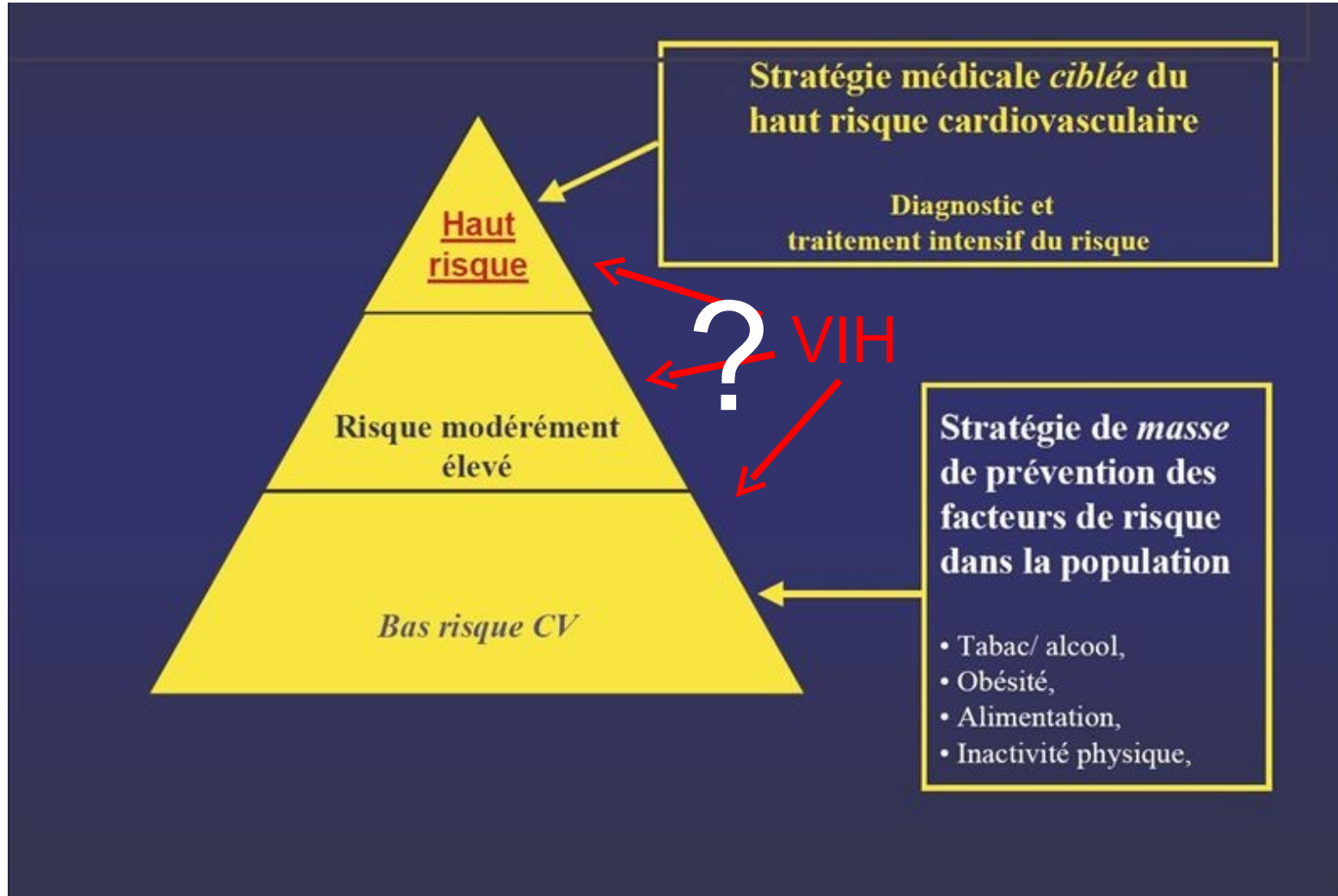


FIGURE - Bilan annuel : interrogatoire attentif, examen clinique CV complet, bilan biologique d'une anomalie lipidique et hémoglobine glyquée, recherche d'une protéinurie ou d'une micro-albuminurie, ECG de repos. AP* : anomalie de perfusion du VG.

Stratégie de prévention et de dépistage CV



EVALUER LE RISQUE CARDIOVASCULAIRE

Âge : homme de 50 ans ou plus ; femme de 60 ans ou plus ou ménopausée
Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce
Infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 55 ans chez le père ou chez un parent du premier degré de sexe masculin
Infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 65 ans chez la mère ou chez un parent du premier degré de sexe féminin
Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans
Hypertension artérielle permanente traitée ou non
Diabète sucré
HDL-cholestérol inférieur à 0,40 g/l (1 mmol/l), quel que soit le sexe
Facteur « protecteur »
HDL-cholestérol supérieur ou égal à 0,60 g/l (1,5 mmol/l) : soustraire alors un risque au score de niveau de risque

Cocaïne

Microalbuminurie et insuffisance rénale

Infection à VIH, traitement par IP > 2 ans,

obésité abdominale

**TOUT PATIENT
VIH+ DOIT ETRE
D'EMBLEE
CONSIDERE
A RISQUE
AU MOINS
INTERMEDIAIRE**

ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias

The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS)

European Heart Journal (2011) 32, 1769–1818

Table 32 Recommendations for lipid-lowering drugs in HIV patients

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Lipid-lowering therapy, mostly statins, should be considered in HIV patients with dyslipidaemia to achieve the LDL-C goal as defined for high risk subjects.	IIa	C

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

HIV = human immunodeficiency virus; LDL-C = low-density lipoprotein-cholesterol.

Quel calcul du Risque CV global ?

Primary Care Risk Calculator	SCORE Algorithm Weibull (mortality)	FRAMING Algorithm Weibull (events)	PROCAM Algorithm Cox (events)	Select Units you like to use mmol/l <input type="radio"/> mg/dl <input checked="" type="radio"/>
Male <input type="radio"/> ; Female Premenopause <input checked="" type="radio"/> Menopause <input type="radio"/>	M	M	M	For LDL-Calc use Formula Friedewald
Age (years)	52	52	52	1. Select Region
Total Cholesterol (mmol/l)	9.17	9.17		Australia Newcastle
HDL-C (mmol/l)		0.65	0.65	Australia Perth
LDL-C (mmol/l)			6.45	Belgium Charleroi
TGL (mmol/l)			4.55	Belgium Ghent
BP systolic (mm Hg)	185	185	225	Canada Halifax Country
Smoker ?	no/yes	no/yes	<input type="radio"/> no, <input checked="" type="radio"/> yes	China Beijing
Diabetes mellitus (FBG > 6.66 mmol/l) ?		no/yes	<input type="radio"/> no, <input checked="" type="radio"/> yes	Czech Republic
Premature CAD in family (1st°) ?			<input type="radio"/> no, <input checked="" type="radio"/> yes	Denmark Glostrup
LV-Hypertrophy by ECG ?		<input type="radio"/> no, <input checked="" type="radio"/> yes		Finland Kuopio Province
Prevalence adjustment factor according to the selected MONICA region on the right			0.7	Finland North Karelia
Results	SCORE	FRAM	PROCAM	Finland Turku/Loimaa
10 Yr Risk [%] of hard CHD (AMI) FRAMINGHAM, PROCAM: fatal & non-fatal SCORE: fatal only	LRP: <input type="text"/> HRP: <input type="text"/>		MONICA: <input type="text"/> PROCAM: <input type="text"/>	France Lille
SCORE: 10 Yr Risk [%] of fatal non-CHD CVD in LowRisk- & HigRisk-Populations	LRP: <input type="text"/> HRP: <input type="text"/>			2. Press Button "region" region
SCORE: 10 Yr Risk [%] of fatal CVD in LowRisk- & HigRisk-Populations	LRP: <input type="text"/> HRP: <input type="text"/>			Switzerland AGLA 2003
				Regional adjustment factors for MONICA 0.7 PV men MONICA 0.7 PV women
				Sources SCORE Algorithm
				FRAMINGham Algorithm
				PROCAM pocket guide

Estimation du risque cardiovasculaire/ « Framingham »

Faible	RCV < 5% à 10 ans
Modéré	RCV entre 5 et 10 % à 10 ans
Moyen	RCV entre 10 et 20 % à 10 ans
Elevé	RCV entre 20 et 40 % à 10 ans
Très élevé	RCV > 40 % à 10 ans

Estimation du risque cardiovasculaire/SCORE

Faible	RCV < 1% à 10 ans
Modéré	RCV entre 1 et 5 % à 10 ans
Moyen	RCV entre 5 et 9 % à 10 ans
Elevé	RCV > 10 % à 10 ans

SCORE underestimates cardiovascular risk (CVR) of HIV+ patients

Ramírez R et al. Journal of the International AIDS Society 2012, **15**(Suppl 4):18274

Risque CV spécifique du VIH ?

DAD 5 Year Estimated Risk calculator

Number of years on:

indinavir:

lopinavir:

Currently on:

indinavir?: No Yes

lopinavir?: No Yes

abacavir?: No Yes

Gender: Female Male

Current age in years:

Current cigarette smoker?: No Yes

Previous cigarette smoker?: No Yes

Diabetic?: No Yes

Family CVD history?: No Yes

Systolic blood pressure: unit: mm/Hg cm/Hg kPa

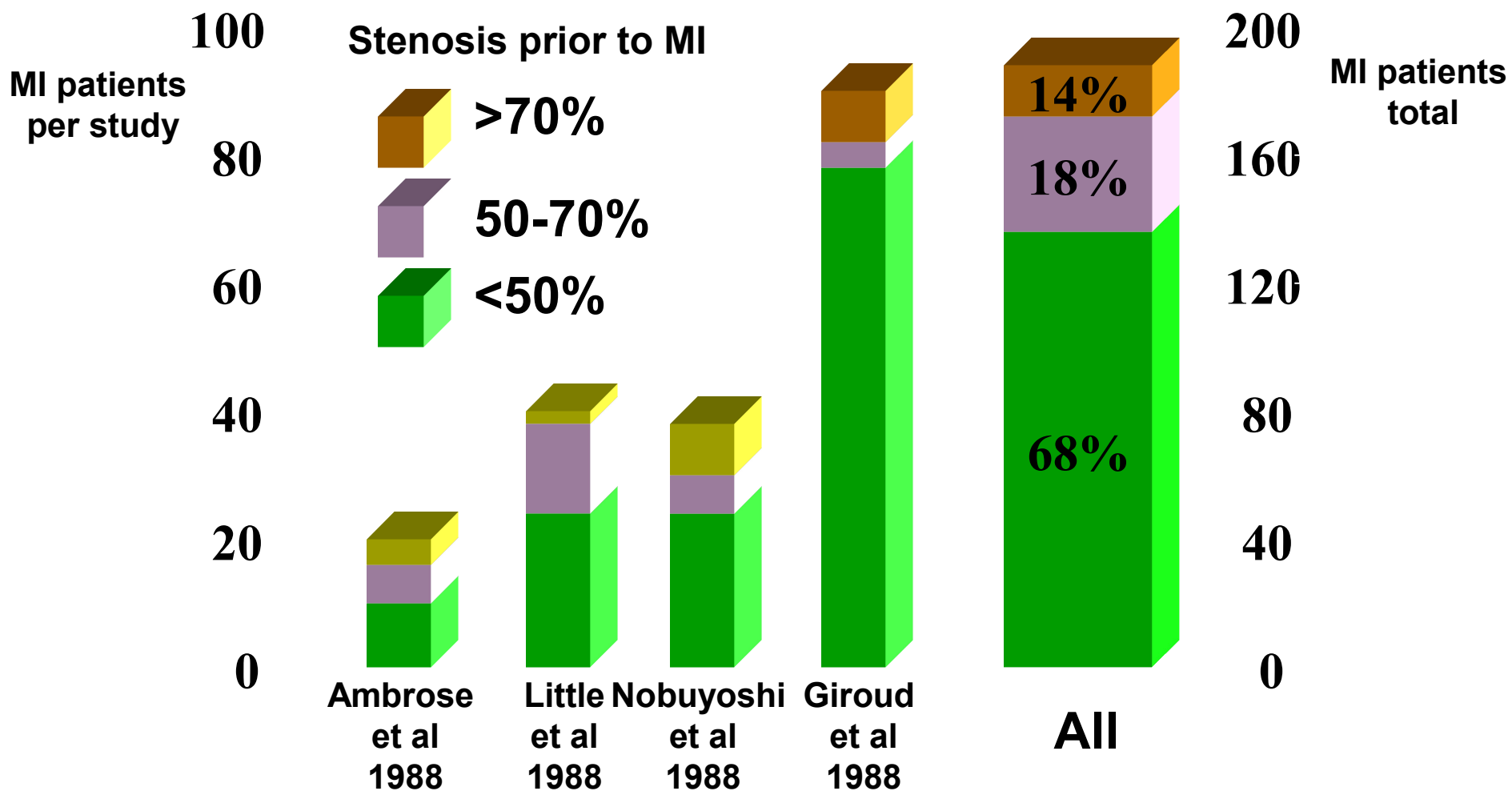
Total cholesterol unit: mmol/L g/L g/dL mg/dL

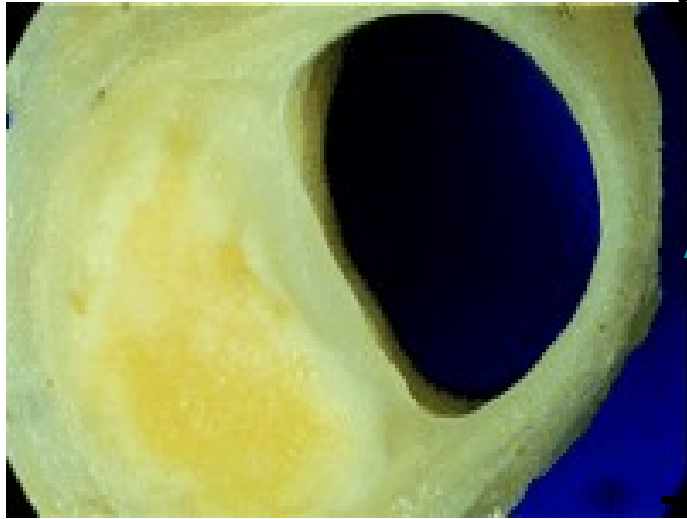
HDL unit: mmol/L g/L g/dL mg/dL

Pourquoi rechercher d'autres marqueurs du risque d'événements CV?

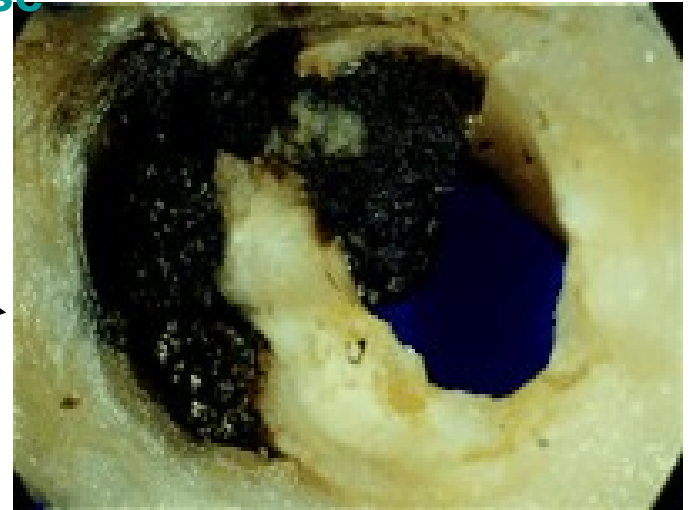
- Parce que 40-50% des sujets présentant un syndrome coronaire aigu ont 0 ou 1 FDR CV traditionnel (sujets jeunes+++)**
- PACS-HIV:**
 - 35% des sujets (idem VIH+ et VIH-) ont 0-1 FDR CV et**
 - 33% (VIH+ = VIH-) ont un score de Framingham \leq à 10%**
- Nécessité d'une prévention primaire élargie aux sujets à risque et en particulier aux sujets à risque faible ou intermédiaire.**

IDM plus fréquemment associé à des sténoses modérées





Rupture de plaque
Athéromatose



- Pas de marqueurs prédictifs cliniques, biologiques ou morphologiques encore accepté de rupture de plaque

- A l'étude:

scanner, IRM coronaires, thermographie, échoendovasculaire (invasif), marqueurs biologiques: PLA2.....

Nécrose myocytaire

CK-MB, Troponine

Inflammation

Hs-CRP

**Stress
Hémodynamique**

BNP/NT -pro BNP

**Atherosclerosis
Accélérée**

HbA1c, créatinine clear.

Facteurs pro et anti-inflammatoires au Pro- and Anti-Inflammatory Mediators in the Vessel Wall

Cytokines

(TNF, IL-1, IL-18, IFN- γ)

Chemokines (IL-8, MCP-1)

Angiotensin II

CD40/CD40L

Activated Platelets

Disturbed Shear Stress

Angiogenic Factors

.....

IL-1ra, IL-10

TGF β

IL-18BP

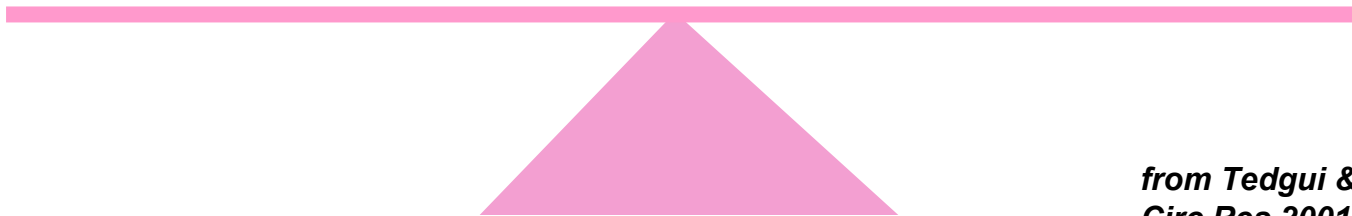
Bcl-2, A20

PPARs

Laminar Shear

HDL

.....



*from Tedgui & Mallat.
Circ Res, 2001, 88:877-887.*

Inflammation et Athérosclérose

Inflammatory Balance

TNF α

IL-1

IL-8

IL-12

IL-15

IFN γ

M-CSF

MCP-1

IL-18

IL-4

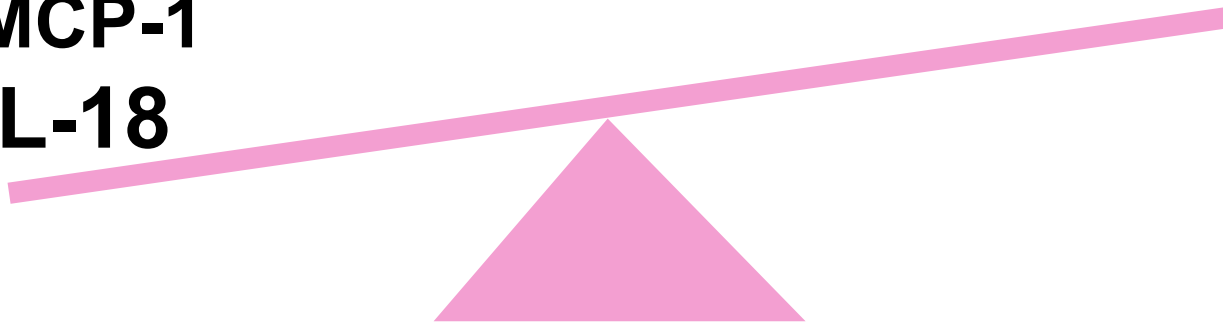
IL-13

IL-6

IL-10

TGF β

IL-18BP



Marqueurs biochimiques

Pathophysiologie

Inflammation systémique

Anti-Inflammation

Nécrose

Activation neurohumeral

Fact. D'adhésions

Inflammation vasculaire

Thrombose & Inflammation

Biomarqueurs

CRP, IL-1 α 6, TNF- α myeloperoxidase

Interleukin-10

Troponin (CK-MB)

BNP / NT-proBNP

ICAM-I, VCAM-I, P-selektin

PIGF, PAPP-A

sCD40 ligand

Autres marqueurs biologiques

- **Marqueurs du stress oxydants:**
F(2)-isoprostane, OxLDL (mesures difficiles, molec. hautement réactive)
- **Marqueurs du vieillissement: ADMA (asymmetric dimethylarginine)**
- **Marqueurs d'insulino-résistance: Adiponectine....**
- **BNP, IL1, IL6, homocystéine.....**

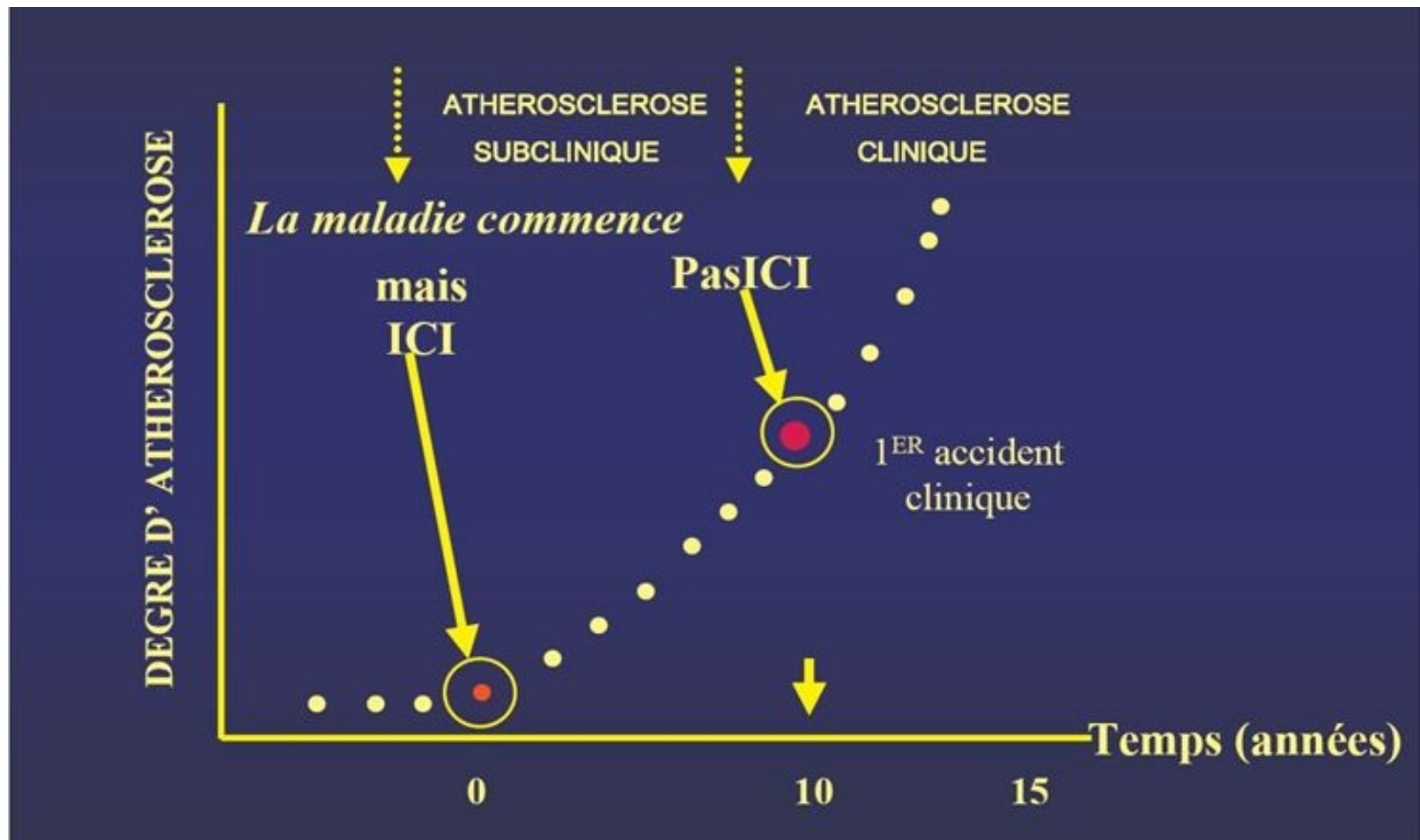
AVENIR = APROCHE MULTIMARQUEURS????

- **L'apport du BNP et CRP en plus des facteurs de risque classique augmente la prédiction de 0.7% (p= 0.04) pour prédire les evts CV**
- **L'apport du proADM et BNP en plus des facteurs de risque classique augmente la prédiction de 0.9% (p= 0.08) pour prédire les evts coronaires**
- **Seul 8% et 5% des sujets ont été reclassé pour le risque d'evts CV et coronaire**
- **L'amélioration nette de la classification n'était pas significative**
- **Le meilleur bénéfice était noté dans le groupe à risque intermédiaire mais le plus souvent lié à une déclassification des sujets plutôt que vers le haut**

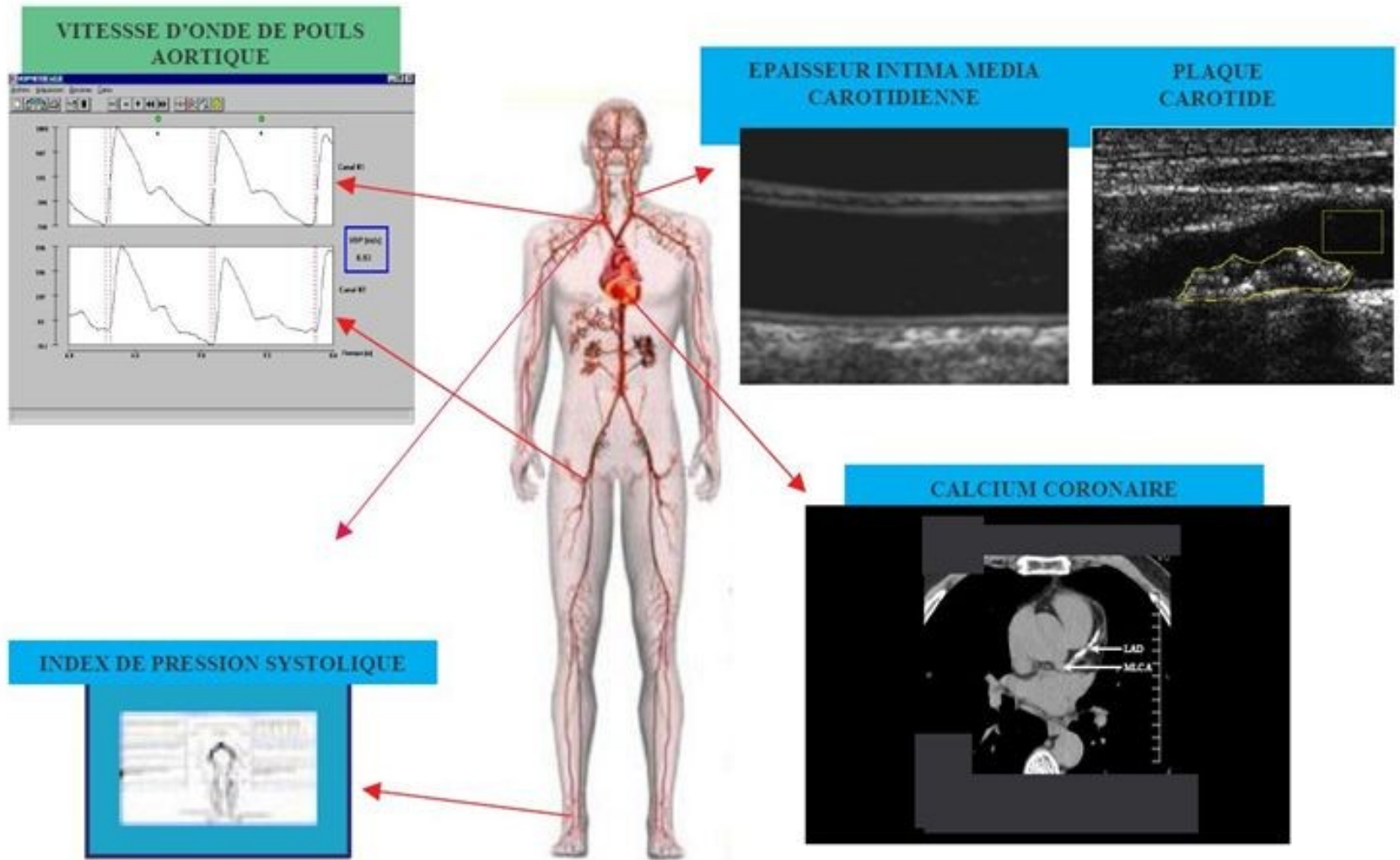
Quoi penser des biomarqueurs à l'échelle individuelle?

- Chaque biomarqueurs pris seul présente un faible intérêt dans la prédiction du RCV au-delà des FDR traditionnels.
- L'approche multifacteur semble plus prometteuse en particulier chez le sujet âgé (> 70a) où le score de Framingham est moins performant. Reste à évaluer chez le sujet jeune (< 50ans)
- Le meilleur biomarqueur sera celui qui associe très bonne prédiction des evts CV et qui lors de sa modification par un agent thérapeutique ou autre → une réduction du risque est démontré.
- L'approche marqueurs biologiques + morphologique/fonctionnelle reste à évaluer.

Dépister l'athérosclérose clinique ou infraclinique ?



Dépistage de l'athérosclérose infraclinique

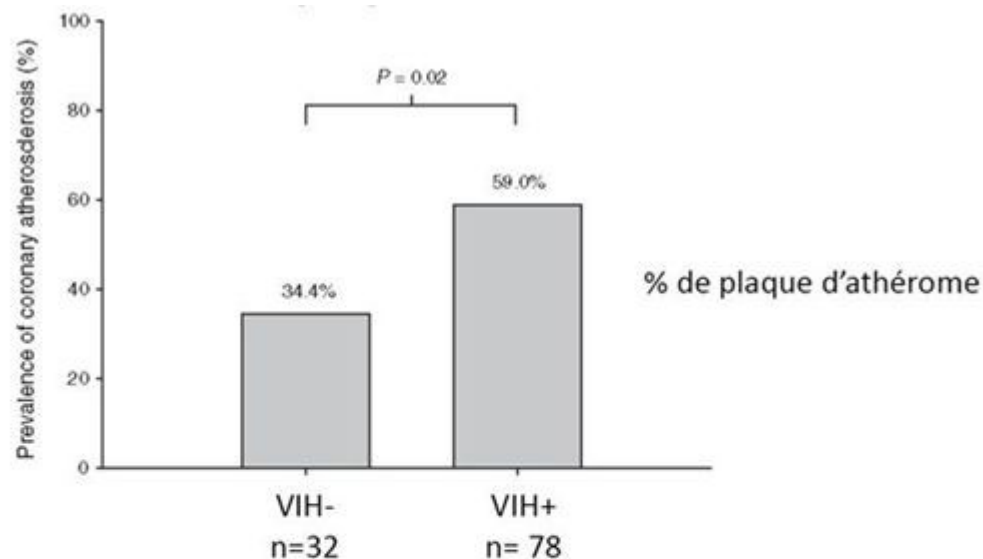


Increased prevalence of subclinical coronary atherosclerosis detected by coronary computed tomography angiography in HIV-infected men

Janet Lo^a, Suhny Abbara^b, Leon Shturman^c, Anand Soni^c, Jeffrey Wei^a, Jose A. Rocha-Filho^c, Khurram Nasir^{c,d} and Steven K. Grinspoon^a

AIDS 2008, **22**:257–267

Tabac, FRS,
ATCD Fx CAD
similaire

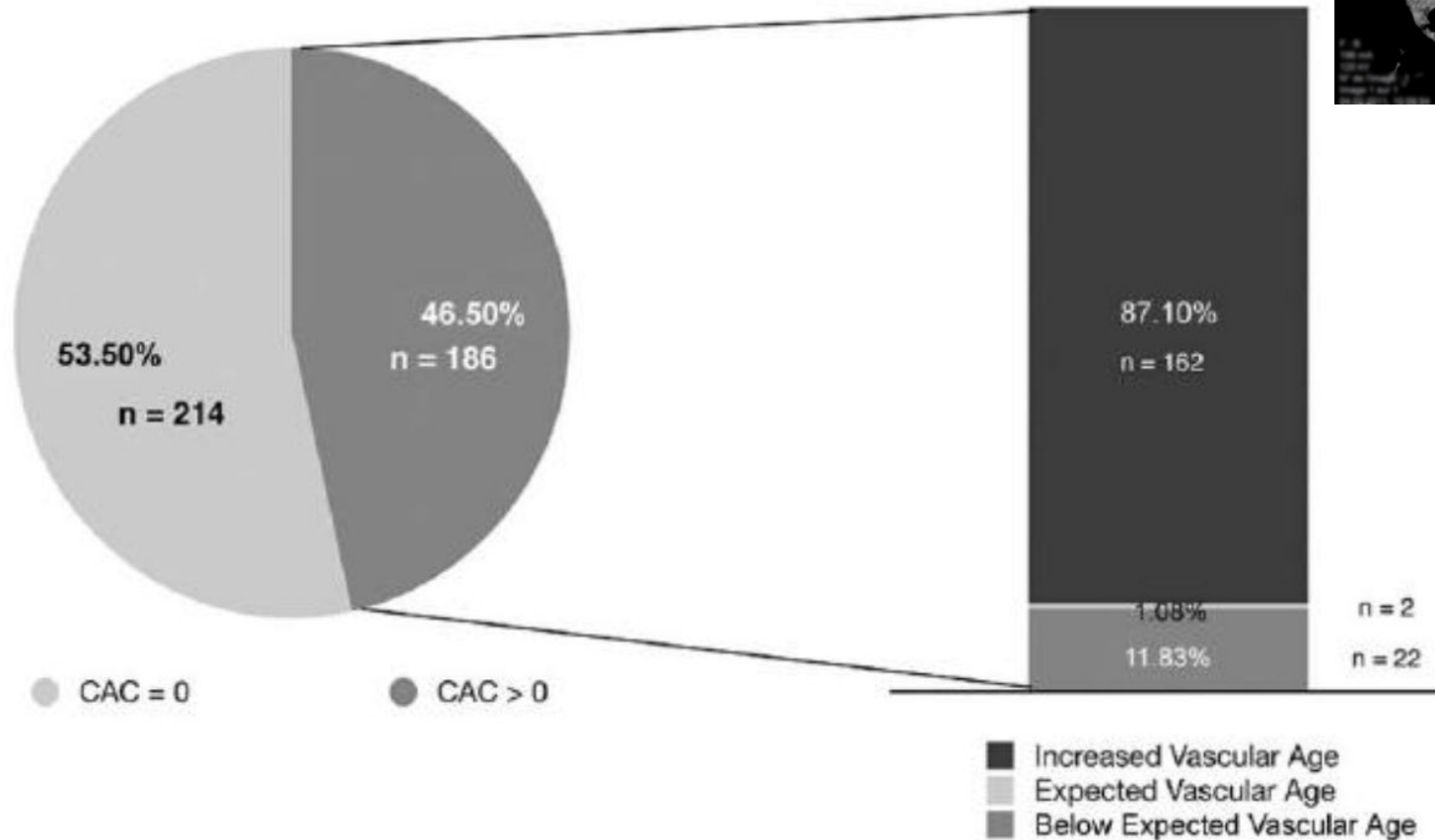


	VIIH-, n=32	VIIH+, n= 78	p
Presence of coronary plaque (%)	34.4	59.0	0.02
Agatston calcium score, median (IQR); mean ± SD	0 (0–4.5); 21.6 ± 64.1	0 (0–20.7); 37.4 ± 93.3	0.08
Agatston calcium score >0 (%)	25.0	46.2	0.04
Segments with plaque, n, median (IQR); mean ± SD	0 (0–1); 1.2 ± 2.2	1 (0–3); 2.2 ±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

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

Vieillesse coronaire avancée ?

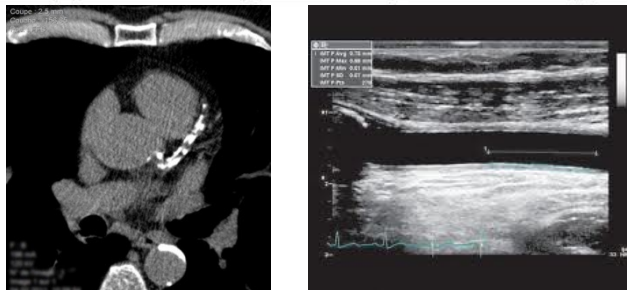
Etude Italienne. N= 400 VIH+ avec scanner coronaire



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

HIV infection and progression of carotid and coronary atherosclerosis: the CARE study.

Mangili A, Polak JF, Skinner SC, Gerrior J, Sheehan H, Harrington A, Wanke CA.



J Acquir Immune Defic Syndr. 2011 Oct 1;58(2):148-53.

METHODS: c-IMT, CAC scores, and vascular and HIV risk factors were evaluated at baseline and at 3-year follow-up in 255 HIV-infected adults. Multivariate regression was used to determine the predictors of atherosclerotic progression.

CONCLUSIONS: Although c-IMT and CAC progression rates in HIV-infected patients appear higher than expected for this age and risk groups, traditional cardiovascular risk factors remain the strongest determinants of carotid and coronary atherosclerotic disease progression in HIV-infected patients. Aggressive cardiovascular risk reduction is effective at slowing the atherosclerotic progression in those with preexisting disease.

Exercise Stress Testing for Detection of Silent Myocardial Ischemia in Human Immunodeficiency Virus–Infected Patients Receiving Antiretroviral Therapy



M. Duong,¹ Y. Cottin,² L. Piroth,¹ A. Fargeot,² I. Lhuiller,² M. Bobillier,² M. Grappin,¹ M. Buisson,¹ M. Zeller,² P. Chavanet,¹ J. E. Wolf,² and H. Portier¹

Clinical Infectious Diseases 2002;34:523–8

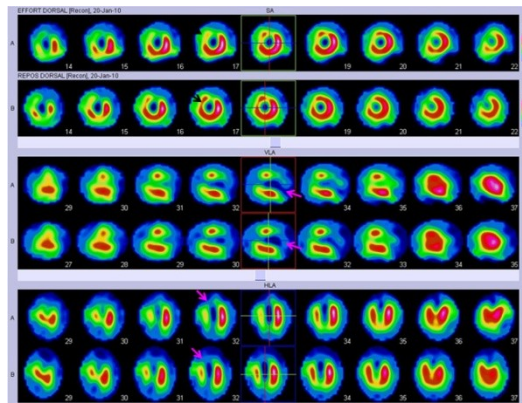
The prevalence of silent myocardial ischemia (SMI) and the factors associated with SMI were evaluated in patients infected with human immunodeficiency virus (HIV) who had been receiving highly active antiretroviral therapy (HAART) for ≥ 12 months and did not have known coronary artery disease or cardiac symptoms. Patients prospectively underwent exercise stress testing. The prevalence of SMI was 11% (11 of 99 patients). Patients who had SMI were significantly older than were patients who did not (mean \pm SD, 51 ± 8 years vs. 42 ± 9 years; $P = 0.001$) and were more likely to have trunk obesity (54% of patients vs. 17%; $P = .004$). A significant correlation was found between a positive exercise test result and obesity (correlation, .006), waist-to-hip ratio (.007), and glucose and cholesterol levels (.04; $P = .03$). In multivariate analysis, age, central fat accumulation, and cholesterol level were independent variables associated with the detection of SMI. Exercise testing might be recommended for patients with HIV who have central fat accumulation and hypercholesterolemia.

Human immunodeficiency virus-infected subjects have no altered myocardial perfusion ☆

Andres Catzin-Kuhlmann ^a, Arturo Orea-Tejeda ^b, Lilia Castillo-Martínez ^b, Eloisa Colín-Ramírez ^b,
Daniel Asz ^c, Víctor H. Aguirre ^c, Luis E. Herrera ^c, Victoria Valles ^d,
Carlos A. Aguilar-Salinas ^d, Juan Sierra ^c, Juan J. Calva ^{c,*}

International Journal of Cardiology 122 (2007) 90–92

We assessed myocardial perfusion (blinded interpretation of a single-photon emission computed tomography) and known risk factors for atherosclerosis in 105 randomly selected human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients in a clinic in Mexico City and in a community sample of 105 age and gender-matched infection-free subjects. An abnormal scan was obtained in 4.8% of the infected and in 7.6% of the non-infected subjects. Severity of scintigraphic abnormalities was similar in both groups. In these Mexican HIV-infected patients, despite a long time of infection and of exposure to combined antiretroviral therapy and to other classical risk factors for atherosclerosis, there was no evidence of increased risk for abnormal myocardial perfusion. Dissimilar magnitude in the hazard of coronary heart disease may occur among infected populations with different frequencies of traditional predisposing factors for cardiovascular illness.

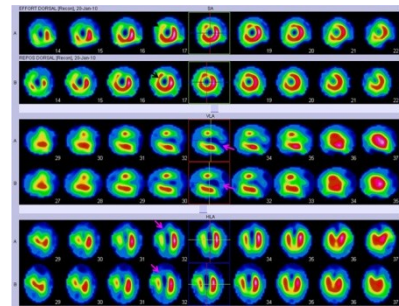


Should HIV-infected patients be screened for silent myocardial ischaemia using gated myocardial perfusion SPECT?

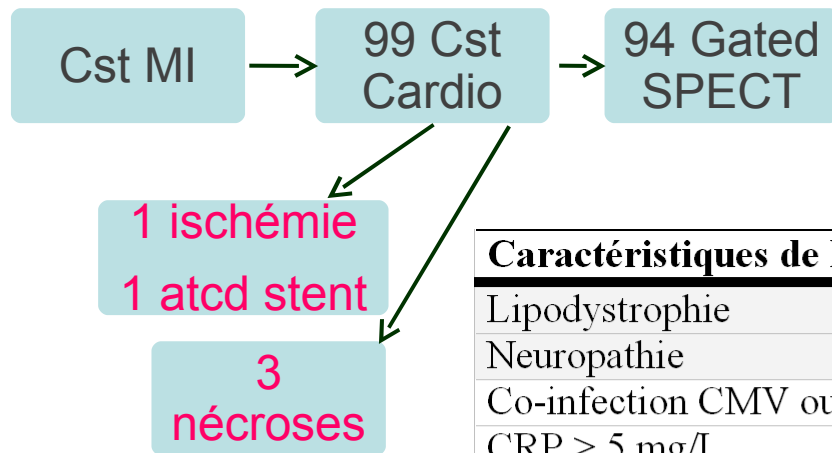
Denis Mariano-Goulart • Jean-Marc Jacquet • Nicolas Molinari •
Aurélie Bourdon • Meriem Benkiran • Mélanie Sainmont •
Luc Cornillet • Jean-Christophe Macia • Jacques Reynes •
Fayçal Ben Bouallègue

Eur J Nucl Med Mol Imaging (2013) 40:271–279

Conclusion In male HIV-infected patients older than 52 years and with at least two other CRFs, screening for SMI using myocardial SPECT was about four times more likely to be positive than in the general population. This may motivate physicians to advise these patients to undergo more systematic screening for SMI using this technique.



INCLUSIONS

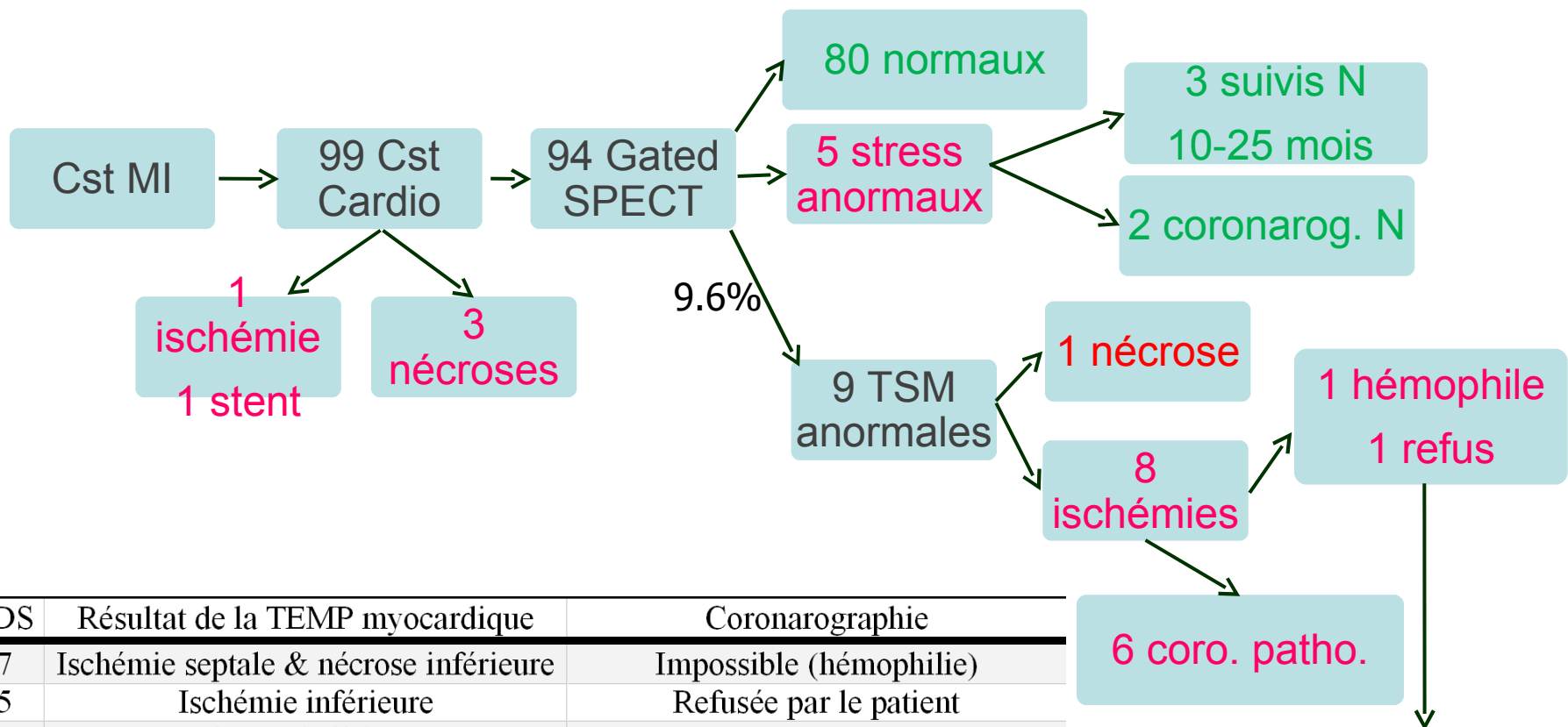


Caractéristiques de la population	
Age	55 ± 8 years
Sex ratio Homme/Femme	82/12 (87/13 %)
Index de masse corporelle	24 ± 4 kg/cm ²
Facteurs de risque cardiovasculaire	
Homme de plus de 50 ans ou femme de plus de 60 ans	68 patients (72 %)
Tabagisme	60 patients (64 %)
Hypertension (traitée ou TA ≥ 140/90 mm Hg)	37 patients (39 %)
Diabète de type 2	12 patients (13 %)
Dyslipidémie (traitée ou LDL > 1.3 g/L et HDL < 0.6 g/L)	72 patients (76 %)
Antécédents familiaux de coronaropathie précoce	23 patients (24 %)
Présence d'au moins 3 facteurs de risque cardiovasculaire	69 patients (73 %)

Caractéristiques de la population liées au VIH	
Lipodystrophie	52 patients (55 %)
Neuropathie	9 patients (10 %)
Co-infection CMV ou HCV	20 patients (21 %)
CRP > 5 mg/L	14 patients (15 %)
Durée de l'infection par le VIH	16 ± 7 ans
Durée du traitement anti-rétroviral	12 ± 6 ans
Taux de CD4	555 ± 261 /mm ³
Charge virale >20 copies/mL	18 patients (19 %)
Stade C de la Classification CDC	33 patients (35 %)
Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse	84 patients (89 %)
Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse	31 patients (33 %)
Inhibiteur de fusion	1 patient (1 %)
Inhibiteur d'intégrase	13 patients (14 %)
Inhibiteur de la protéase	63 patients (67 %)
Durée du traitement par inhibiteur de la protéase	7 ± 5 ans

Recrutement :
 Déc 2009 – Janvier 2012
 = 2 ans et 2 mois

INCLUSIONS



SSS	SDS	Résultat de la TEMP myocardique	Coronarographie
16	7	Ischémie septale & nécrose inférieure	Impossible (hémophilie)
6	5	Ischémie inférieure	Refusée par le patient
3	0	Nécrose inférieure	
4	3	Ischémie infero-latérale	50 % sur circonflexe (Cx)
7	3	Ischémie infero-latérale	50 % sur IVA
5	5	Ischémie antérieure	50 % sur 1° diagonale
24	23	Ischémie antéro-septale	100% sur IVA
10	5	Ischémie apicale et inférieure	100% sur IVA et CD, 80% sur Cx
3	3	Ischémie apicale	90% sur IVA et 1° marginale

Traitement
médical
21-28 mois
OK

RESULTATS

- **Monovarié**

- $p < 0.05$: $H > 50$ et **Nb. FRCV**
- $p \in]0.05;0.1]$: P, T, BMI, HTA
- $p \in]0.1;0.25]$: H, TA_s , TG, ATCD, **NNRTI, PI**

- **Multivarié:** $H/F > 50/60$ ($p < 0.01$), Nb. FRCV ($p = 0.07$)

-

- **Dépisté $\Rightarrow H > 52 + 2 \text{ FRCV}$** (N=47, Se=VPN=100%)

- **19 %** de dépistage.
- Dépistage négatif chez les 12 femmes.

Risk Stratification and Prognosis of Human Immunodeficiency Virus–Infected Patients With Known or Suspected Coronary Artery Disease Referred for Stress Echocardiography

Omar Wever Pinzon, MD; Jorge Silva Enciso, MD; Jorge Romero, MD; Harikrishna Makani, MD; Jose Fefer, MD; Vani Gandhi, MD; Sripal Bangalore, MD, MHA; Farooq A. Chaudhry, MD, FACC

Circ Cardiovasc Imaging. 2011;4:363-370.

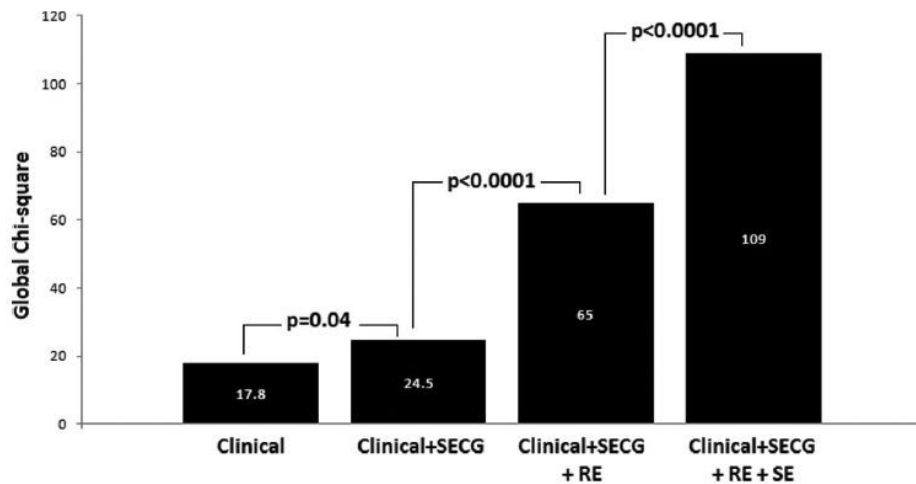
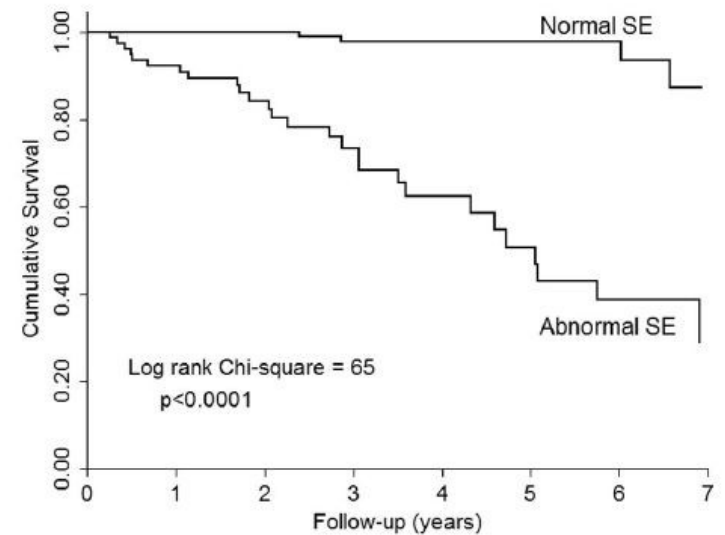


Figure 2. Incremental prognostic value of stress echocardiography over traditional variables. SE provided incremental prognostic value over clinical, stress electrocardiographic (SECG), and rest echocardiographic (RE) variables for future cardiac events.



Number at risk	0	1	2	3	4	5	6	7
Normal SE	232	214	140	82	64	37	24	9
Abnormal SE	79	66	43	29	19	13	7	3

EN PRATIQUE...

Risque Cardiovasculaire - Facteurs de risque

- Facteurs de risque classiques retrouvés chez les patients VIH avec la même fréquence que dans la population générale, sauf pour le tabagisme actif plus important chez les VIH
- Ne pas oublier le risque lié à la prise de cocaïne et la nécessité d'une aide au sevrage spécifique
- Paramètres spécifiques chez les patients infectés VIH
 - Infection par le VIH
 - Traitement par IP > 2ans
 - Obésité abdominale
 - Dyslipidémie (HypoHDL, hyperTG et \uparrow LDL petites et denses)
 - \uparrow cytokines pro-inflammatoires et protéines d'adhésion (TNF alpha, IL1, IL6, VCAM, ICAM, d-dimères...)

Facteurs de risque CV (Source AFSSAPS 2005)

- Age
 - Homme de 50 ans ou plus
 - Femme de 60 ans ou plus ou ménopausée
- Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce
 - IDM ou mort subite avant l'âge de 55 ans chez le père ou chez un parent du premier degré de sexe masculin
 - IDM ou mort subite avant l'âge de 65 ans chez la mère ou chez un parent du premier degré de sexe féminin.
- Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans
- HTA permanente traitée ou non
- Diabète sucré
- HDL-cholestérol <0,40 g/L (1 mM/L) quel que soit le sexe
- LDL-cholestérol >1,60 g/L

Facteur « protecteur »

- HDL-cholestérol \geq 0,60 g/L (1,5 mM/L) : Soustraire alors un risque au score de niveau de risque

Risque Cardiovasculaire

Comment mesurer le risque ?

- Recherche par interrogatoire
 - Facteurs classiques (A faire impérativement figurer dans le dossier médical du patient et réévaluation régulière en particulier pour les facteurs modifiables)
 - Facteurs spécifiques tels que l'utilisation de cocaïne ou autres drogues illicites
 - Altération de la fonction rénale
 -
- Examen clinique
 - Signes d'athérosclérose infraclinique (souffle vasculaire, présence d'un anévrisme de l'aorte abdominale...)
- Démarche de dépistage => Prévention active avec en priorité éducation au respect des règles hygiéno-diététiques puis prévention médicamenteuse
- Stratification du risque basée sur calcul du risque de Framingham à 10 ans d'avoir un IDM (dès que le patient a plus de deux facteurs de risque) en colligeant un à un les facteurs de risque dits classiques
- Tout patient infecté par le VIH est considéré comme à risque cardiovasculaire au moins intermédiaire (Alla)

- Définition des patients à haut risque cardio-vasculaire
 - Sujets ayant déjà présenté une maladie coronaire ou vasculaire avérée (accident vasculaire cérébral ou artériopathie des membres inférieurs > au stade 2)
 - Patients ayant un diabète de type 2 avec une atteinte rénale (protéinurie > 300 mg/24 heures ou clairance de la créatinine < 60 ml/mn), ou diabétiques avec au moins 2 autres facteurs de risque cardio-vasculaire incluant une microalbuminurie > 30 mg/24 heures)
 - Sujets ayant un score de risque de maladie coronaire à 10 ans > à 20 %

Prise en charge et prévention du risque cardiovasculaire

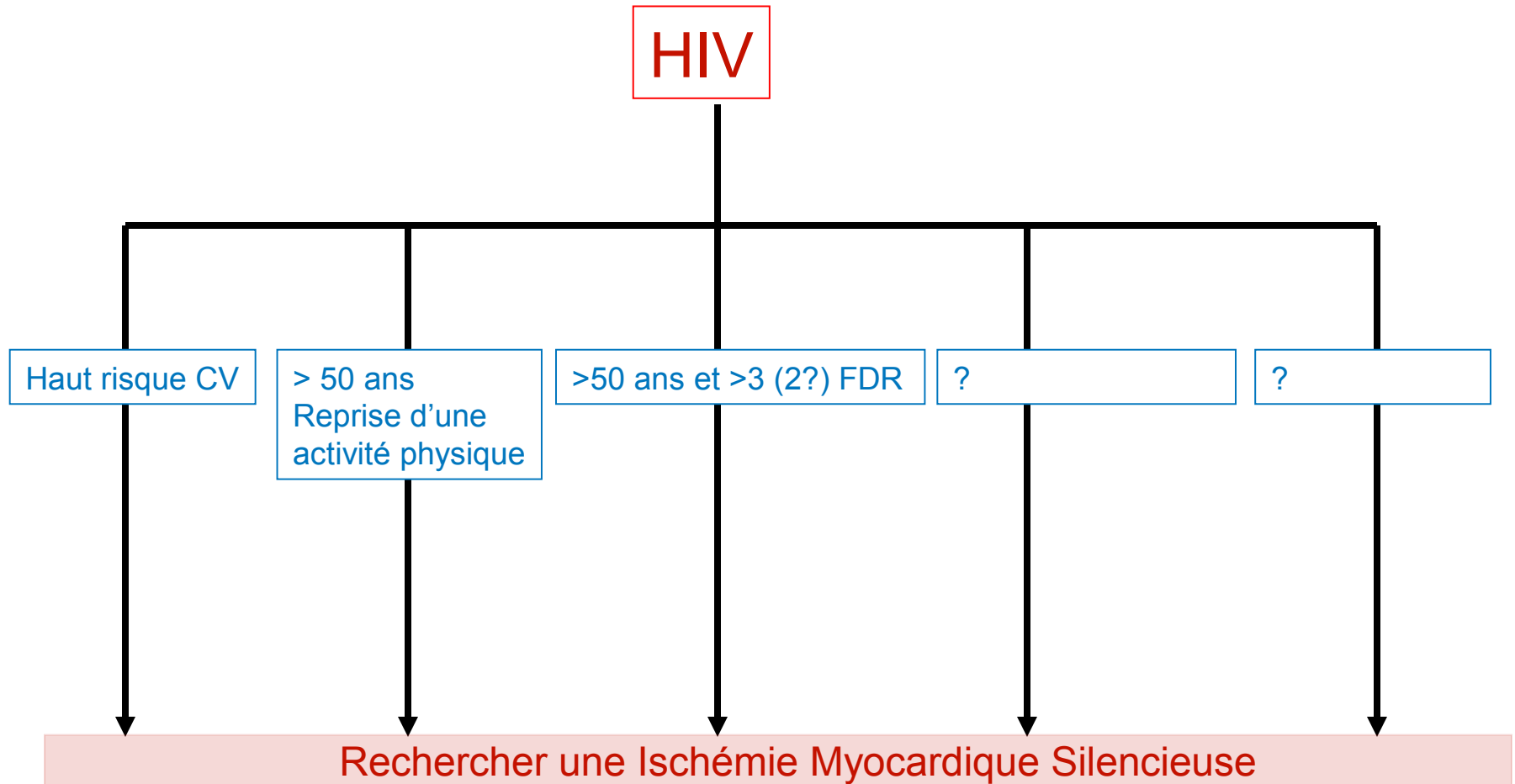
- Objectif principal : Identifier les patients à haut risque CV et leur proposer une prise en charge thérapeutique dont l'efficacité sur la réduction de la morbi-mortalité CV a été démontrée dans la population générale (aspirine, hypolipémiants, anti-HTA) (A1a)
 - Prise en charge du sevrage du tabagisme :
 - Requier un patient très motivé et le recours à une équipe spécialisée, élément de motivation (utilisation de substituts nicotiniques, anxiolytiques voire antidépresseurs, soutien psychologique...)
 - Education hygiéno-diététique :
 - Consultation spécialisée (Présence d'une diététicienne)
 - Exercice physique régulier et soutenu
 - Aspirine : A prescrire en fonction du risque CV calculé.
 - Faible posologie recommandée (75-325 mg/j) dans la population générale en prévention primaire chez les patients à haut risque de présenter un IDM ou un accident vasculaire
 - Prendre en charge une dyslipidémie selon les recommandations AFSSAPS en considérant l'infection à VIH comme un facteur de risque indépendant d'IDM
 - Modification du traitement ARV avec remplacement éventuellement d'un IP si le statut virologique du patient le permet

Tout patient infecté par le VIH doit avoir un LDLc < 1,9 g/L, puis en fonction des autres facteurs de risque, l'objectif de LDL-c diminue (tableau 2). Cet objectif de valeur de LDL-c doit être atteint préférentiellement par les interventions hygiéno-diététiques et la modification du traitement ARV.

Hypertension artérielle

- A traiter selon les recommandations pour la population générale prenant en compte les interactions médicamenteuses potentielles, en particulier avec inhibiteurs calciques.
- Objectif thérapeutique :
 - PA < 140/90 mmHg chez tous
 - PA < 130/80 mmHg chez le patient diabétique et/ou insuffisant rénal (Ala)
- Qui adresser à une consultation cardiologique ?
 - les patients présentant des symptômes cardiovasculaires
 - les patients avec une anomalie électrocardiographique
 - les patients à haut risque cardiovasculaire ;
 - les patients > 50 ans désirant reprendre une activité physique ;
 - les patients > 50 ans présentant plus de 3 facteurs même asymptomatiques avec un électrocardiogramme (ECG) normal, pour des compléments d'examen
- A quelle fréquence doit-on réaliser un bilan cardiovasculaire ou une consultation cardiologique ?
 - Tous les 6 mois : en prévention secondaire (ECG, consultation cardiologique).
 - Tous les ans : chez un hypertendu, un diabétique (ECG, consultation cardiologique).
 - Tous les 3 ans : en prévention primaire chez un sujet de plus de 50 ans présentant au moins 3 facteurs de risque au-delà du diabète (ECG, consultation cardiologique).
- Le traitement de la coronaropathie du VIH est identique à celle du patient non-VIH.

Chez quels sujets VIH+ dépister l'IMS ?



Problèmes:

- pondérations des différents FDR (traditionnels et spécifiques)
- pondération des traitements et des durées d'exposition aux traitements

IMS : stratégie de dépistage

application au sujet VIH+

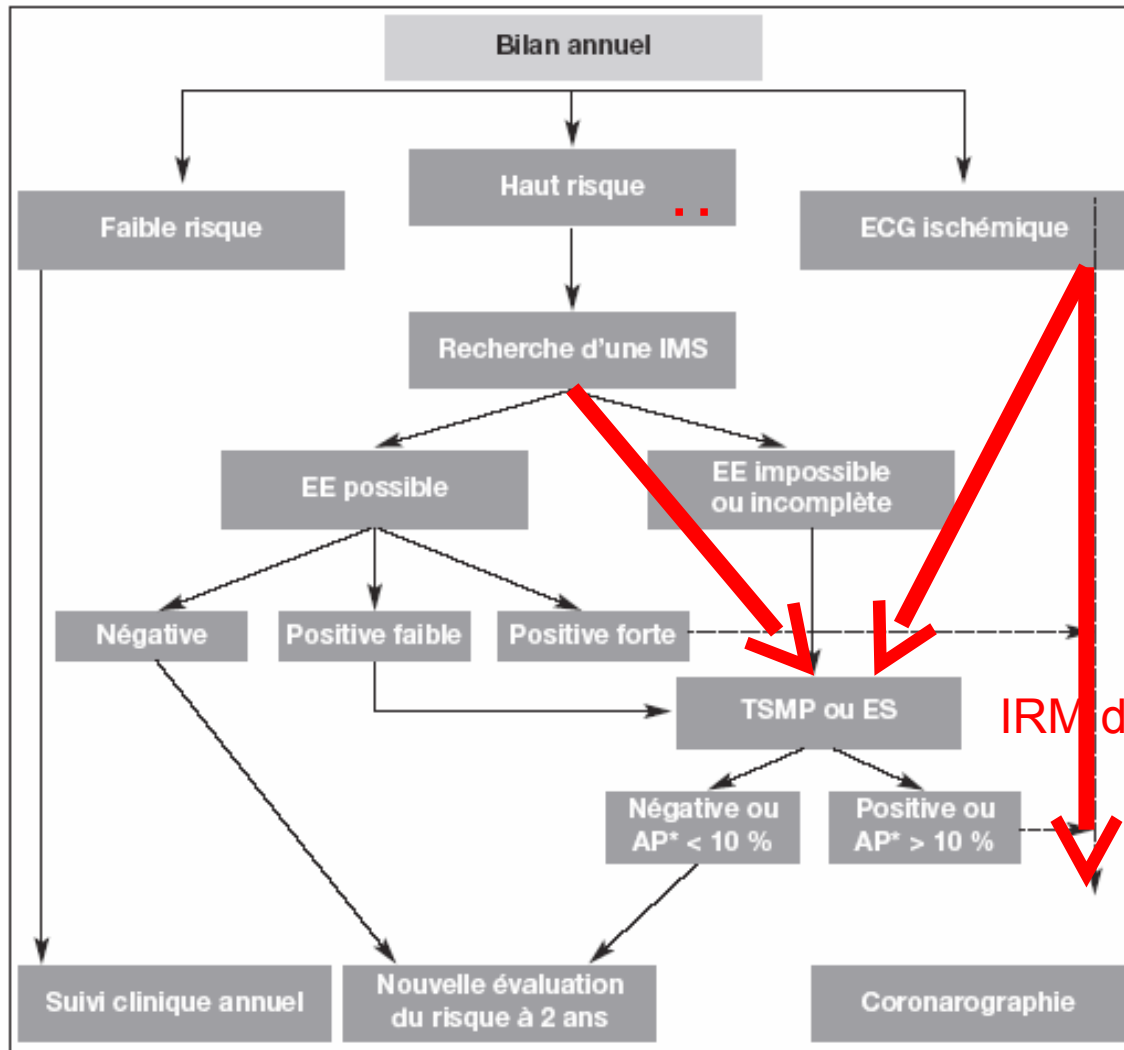


FIGURE - Bilan annuel : interrogatoire attentif, examen clinique CV complet, bilan biologique d'une anomalie lipidique et hémoglobine glyquée, recherche d'une protéinurie ou d'une micro-albuminurie, ECG de repos. AP* : anomalie de perfusion du VG.

Quels examens complémentaires programmer ?

- ECG de repos +/- échocardiogramme 1 fois par an
- Pression artérielle 3 à 4 fois par an
- Bilan cardiologique approfondi Tous les 2 ans
 - Pour dépister l'ischémie myocardique asymptomatique
 - Notamment chez le sujet à risque cardio-vasculaire élevé
- Écho-Doppler doppler artériel périphérique ? Mesure de l'IPS ?
- Place des outils de dépistage de l'athérosclérose infraclinique ?

CONCLUSIONS

- **Risque cardiovasculaire patient VIH+ est supérieur aux VIH- du même âge → enjeu de plus en plus important**
- **Augmentation incidence de la maladie coronaire liée au vieillissement, aux FDR CV, à l'infection et à ART**
- **Identifier les sujets à risque (à définir+++).**
Prise en charge MULTIDISCIPLINAIRE
- **La stratification du RCV doit faire maintenant partie de votre prise en charge. Développer collaboration avec cardio, endocrino, néphro au niveau local**
- **Apport des marqueurs bio, morpho et fn à évaluer**

HPS 2011

Est-ce que la CRP us modifie l'impact de la statine?

Etude HPS. 69 UK hop, 20 356 H et F entre 40-60a à Ht RCV
Divisés en 6 groupes en fn CRP us initiale. ITT analysis

	<1.25 mg/L (n=3397)	1.25-1.99 mg/L (n=2729)	2.00-2.99 mg/L (n=2943)	3.00-4.99 mg/L (n=3766)	5.00-7.99 mg/L (n=2562)	≥8.00 mg/L (n=3048)	Not measured (n=2091)
Log CRP (log mg/L)	-0.3 (0.5)	0.5 (0.1)	0.9 (0.1)	1.3 (0.1)	1.8 (0.1)	2.7 (0.5)	..
Age (years)	62.6 (9.0)	63.8 (8.5)	64.1 (8.3)	64.4 (8.1)	64.2 (8.0)	64.3 (8.1)	64.7 (8.6)
Men	80.8%	79.2%	78.1%	76.6%	71.9%	68.6%	68.5%
Previous disease*							
MI	42.4%	42.7%	44.1%	43.3%	42.7%	41.9%	29.0%
Other CHD without MI	23.4%	24.8%	24.6%	24.6%	23.0%	23.2%	21.8%
No CHD	34.2%	32.5%	31.3%	32.1%	34.3%	34.9%	49.2%
Cerebrovascular disease	14.2%	14.9%	15.2%	16.0%	16.2%	17.3%	18.9%
Peripheral vascular disease	22.9%	28.6%	30.4%	35.5%	39.0%	40.4%	34.8%
Diabetes	29.4%	27.3%	28.2%	27.8%	29.5%	28.8%	34.1%
Drugs used†							
Non-fasting blood lipids*							
LDL cholesterol (mmol/L)	3.22 (0.80)	3.32 (0.80)	3.36 (0.80)	3.43 (0.80)	3.46 (0.80)	3.39 (0.80)	3.38 (0.80)
HDL cholesterol (mmol/L)	1.16 (0.31)	1.09 (0.30)	1.06 (0.30)	1.03 (0.30)	1.01 (0.30)	1.00 (0.30)	1.05 (0.30)
Log triglycerides (log mmol/L)	0.39 (0.56)	0.53 (0.56)	0.60 (0.56)	0.64 (0.56)	0.66 (0.56)	0.59 (0.56)	0.58 (0.56)
Randomised to simvastatin	50.0%	50.1%	51.1%	49.2%	50.0%	49.7%	50.3%
Randomised to vitamins	49.7%	50.8%	50.7%	49.4%	50.4%	49.7%	49.6%

Critère combiné : Décès coronaire, IDM, AVC ou revx

Lancet 2011;377:469-76.

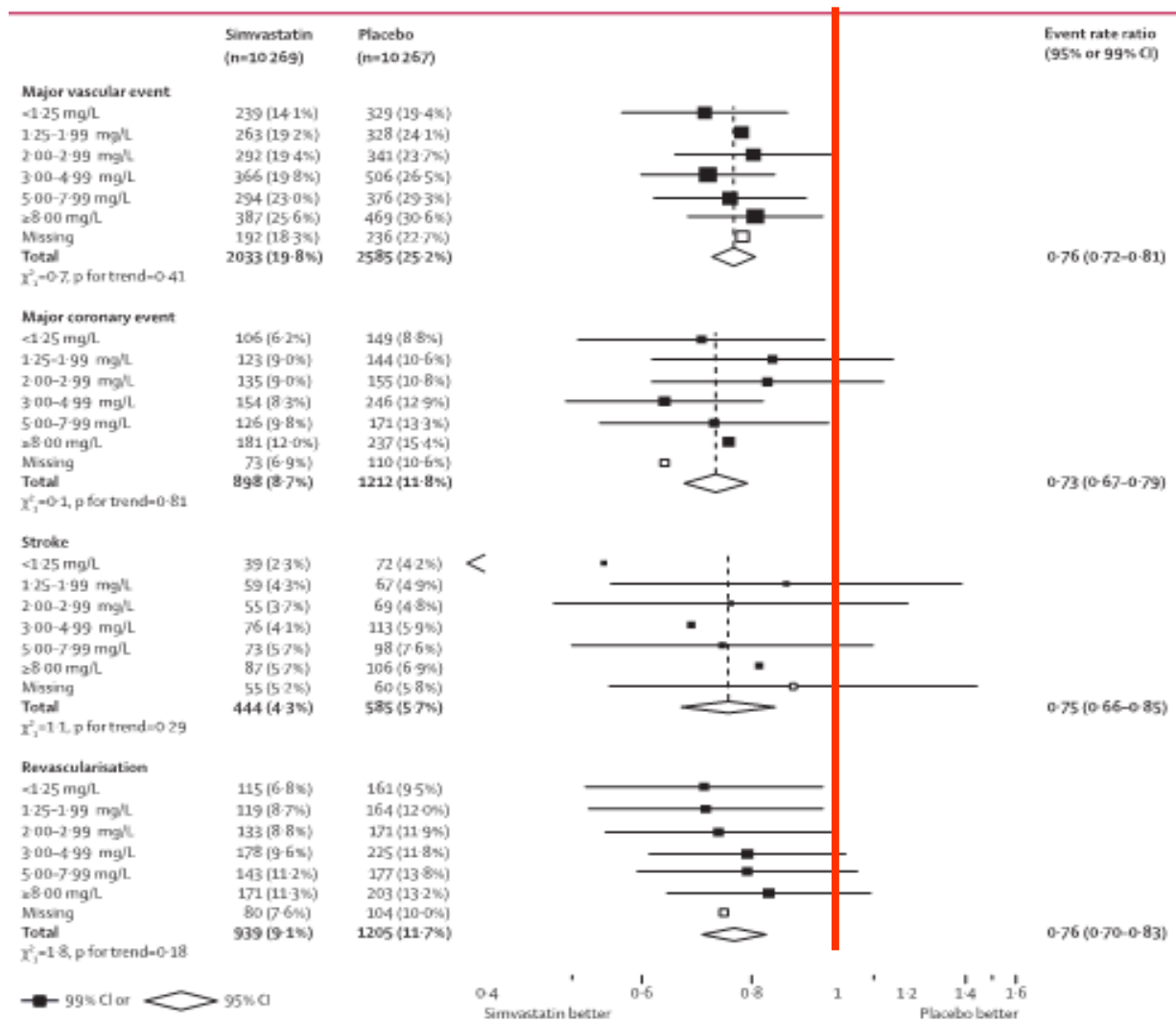
HPS 2011

Baisse LDL identique -25% qqe soit CRP

	n	Change in mean concentration from baseline to final follow-up				
		Placebo	Simvastatin	Absolute difference	Percentage difference	Difference in SDs*
Changes in LDL cholesterol (mmol/L)						
All patients	2727	-0.19 (0.02)	-1.04 (0.02)	-0.85 (0.03)	-25%	-1.1
Baseline CRP (mg/L)						
<1.25	539	-0.11 (0.05)	-0.98 (0.04)	-0.87 (0.07)	-26%	-1.1
1.25-1.99	429	-0.23 (0.06)	-1.00 (0.06)	-0.77 (0.08)	-23%	-1.0
2.00-2.99	460	-0.23 (0.06)	-1.11 (0.05)	-0.88 (0.08)	-26%	-1.1
3.00-4.99	547	-0.25 (0.06)	-1.12 (0.05)	-0.87 (0.07)	-26%	-1.1
5.00-7.99	377	-0.19 (0.07)	-0.97 (0.06)	-0.79 (0.09)	-24%	-1.0
≥8.00	375	-0.13 (0.08)	-1.05 (0.06)	-0.91 (0.10)	-27%	-1.1
Changes in log CRP (log mg/L)						
All patients	2727	-0.04 (0.03)	-0.36 (0.03)	-0.32 (0.04)	-27%	-0.3
Baseline LDL cholesterol (mmol/L)†						
<2.69	587	-0.08 (0.06)	-0.37 (0.07)	-0.30 (0.09)	-26%	-0.3
2.69-3.13	550	-0.05 (0.06)	-0.35 (0.07)	-0.30 (0.09)	-26%	-0.3
3.14-3.52	538	-0.09 (0.06)	-0.44 (0.06)	-0.35 (0.09)	-30%	-0.4
3.53-4.01	548	0.03 (0.06)	-0.41 (0.06)	-0.44 (0.09)	-36%	-0.4
≥4.02	504	-0.02 (0.07)	-0.22 (0.06)	-0.20 (0.09)	-18%	-0.2

HPS 2011

Diminution Evts CV identique qqe soit CRP initiale



HPS 2011

Diminution Décès coronaire identique qqe soit CRP initiale

	Simvastatin (n=10 269)	Placebo (n=10 267)
Vascular death		
<1.25 mg/L	80 (4.7%)	106 (6.2%)
1.25-1.99 mg/L	89 (6.5%)	96 (7.1%)
2.00-2.99 mg/L	110 (7.3%)	112 (7.8%)
3.00-4.99 mg/L	150 (8.1%)	197 (10.3%)
5.00-7.99 mg/L	105 (8.2%)	141 (11.0%)
≥8.00 mg/L	178 (11.8%)	193 (12.6%)
Missing	69 (6.6%)	92 (8.8%)
Total	781 (7.6%)	937 (9.1%)

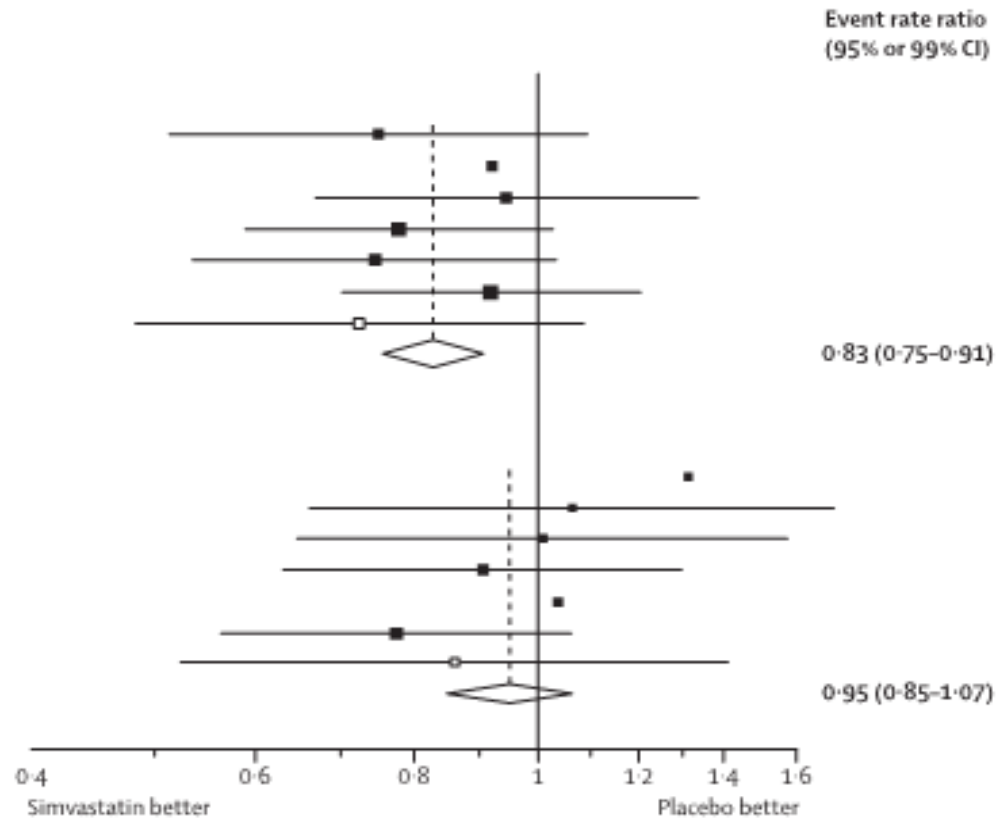
$\chi^2_1=0.2$, p for trend=0.65

Non-vascular death

<1.25 mg/L	72 (4.2%)	54 (3.2%)
1.25-1.99 mg/L	61 (4.5%)	57 (4.2%)
2.00-2.99 mg/L	69 (4.6%)	66 (4.6%)
3.00-4.99 mg/L	96 (5.2%)	108 (5.6%)
5.00-7.99 mg/L	82 (6.4%)	79 (6.2%)
≥8.00 mg/L	116 (7.7%)	149 (9.7%)
Missing	51 (4.9%)	57 (5.5%)
Total	547 (5.3%)	570 (5.6%)

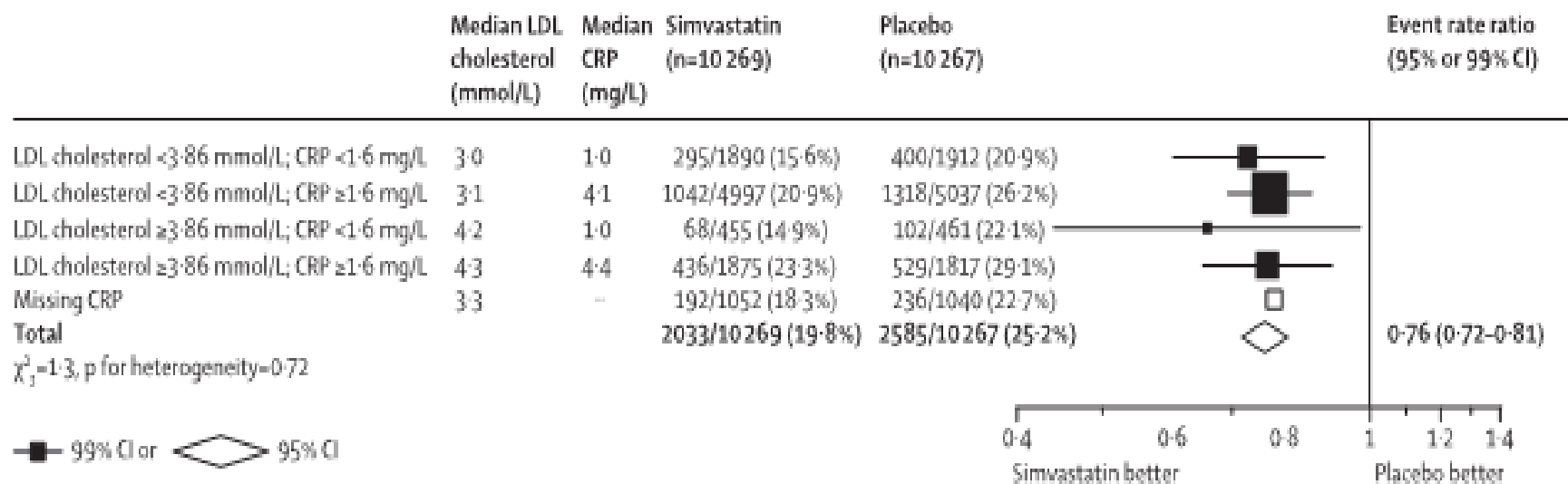
$\chi^2_1=5.7$, p for trend=0.0166

■ 99% CI or ◊ 95% CI



HPS 2011

Effet simvastatine sur le 1^{er} evt Vx en fn niveaux LDL et CRP



- **L'apport du BNP et CRP en plus des facteurs de risque classique augmente la prédiction de 0.7% (p= 0.04) pour prédire les evts CV**
- **L'apport du proADM et BNP en plus des facteurs de risque classique augmente la prédiction de 0.9% (p= 0.08) pour prédire les evts coronaires**
- **Seul 8% et 5% des supts ont été reclassé pour le risque d'evts CV et coronaire**
- **L'amélioration nette de la classification n'était pas significative**
- **Le meilleur bénéfice était noté dans le groupe à risque intermédiaire mais le plus souvent lié à une déclassification des sujets plutôt que vers le haut.**

CONCLUSIONS

- Chaque biomarqueurs pris seul présente un faible intérêt dans la prédiction du RCV au-delà des FDR traditionnels.
- L'approche multifacteur semble plus prometteuse en particulier chez le sujet âgé (> 70a) où le score de Framingham est moins performant. Reste à évaluer chez le sujet jeune (< 50ans)
- Le meilleur biomarqueur sera celui qui associé très bonne prédiction des evts CV et qui lors de sa modification par agent thérapeutique ou autre une réduction du risque est démontré.
- L'approche marqueurs biologiques + morphologique/fonctionnelle reste à évaluer.