

TECHNICAL REVIEW

REVUE CRITIQUE SUR LE TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL, ATHEROSCLEROSE INFRACLINIQUE ET MANIFESTE DANS L'INFECTION A VIH/SIDA DE L'ADULTE CONGOLAIS A KINSHASA

Murielle Longokolo Mashi¹, Marcel Mbula Mambimbi¹, Hippolyte Nani-Tuma Situakibanza¹, Roger Wumba Di-Mosi-N'koyi², Madone Mandina Ndona¹, Jean-Robert Makulo Risassi³, Nadine Mayasi Ngongo, Ben Bepouka¹, Odio Ossam¹, Jean Mukaya Tshibola⁴, Frédéric Tshibas Tshienda⁴, Eric Mukenge Kasongo⁵ (BIOCLIN), Mamy Ngole Nzita⁵, Lukiana Tuna⁵, Aimée Lulebo⁶, Donatien Mangala Sonzi¹, Dominique Mupepe Mayuku⁷, Christian Kisoka Lusunsi⁸, Longo-Mbenza Benjamin^{7,8,9}

¹Service des Maladies infectieuses, Cliniques Universitaires de Kinshasa, Kinshasa, RDC, Infectious Diseases, University of Kinshasa, Kinshasa, DRC; ²Service de parasitologie, Cliniques Universitaires de Kinshasa, Kinshasa, RDC; ³Service de Néphrologie, Cliniques Universitaires de Kinshasa, Kinshasa, RDC; ⁴Service de Radiologie, Cliniques Universitaires de Kinshasa, Kinshasa, RDC; ⁵Service de biologie clinique, Cliniques Universitaires de Kinshasa, Kinshasa, RDC; ⁶Ecole de santé publique, Université de Kinshasa, RDC; ⁷Service de Cardiologie, Cliniques Universitaires de Kinshasa, Kinshasa, RDC; ⁸Department of Public Health, Lomo University of Research, Democratic Republic of Congo; ⁹Walter Sisulu University, Department of Health, Mthatha, South Africa

Corresponding Author: LONGO-MBENZA Benjamin, E-mail: longombenza@gmail.com

Received: 02 July 2022, **Accepted:** 10 September 2022

RÉSUMÉ

Cet article est une revue de la littérature qui rassemblait des données pertinentes sur le traitement antirétroviral et l'athérosclérose infraclinique et manifeste au cours du VIH chez l'adulte congolais à Kinshasa. Il a consisté à une revue sur les généralités sur l'infection à VIH/SIDA, le traitement antirétroviral, les facteurs de risque cardiovasculaire spécifiques chez le sujet infecté par le VIH et les généralités sur l'athérosclérose infraclinique et manifeste. Notamment la physiopathologie, le dépistage et la prévention. Le cadre théorique contenait un modèle conceptuel et des hypothèses expliquant l'association entre l'infection à VIH, le traitement antirétroviral, le risque cardiometabolique et l'athérosclérose à travers des mécanismes intermédiaires et à partir des connaissances de la littérature. En effet, il est connu que le traitement antirétroviral à travers les troubles métaboliques et le dysfonctionnement endothélial subséquent, induire le remodelage cardiovasculaire responsable de l'athérosclérose et de l'hypertrophie ventriculaire gauche soit directement ou indirectement en interaction avec les facteurs de risque traditionnel et ceux spécifiques à l'infection VIH/SIDA. Après 2016, l'OMS a proposé le Dolutégravir (DTG) comme alternative thérapeutique de traitement de première ligne chez l'adulte. Cette alternative thérapeutique repose sur des preuves scientifiques autour des complications cardiometaboliques liées aux anciennes molécules (INNTI). Ces complications cardiometaboliques favorisent l'athérosclérose infra-clinique et l'athérosclérose clinique ou manifeste. Un dépistage et une prise en charge précoce de la maladie cardiovasculaire chez la personne vivant avec le VIH naïve de traitement antirétroviral ou sous traitement antirétroviral en particulier sous dolutégravir s'avèrent nécessaire pour combler ce gap.

Mots clés: Traitement Antiretroviral, Atherosclerose Infraclinique, Vih/Sida

Access this article online

Website: <https://www.satagroup.org>

DOI: 10.18644/jiresh-biotech.0000109

E-ISSN: 2413-7669 (Online)

INTRODUCTION

Contexte et justification de l'étude

Contexte

L'infection par le VIH/SIDA est une pandémie qui constitue un problème majeur de Santé Publique. Le Programme commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA (ONUSIDA), dans son rapport rendu en fin d'année 2018, estimait à 37,9 millions des personnes vivant avec le VIH [32,7 millions - 44,0 millions] et la grande majorité (soit 70%) vit en Afrique Subsaharienne (ASS) (1). L'introduction des traitements antirétroviraux hautement actifs (HAART) en avril 1996, a permis d'une part une réduction substantielle de la morbi-mortalité liée au VIH et d'autre part, a augmenté l'espérance de vie des patients infectés par le VIH (PVV) (2-6).

Par conséquent, d'ici 2030, une étude de modélisation suggère que 73 % des personnes infectées par le VIH seront âgées de ≥ 50 ans et que 78 % des personnes vivant avec une infection par le VIH auront une maladie cardiovasculaire (MCV) (7).

Après 2016, l'OMS a proposé le Dolutégravir (DTG) comme alternative thérapeutique de traitement de première ligne chez l'adulte (8,9). Cette alternative thérapeutique repose sur des preuves scientifiques autour des complications cardiométaboliques liées aux anciennes molécules (INNTI) (10-12). Ces complications cardiométaboliques favorisent l'athérosclérose infra-clinique (10-14) et l'athérosclérose clinique ou manifeste (10-13).

En effet, les antirétroviraux (ARV) prescrits avant 2017 ont contrôlé certaines infections opportunistes (I.O) liées au VIH lui-même et ont favorisé la longévité, la réduction significative de la morbi-mortalité, les maladies chroniques non transmissibles (altérations métaboliques avec les facteurs de risque cardiovasculaires classiques/traditionnels dont l'Hypertension artérielle, le diabète sucré, le Syndrome métabolique, la Dyslipidémie, la Lipodystrophie, l'Infarctus du myocarde vers l'athérosclérose), les cancers (10-15) et les facteurs de risque cardiovasculaires émergents dont la Maladie rénale Chronique (16), l'hémodialyse (16), l'épaississement de l'intima-media carotidien (17), l'index des pressions systoliques (13,18), la pression pulsée (15), l'insulinorésistance (15,19,20), l'inflammation (15,21), la dysfonction endothéliale (21) et le stress oxydatif (15,22).

Ce constat suggère qu'il faut également considérer les facteurs liés au patient VIH+ traités notamment l'âge, le sexe, le surpoids, une histoire familiale de MCV chez un parent de 1er degré ou métabolique (Diabète sucré, HTA, dyslipidémie), le stade clinique de la maladie, la durée du traitement antirétroviral, les effets délétères du TARV et l'hyperactivité viro-immunologique. L'athérosclérose étant la voie

pathogénique commune à toutes les MCV, certains auteurs s'accordent pour la détection précoce d'athérosclérose infra clinique comme un outil complémentaire, voire alternatif, au dépistage des facteurs de risque cardiovasculaire. Son intérêt est d'autant plus grand que la majorité des complications cardiovasculaires en prévention primaire frappe des individus avec peu ou pas de facteurs de risque (12,23).

Ainsi cette revue s'intéresse sur l'influence du traitement antirétroviral en général et particulièrement du dolutégravir dans la prédiction de l'athérosclérose clinique et manifeste chez les patients infectés par le VIH.

METHODES

Cette revue a adopté une stratégie critique pour réduire les biais de l'information publiée ou non publiée. C'est pourquoi les informations scientifiques valides factorielles (evidence based medicine) ont été utilisées les moteurs websites comme Pubmed (Medline), google scholar, sites OMS, CDC et ONUSIDA. L'information grise provenant des monographies /rapports techniques ou des livres spécifiques ont aussi été utilisés. Les mots clés : « VIH et athérosclérose » « dolutégravir et risque cardiovasculaire ».

La présente revue de la littérature était organisée selon les sections et sous sections de la littérature selon la thématique:

- Généralités sur l'infection VIH/SIDA: épidémiologie, diagnostic biologique du VIH et traitement antirétroviral;
- Facteurs de risque cardiovasculaire spécifique chez le sujet infecté par le VIH;
- Généralités sur l'athérosclérose chez les patients infectés par le VIH: physiopathologie, dépistage et prévention.

MODELE CONCEPTUEL

Un diagramme (Figure 1) a constitué un modèle conceptuel avec des flèches continues pour expliquer l'athérosclérose infraclinique et le risque cardiométabolique (variables dépendantes distales à l'extrême droite) à partir du côté gauche avec des variables proximales indépendantes à travers des mécanismes intermédiaires dans la présente étude.

En outre, les discontinues ont servi à expliquer le dit modèle conceptuel à partir des connaissances de la littérature.

Le processus dans une approche transversale (prévalence, déterminants en majorité et facteurs de risque parfois), comparative, évaluatives, prédictives et interventionnelles partait avec des flèches continues et des flèches discontinues à partir de la gauche du diagramme constituée des variables indépendantes, en passant par le centre du diagramme pour les mécanismes intermédiaires vers la droite du diagramme constituée des variables dépendantes.

(athérosclérose et risque cardiovasculaire) en constellation avec des conséquences cardio-métaboliques (comorbidités). Les variables indépendantes étaient les facteurs sociodémographiques/environnementaux le sexe, l'âge, le district de Kinshasa, la profession, le niveau d'instruction, la religion, niveau socioéconomique, l'état matrimonial), le statut non VIH, l'infection à VIH, le traitement antirétroviral, les facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels, les facteurs de risque cardiovasculaire émergent et les facteurs liés au VIH.

Les mécanismes intermédiaires comportaient la toxicité mitochondriale, la dysfonction endothéliale, le stress oxydatif, les troubles métaboliques et l'insulinorésistance. Ainsi, les mécanismes intermédiaires agissaient soit directement ou indirectement en interaction avec les facteurs de risque CV traditionnels et ceux spécifiques à l'infection à VIH/SIDA.

GENERALITES SUR L'INFECTION VIH

Epidémiologie de l'infection VIH

L'infection par le VIH/SIDA, pandémie, constitue un problème majeur de Santé Publique dans le monde (1) : sa charge est estimée entre 33,9 millions–43,8 millions des

Personnes vivant avec le VIH+ (PVVIH) selon le Programme commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA (ONUSIDA), dans son rapport rendu en fin d'année 2021 et la grande majorité (soit 70%) vit en Afrique Subsaaharienne (ASS) (1). L'introduction des traitements antirétroviraux hautement actifs (HAART) en avril 1996, a permis d'une part une réduction substantielle de la morbi-mortalité liée au VIH et d'autre part, a augmenté l'espérance de vie des patients infectés par le VIH (PVVIH) (2-6).

De ce fait, les infections opportunistes ont cédé la place aux complications chroniques telles que les cancers, les anomalies métaboliques (lipidoglycémiques) connues comme des facteurs de risque majeurs des maladies cardiovasculaires (MCV) et de la maladie rénale chronique (MRC) (2-6).

La RDC est parmi les 22 pays au monde qui portent le lourd fardeau des personnes infectées par le VIH, population à haut risque cardiovasculaire, soumis à des nouvelles molécules antirétrovirales.

En RDC la prévalence de l'infection à VIH est de 2,7 % chez les femmes enceintes et de 1,2 % dans la population générale (24). Les estimations du PNLS/RDC indiquent qu'environ 516.617 personnes sont infectées par le VIH (EPP spectrum 2017)

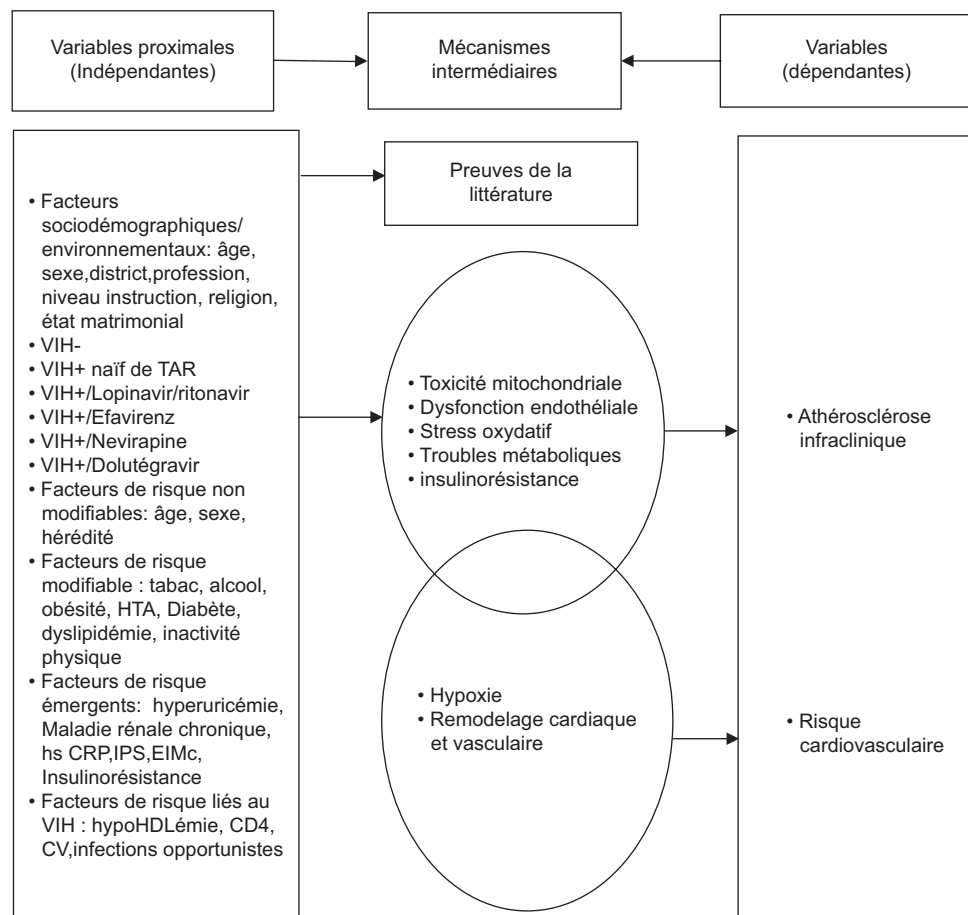


Figure 1: Le modèle conceptuel

parmi lesquelles 213.995, soit 41% étaient sous TARV au 31 décembre 2017(25). Si la prévalence de l'athérosclérose infra clinique(A.I.C) est connue dans certains pays à revenu faible ou intermédiaire chez les PVVIH incluant les IP, il n'existe pas des données actualisées en RDC. Les dernières datent d'il y a plus de 20 ans soit en 1998 où l'A.I.C a été dépistée lors de l'évaluation de la fonction diastolique ventriculaire chez les PVVIH à l'aide de l'écho doppler cardiaque (26).

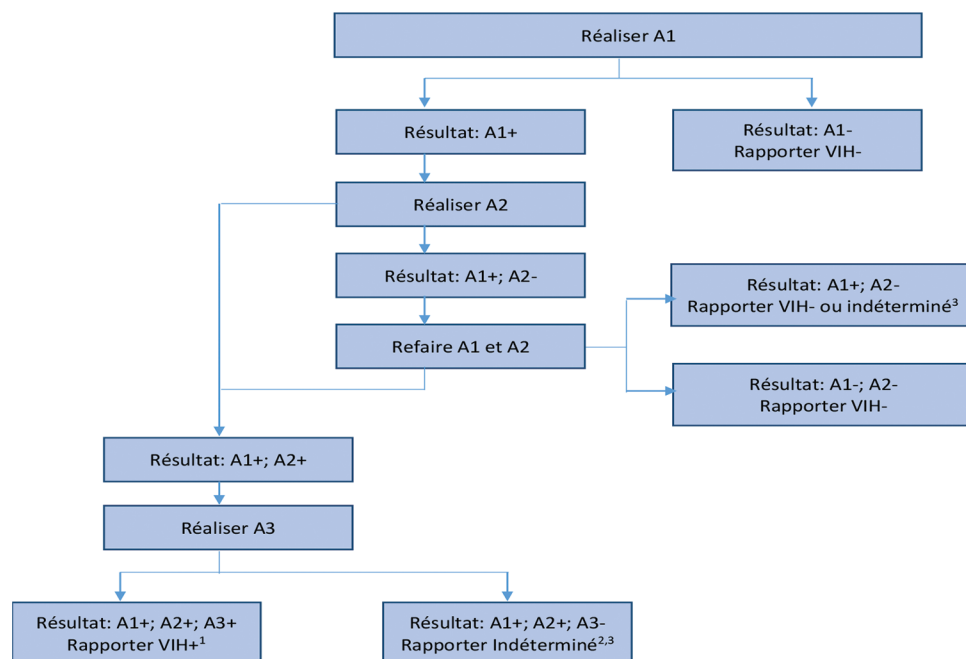
Il existe des données parcellaires de l'athérosclérose dans l'infection par le VIH/SIDA en République Démocratique du Congo dans le traitement antirétroviral(TARV). Il s'agissait des facteurs de risque cardiovasculaires classiques/traditionnels (27-30). En effet, ces quelques données disponibles proviennent des études réalisées en milieu hospitalier, lesquelles n'ont pas démontré une association significative entre les facteurs de risque cardiométaboliques et les TARV de première ligne chez les personnes vivant avec le VIH(PVVIH) (27-30). Il y a lieu de souligner que ces schémas thérapeutiques ne comprenaient pas les antiprotéases (IP), impliquées dans la genèse du syndrome métabolique, anomalies morphologiques et biologiques, le tout associé à l'apparition d'athérosclérose prématurée (31-33).

Diagnostic biologique de l'infection VIH

Le diagnostic biologique de l'infection par le VIH peut être réalisé par des méthodes directes (détection de l'antigène P24, des acides nucléiques viraux/PCR, culture virale) et par méthodes indirectes (tests de dépistage/ELISA/Tests rapides, tests de confirmation/Western-blot) (25).

En RDC, le diagnostic de l'infection par le VIH se fait suivant un algorithme, en série de trois tests rapides : le determine VIH1/2, le HIV1/2 Stat-pak et l'unigold. Le HIV1/2 Stat-pak remplace le Vikia qui n'est plus fabriqué. Cet algorithme est adapté au contexte de la prévalence faible (<5%) dans la population générale, soit 1.2%(voir algorithme N°1) (25). Pour les groupes spécifiques à prévalence élevée >5% (tuberculeux, travailleurs de sexe, Homme ayant des rapports sexuels avec les Hommes, usagers de drogues par voie intraveineuse), il fait recours à deux tests réalisés en série (voir algorithme N°2) (25).

ALGORITHMES N°1



Note :

Les tests A1, A2, A3 représentent les tests en vigueur dans l'algorithme (Determine HIV1/2e, Vikia HIV1/2 et Unigold HIV)

1= pour les individus nouvellement diagnostiqués, un résultat positif doit être confirmé selon le même algorithme sur un second échantillon pour exclure une erreur de laboratoire

2= le retesting doit être réalisé sur un nouvel échantillon prélevé 14 jours après pour exclure une éventuelle séroconversion

3= si A1 est un test duo (qui détecte les Ag et les AC), et A2 et A3 un test qui ne détecte que les Ac, le retesting doit être fait avec un échantillon prélevé 14 jours après.

Figure 2: Algorithme pour les tests de diagnostic du VIH pour les populations à faible prévalence

sur les soins différenciés y compris le guichet unique, le dépistage ciblé, l'usage de l'auto test, la prophylaxie pré-expositio-nnelle, le three frees, le retesting (9,25).

Depuis 2019, la RDC a opté pour l'utilisation du DTG en première ligne. Trois lignes thérapeutiques ont été retenues dans la prise en charge des patients par le TARV(25):

- Les régimes de première ligne chez l'adulte et l'adolescent comprennent :
 - 2 Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) plus un inhibiteur de l'intégrase
 - 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) plus un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI)
 - 1 inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse (INTI), un INTI et un INNTI

Le traitement alternatif ne doit pas être utilisé d'emblée en première intention. Le prestataire ne peut y recourir que s'il y a contre-indications de l'utilisation du Dolutégravir (DTG).

En ce qui concerne les cas spécifiques (toxicité ou hypersensibilité à l'une des molécules reprises ci-dessus), le prestataire devra recourir aux schémas suivants :

- Le traitement antirétroviral de deuxième :
Le choix du TARV de deuxième ligne est fonction du régime thérapeutique de première ligne qui est en échec thérapeutique :
 - Echec thérapeutique sous TDF/AZT+3TC+DTG
Alternatif : AZT/TDF+3TC+LPV/r
 - Echec thérapeutique sous TDF/AZT+3TC+EFV
Alternatif : AZT/TDF+3TC+ATV/r
- S'il y a échec confirmé de la deuxième ligne chez un patient qui a une bonne observance, il est impératif de faire le génotypage. L'initiation du TARV de troisième ligne se fait au niveau des hôpitaux tertiaires.

FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE SPÉCIFIQUE CHEZ LE SUJET INFECTÉ PAR LE VIH

Tout d'abord, ce sont les facteurs de risque « classiques » qui prédominent dans la population infectée par le VIH, avec en particulier un tabagisme plus important et une dyslipidémie très fréquente(38). Dans l'étude prospective DAD (39), 56% des patients étaient des fumeurs actifs ou sevrés, 2,8% diabétiques, 7,2% hypertendus et 46% présentaient une dyslipidémie. D'autres facteurs de risque ont été identifiés.

Ainsi, la présence d'une dysfonction endothéliale directement liée au traitement antirétroviral, le rôle de l'infection

elle-même et de l'inflammation chronique et les troubles de l'hémostase favorisent, en synergie avec les autres facteurs de risque, la survenue d'événements cardiovasculaires dans cette population (38-40).

L'athérosclérose chez les personnes infectées par le VIH peut se développer par l'effet propre de l'infection à VIH, des causes traditionnelles et des autres facteurs de risque (41-44).

Rôle de l'infection VIH

Plusieurs études utilisant un marqueur de risque intermédiaire comme l'épaisseur intima-media montrent que le VIH lui aussi est un facteur de risque d'athérosclérose et mettent en évidence le rôle possible de la réplication virale et d'un rapport CD4/CD8 bas comme des facteurs favorisant l'athérosclérose (40,45-48). Il est démontré par la mesure de l'épaisseur intima-média de l'artère carotide et la mesure échographique de la dilatation médiée par le flux (DMF) au niveau de l'artère brachiale que l'infection à VIH peut être responsable d'altérations vasculaires précoces et d'athérosclérose prématurée (34,45,49-50). L'amélioration du DMF, quatre et vingt-quatre semaines après l'initiation de différentes ARV (chez des patients naïfs de traitement), confirme le rôle pathogène du VIH sur la fonction endothéliale (45, 49,51). D'autres d'études insistent sur le rôle de l'activation immunitaire persistante comme un facteur de risque de développer l'athérosclérose et un infarctus du myocarde (50,52). Les données récentes suggèrent que non traitée, l'infection à VIH amplifie les mécanismes pro-athérogènes telles que l'activation immunitaire, l'inflammation, la coagulation et la modification des particules de lipoprotéines (45,49). Certaines études montrent une association entre la réplication virale du VIH et les marqueurs solubles de l'activation endothéliale, plaquettaire et de l'inflammation (46,53). L'augmentation de l'âge vasculaire, mesurée par la quantité de calcium dans les artères coronaires, a été démontrée chez les patients d'âge moyen (moyenne d'âge 48 ans) avec l'infection par le VIH stable sous traitement ARV(38). Dans cette étude, l'âge vasculaire accru a été jugé fréquent chez les patients infectés par le VIH et semblait être associée à une augmentation de la numération des CD4 (38). Avant l'avènement des ARV, les anomalies du métabolisme lipidique ont été décrites dans plusieurs études (46,54-55). Les hypertriglycéridémies (46,54-56) et une baisse du cholestérol total (46,54-56). Chez les patients au stade avancé de l'infection à VIH (stade SIDA), certaines études ont observé de faible taux de cholestérol HDL et de cholestérol LDL, une baisse du taux des triglycérides, et une prédominance de petites particules de LDL par rapport aux témoins (57-58).

Rôle des antirétroviraux

Les mécanismes pro-athérogènes associés à l'infection à VIH peuvent être atténués, mais pas complètement par la suppression virologique (59-60). Toutefois, l'utilisation des

antirétroviraux est associée à des effets métaboliques qui peuvent augmenter le risque cardiovasculaire(61). Les ARV mis en cause sont :

Les Inhibiteurs de protéase

Les inhibiteurs de la protéase sont principalement impliqués dans le risque cardiovasculaire, par leur capacité à induire une dyslipidémie et une résistance à l'insuline (60,62). L'athérosclérose peut être associée à des effets secondaires métaboliques qui ont été observés avec l'utilisation des inhibiteurs de la protéase (IP), y compris la résistance à l'insuline, le diabète sucré, l'hypertension, les anomalies du métabolisme lipidique et la redistribution des graisses (41,42). Cependant, certaines études n'ont montré aucun effet des IP sur les maladies coronariennes chez les personnes vivant avec le VIH (43,44). Dans une cohorte américaine de 5672 patients VIH suivie pendant 9 ans, la fréquence d'infarctus du myocarde a augmenté après l'introduction d'IP (63). Le risque relatif ajusté après ajustement sur les autres facteurs (le tabagisme, le sexe, l'âge, le diabète, l'hyperlipidémie et l'hypertension) était de 6,5 (IC95% 0,9 à 47,8). Cette association entre l'exposition à l'IP et le risque élevé d'infarctus du myocarde a été observée en France dans une analyse de données d'hommes infectés par le VIH (risque relatif 2,56; IC95% 1,03 à 6,34) (64). L'exposition cumulée aux IP, notamment indinavir, lopinavir, fos-amprenavir, a été associée au risque d'infarctus du myocarde (65,66). Dans ces études, il n'y avait en revanche pas d'association significative avec l'exposition au saquinavir. En outre, cet effet n'est pas différent selon que l'inhibiteur est utilisé avec ou sans ritonavir. Dans l'étude française, l'augmentation du risque d'infarctus du myocarde est de 1,15 (IC95 % : 1,06-1,26) par année d'exposition. Dans la cohorte DAD, aucun lien entre l'atazanavir et le risque d'infarctus du myocarde n'a été pas observé (63). L'atazanavir et le darunavir sont les IP qui entraînent le moins de troubles lipidiques (68, 69)

Les Inhibiteurs Nucléosidiques de la Réverse Transcriptase

Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse jouent un rôle dans la survenue des coronaropathies en raison de leur rôle potentiel dans le développement de la résistance à l'insuline (68). Plusieurs études ont montré une association entre un risque accru d'événements cardiovasculaires et l'usage de l'abacavir et la didanosine (65,70). Une association entre l'exposition cumulée aux analogues de la thymidine (D4T, AZT) et un infarctus du myocarde a également été mise en évidence (65,66). Globalement, on peut retenir que la tendance à la dyslipidémie ou aux anomalies métaboliques est différente selon la classe de traitement (INRT, INNRT, IP), mais également au sein d'une même classe thérapeutique (71). L'étude de Brouwer et al. observait un risque deux fois plus accru d'infarctus du myocarde chez les patients sous une combinaison

comportant de l'abacavir que celle n'en comportant pas (72,73). Hsue et al suggèrent que ce sont des phénomènes d'altération endothéliale qui sont à l'origine d'un risque augmenté d'infarctus chez les patients sous Abacavir (74). Des méta-analyses n'ont pas retrouvé cette association entre l'abacavir et le risque d'infarctus du myocarde ou autre événement cardiovasculaire majeur (75,76).

Les Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Réverse Transcriptase et autres ARV

La troisième classe thérapeutique utilisée chez ces patients est celle des analogues non nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse ou INNTI, efavirenz et névirapine. In vitro, l'efavirenz inhibe la différenciation adipocytaire en inhibant SREBP-1, mais la névirapine n'a pas cette action (77). Mais aucun effet de l'exposition aux INNTI n'a été, à ce jour, mis en évidence sur le risque d'infarctus du myocarde (65,66). L'étude DAD, a noté une association significative entre la durée d'exposition aux ARV et le risque d'infarctus du myocarde avec un risque relatif ajusté par année d'exposition aux ARV de 1,26; IC95% 1,12 à 1,41; $P < 0,001$) (39). Bozzette et al, dans une analyse rétrospective, n'ont pas trouvé d'association significative entre les différentes classes d'ARV et le risque de maladies cardiovasculaires ou cérébrales (78). L'étravirine et la rilpivirine ont un profil lipidique neutre. Les données de tolérance des inhibiteurs de l'intégrase ou du CCR5 montrent que ces molécules n'ont pas ou peu d'effets sur les lipides (79, 80).

Il n'existe pas de données à moyen-long terme évaluant l'impact des anti-intégrases et du maraviroc sur le risque CV, mais l'impact faible ou absent de ces molécules sur les paramètres métaboliques pourrait être favorable en termes de risque CV. Les effets propres de l'infection à VIH, mis en évidence par les résultats de l'essai SMART (81). Plusieurs études utilisant un marqueur de risque intermédiaire comme l'épaisseur intima-media (IMT) montrent que le VIH lui-même est un facteur de risque d'athérosclérose et mettent en évidence le rôle possible de la réplication virale et d'un rapport CD4/CD8 bas comme des facteurs favorisant l'athérosclérose (47,82). De plus en plus d'études insistent sur le rôle de l'activation immune persistante comme facteur de risque accru de développer de l'athérosclérose et un IDM (50, 52,83).

GENERALITES SUR L'ATHEROSCLEROSE CHEZ LES PVVH+

Physiopathologie de l'athérosclérose

Plusieurs hypothèses physiopathologiques ont été soulevées en ce qui concerne l'accélération de l'athérosclérose chez les patients infectés par le VIH sous traitement antirétroviral (Figure 4). Il existe chez le patient infecté par le VIH et traité par antirétroviraux, une accélération de l'athérosclérose (augmentation et accélération de l'épaisseur intima-media carotidienne) par rapport à des témoins non-VIH ou VIH



Figure 4: Facteurs favorisant le développement d'une athérosclérose chez les patients infectés par le VIH. Les facteurs notés en italique sont ceux induits ou aggravés par la plupart des HAART

non-traités (83,84) qui est polyfactorielle associant des facteurs classiques à des facteurs inflammatoires et immunologiques encore mal définis. Plusieurs facteurs classiques peuvent augmenter ce risque : la présence d'une dyslipidémie a été rapportée chez plus de 50 % des patients infectés par le VIH et traités par antirétroviraux, un diabète (5 à 10 %), le syndrome de lipodystrophie (50% des cas, anomalie de répartition des graisses) pouvant associer une lipo-atrophie des extrémités (membres supérieurs et membres inférieurs, visage) et une hypertrophie abdominale. La dyslipidémie associe le plus souvent une hypo-HDLémie, une augmentation des triglycérides et une augmentation des particules faibles et denses de LDL cholestérol avec une efficacité moindre des statines chez ces patients. L'inflammation et l'infection chronique par le VIH avec une augmentation de production des cytokines inflammatoires (TNF-alpha, Interleukine-1, Interleukine-6), la dysfonction endothéliale secondaire à la dyslipidémie et au traitement, à l'insulino-résistance, l'augmentation du stress oxydatif, la présence de 10 molécules d'adhésion cellulaire, un état prothrombotique lié à l'infection par le VIH et/ou au traitement antirétroviral favorisent les syndromes coronaires aigus (21,31, 46, 47, 53,85).

Deux séries (86,87) ont comparé des patients infectés par le VIH ayant présenté un syndrome coronarien aigu (SCA) à des sujets infectés ne présentant pas de maladie coronaire. On note que l'anomalie la plus fréquente dans le groupe de patients infectés par le VIH ayant présenté un syndrome coronaire aigu est la présence d'une dyslipidémie

associant une hypo-HDLémie, une hypertriglycéridémie, une hyper-LDLémie comparés aux patients infectés par le VIH sans maladie coronaire. Certains ont évoqué le statut immunologique comme facteur de risque de syndrome coronaire aigu, avec une augmentation du risque cardiovasculaire en cas d'immunodépression. Ceci souligne l'importance de l'inflammation et de l'immunité dans la genèse de l'athéromatose.

Il semble qu'il existe une toxicité vasculaire directe du virus sur la paroi artérielle. Il semblerait que la glycoprotéine Gp 120 de l'enveloppe du VIH active les cellules musculaires lisses artérielles et augmente l'expression du facteur tissulaire, accélérant alors la thrombose et la rupture de plaque (45, 46, 53,85).

Les études autopsiques, réalisées avant l'ère du traitement antirétroviral, montraient que les jeunes patients infectés par le VIH (décédés d'une autre cause qu'une cause cardiovasculaire) avaient tous des lésions coronaires associant une athérosclérose banale et une artérite inflammatoire ressemblant à l'histologie coronaire des patients transplantés cardiaques (12,88).

Dépistage de l'athérosclérose

Le dépistage de l'athérosclérose peut être analysé en tenant compte de l'évolution du continuum cardiovasculaire avec une phase asymptomatique ou infraclinique et une phase symptomatique ou clinique.

Phase asymptomatique

Il existe plusieurs outils de dépistage précoce de l'athérosclérose infraclinique.

Epaisseur Intima Média(EIM)

Le dépistage de l'athérosclérose au stade infra-clinique se fait, à l'aide de l'échographie 2D à haute résolution, par la mesure de l'épaisseur Intima Média carotidien (EIMc) et la recherche de plaques d'athérome. Une EIMc $\geq 0,9$ mm pour la carotide primitive peut être considérée comme un seuil (86,89).

La mesure de l'index de pression systolique(IPS)

La mesure de l'index de pression systolique s'avère donc particulièrement utile dans le dépistage précoce de la maladie chez les sujets asymptomatiques mais présentant un ou plusieurs facteurs de risque. En effet, le risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaires est accru chez les patients ayant un IPS abaissé alors même que le risque propre de l'artériopathie est faible (90).

Augmentation du calcium intra-coronaire quantifiée par l'IRM de haute résolution

L'augmentation du calcium intra-coronaire quantifiée par l'IRM de haute résolution a également été validée comme prédicteurs des maladies cardio-vasculaires mais la rareté de l'appareillage et le coût de la procédure sont un obstacle à son usage (91,92).

Une dysfonction endothéliale

Elle est prédictive du pronostic dans diverses pathologies cardio-vasculaires mais les méthodes d'évaluation de la réponse endothéliale à divers stimuli sont invasives, laborieuses et longues (93).

Mesure de la rigidité aortique par la mesure de la vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale

L'existence de valeurs de référence sur de grandes populations permet de classer les patients en valeur normale (< 10 m/s), modérément élevée (10 à 12,3 m/s) et élevée ($\geq 12,4$ m/s) (94).

Phase symptomatique ou clinique

Les explorations para cliniques dépendront des manifestations cliniques de la maladie athéroscléreuse. On peut citer :

- L'échographie doppler des troncs artériels supra-aortiques, des artères rénales, des artères des membres inférieurs ainsi que des artères mésentériques.
- Le CT-Scan et l'IRM cérébrale
- L'ECG et l'échographie cardiaque
- L'estimation de la clairance de la créatinine et du débit de filtration glomérulaire (95).

Les études de mesure de l'épaisseur intima-média au cours de l'infection par le VIH

Dans toutes les études actuellement publiées, qu'elles soient rétrospectives ou longitudinales prospectives, la prévalence, le type et la sévérité des lésions artérielles périphériques ne sont pas décrits de manière détaillée et exhaustive (13,17, 18,90). La technique la mieux adaptée et la plus anciennement utilisée et validée dans la population générale est la mesure de l'épaisseur intima média (EIM), réalisée grâce à un examen échographique (couplé au Doppler), carotidien ou fémoral. Classiquement considérée comme un marqueur de substitution de la maladie athéromateuse, cette technique a été utilisée chez les patients infectés par le VIH afin d'évaluer la sévérité de l'athérosclérose et sa vitesse de progression.

La mesure de l'épaisseur intima-média (EIM) est un marqueur de substitution fiable et documenté de l'athérosclérose infraclinique (surrogate marker des Anglo-Saxons). Plusieurs études se sont intéressées à la mesure de l'EIM chez les patients VIH+.

La première publiée fut celle de P. Maggi et al. en 2000(96). Dans ce travail, les auteurs ont étudié les lésions carotidiennes

(artères carotides communes, bifurcation carotidiennes et artères carotides internes) définies comme des plaques de la paroi vasculaire dont l'EIM était supérieure à 1 mm ou une sténose artérielle plus prononcée, chez 102 patients VIH+, dont 55 traités par IP et 47 sans IP, comparés à 104 sujets non VIH. Les patients VIH traités par IP avaient plus souvent des lésions carotidiennes (53 % avaient un épaississement, 29 % une plaque et 27 % une sténose) que les patients sans IP (14,9 %) (OR = 12,5 ; IC 95 % : 4,4-42,5). La prévalence chez les témoins était de 6,7 %. L'EIM médiane était très importante dans cette étude, de l'ordre de 1,2 mm (1,01-3,00). Ces résultats et la description des techniques dans ce travail font craindre que les techniques de mesure de l'EIM n'aient pas intégré des logiciels de mesure ad hoc de l'EIM. Le pourcentage médian de sténose était de 41,9% (1570), avec un lien statistiquement significatif en relation avec l'utilisation des IP ($p=0,011$) (18).

Dans l'étude suisse de M. Depairon et al. (97) les résultats sont différents et ne montrent pas d'effet des traitements ARV incluant un IP sur l'EIM, aussi bien dans les analyses brutes (OR = 1,3 ; $p=0,38$) que dans les analyses ajustées (OR = 1,1 ; $p=0,85$). Parmi 168 patients VIH+, 136 étaient traités par un IP, 39 % avaient au moins une plaque carotidienne et 43 % au moins une plaque fémorale. Les plaques étaient définies, dans cette étude, comme une EIM supérieure à 1,2mm. Les détails de l'outil de mesure ne sont également pas bien précisés dans cet article. L'analyse multivariée a mis en évidence quatre facteurs associés à la présence de ces plaques: le sexe masculin, l'âge plus avancé, une élévation du LDL-cholestérol et la consommation de tabac (97). Dans l'étude SUPRA de P.Mercié et al. (87) publiée en 2002, 423 patients issus de la Cohorte Aquitaine ont été étudiés. L'analyse de l'EIM a été réalisée avec un logiciel d'analyse semi quantitative (IôDP5.0, France) permettant une mesure de l'EIM inférieure à un millimètre. L'analyse de la carotide commune a permis un recueil exhaustif des données échographiques. L'EIM moyenne chez les 423 patients VIH+ était mesurée à 0,56 mm et comparée à celle de 110 témoins issus du personnel hospitalo-universitaire, appariés sur l'âge et le sexe, qui était mesurée à 0,53 mm ($p=0,01$). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative selon le statut lipodystrophique ou non. En analyse multivariée, ajustée, chez les patients VIH+, la mesure de l'EIM de l'artère carotide commune était plus élevée chez les patients traités par une combinaison d'antirétroviraux comprenant un inhibiteur non nucléosidique ou un IP que chez ceux traités par moins de trois molécules ($p=0,02$). Néanmoins, après ajustement sur les facteurs de risque cardiovasculaire classiques, seuls l'âge, le tabagisme et l'indice de masse corporelle étaient associés de façon indépendante à l'EIM. Les combinaisons ARV dites hautement actives n'étaient plus significativement associées à l'EIM ($p=0,49$) (87). Ces deux dernières études étaient en faveur d'un effet particulièrement net et important des facteurs de risque

classiques tels que l'âge, le genre masculin et le tabagisme agissant classiquement sur l'évolution de la maladie athéromateuse des patients infectés par le VIH.

Prévention cardiovasculaire

Il n'existe pas de recommandation spécifique dans la population infectée par le VIH (13,23). Il faut suivre les recommandations des sociétés savantes pour la prévention primaire et secondaire. L'aspirine doit faire partie du traitement en prévention primaire quand le risque vasculaire à 10 ans, selon le score de Framingham, est supérieur à 15 % (23).

En ce qui concerne le traitement de la dyslipidémie, une attention particulière doit être réalisée chez les patients infectés par le VIH car plusieurs statines sont contre-indiquées en raison de l'interaction avec le cytochrome P450 3A4 et le traitement par antiprotéase (54).

En effet, certaines statines (simvastatine et atorvastatine) voient leur taux plasmatique augmenté avec un risque accru de rhabdomyolyse. Il est donc actuellement conseillé de traiter une dyslipidémie chez les patients infectés par le VIH par la pravastatine, la fluvastatine ou la rosuvastatine plus puissante (essai comparatif rosuvastatine 10mg/j versus pravastatine 40mg/j réalisée en France montrant une supériorité quasiment double de la rosuvastatine sur la baisse du LDLc chez le sujet VIH sous antiprotéase incluant le ritonavir) car ces statines ne sont pas métabolisées par le CYP450 3A4. L'atorvastatine peut être utilisée à sa dose la plus faible de 10mg/j avec beaucoup de précaution (dosage CPK rapproché) (54). La place des fibrates reste entière en cas d'hypertriglycéridémie menaçante pour diminuer le risque de pancréatite aiguë. Il est nécessaire de réaliser le sevrage tabagique en cas d'accumulation des facteurs de risque cardiovasculaire car il semble bien que le cocktail tabac et antiprotéase soit explosif d'autant plus que s'y associe une dyslipidémie (54).

Considérations vasculaires

Comme nous l'avons vu ci-dessus, même avant l'avènement du traitement antirétroviral hautement actif (TAHA), les rapports d'autopsie mentionnaient la présence de signes d'athérosclérose accélérée chez les patients infectés par le VIH ne présentant pas de facteurs de risques cardiovasculaires traditionnels (12,88). Étant donné cette observation, il est possible que malgré le traitement antirétroviral, le virus puisse avoir des effets athérogènes directs sur les vaisseaux sanguins. De plus, les causes microbiennes des lésions vasculaires avaient été décrites antérieurement avec le virus de l'herpès simplex et le Cytomégalo virus (50).

La mesure de l'épaisseur intima-média de la carotide (EIMC) par l'échographie est une technique validée pour évaluer l'athérosclérose et les mesures sont des prédicteurs valables de l'Infarctus du Myocarde (IM) et de l'accident vasculaire cérébral (89). Une étude publiée en 2004 a évalué l'EIMC

chez 148 patients VIH-positifs ainsi que chez 63 témoins en bonne santé (86). Les chercheurs ont constaté que l'EIMC moyenne était significativement plus élevée au départ dans le groupe VIH positif et le taux de progression pendant 1 an était également plus élevé. Dans une analyse de régression multivariée, le VIH était un prédicteur indépendant de l'EIMC, tout comme l'âge, les lipoprotéines de basse densité (LDL) et le nombre de paquets-années de cigarettes ;

Considérations métaboliques

Une infection par le VIH non traitée est associée à des modifications lipidiques caractéristiques, en particulier, des taux élevés de triglycérides (TG) et des taux réduits de lipoprotéines de haute densité (HDL), de LDL et de cholestérol total (CT) (85,52,58). Une association entre les taux plasmatiques de TG et les taux circulants d'interféron gamma a également été observée chez les patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise (sida) (98). Les mécanismes de ces changements n'ont pas été élucidés.

L'utilisation d'IP chez des sujets infectés par le VIH a été associée à des changements métaboliques inquiétants, comprenant des profils lipidiques athérogènes, l'insulinorésistance et le développement du syndrome de redistribution des graisses (62).

Parmi les INTI, les analogues de la thymidine, en particulier la stavudine, peuvent être responsables d'une dyslipidémie généralement modérée, portant sur les TG (65,66).

CONCLUSION

En conclusion, malgré une avancée considérable dans la prise en charge médicale de l'infection VIH, les connaissances sur l'athérosclérose infraclinique et manifeste chez les PVVIH naïfs ou sous traitement antirétroviral restent encore mal connues en RDC.

CONFLITS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent qu'il n'y a aucun conflit d'intérêt concernant la publication de cet article.

REFERENCES

1. ONUSIDA. Statistiques mondiales sur le VIH en 2021. Fiche d'information. 27 Juillet 2022 sur https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_fr.pdf consulté le 27/08/2022.
2. Priscilla YH et David DW. Infection à VIH et Coronaropathie : mécanismes et prise en charge. Nat Rev Cardiol. 2019 décembre ; 16(12): 745–759.
3. Serrano-Villar S, Gutiérrez F, Miralles C, Berenguer J, Rivero A, et al. Human Immunodeficiency Virus as a Chronic Disease: Evaluation and Management of Nonacquired Immune Deficiency Syndrome-Defining Conditions. Open Forum Infect Dis. 2016; 3: 097.

4. Deeks SG, Lewin SR, and Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *The Lancet*.2013; 382(9903):1525-1533.
5. Legarth RA, Ahlstrom MG, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen C, Pederson G et al. Long-term mortality in HIV-infected individuals 50 years or older: a nationwide, population-based cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016; 71(2):213-8.
6. Pillay-van WV, Msemburi W, Laubscher R, Dorrington RE, Groenewald P, Glass T et al. Mortality trends and differentials in South Africa from 1997 to 2012: second National Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health*. 2016;4(9):e642-53.
7. Smit M et al. Défis futurs pour les soins cliniques d'une population vieillissante infectée par le VIH : une étude de modélisation. *Lancet infect Dis*. 2015 Jul; 15(7): 810-818.
8. OMS. L'OMS recommande le dolutégravir comme option thérapeutique à privilégier contre le VIH dans toutes les populations. 22 juillet 2019. Communiqué de presse. <https://www.who.int/fr/news/item/22-07-2019-who-recommends-dolutegravir-as-preferred-hiv-treatment-option-in-all-populations>.
9. WHO. Transition to new antiretroviral drugs in hiv programmes: clinical and programmatic considerations [Consulté le 20/02/2019]. Disponible à partir de : URL : <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255887/WHO-HIV-2017.23>>.
10. Krikke M, Hoogveen RC, Hoepelman AI, Visseren FL, Arends JE. Cardiovascular risk prediction in HIV-infected patients: comparing the Framingham, atherosclerotic cardiovascular disease risk score (ASCVD), Systematic Coronary Risk Evaluation for the Netherlands (SCORE-NL) and Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) risk prediction models. *HIV Medicine*. 2016; 17: 289-297. PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26268806/>
11. Tseng ZH, Moffatt E, Kim A, Vittinghoff E, Ursell P, Connolly A, Olgin JE, Wong JK, Hsue PY. Sudden Cardiac Death and Myocardial Fibrosis, Determined by Autopsy, in Persons with HIV. *New England Journal of Medicine*. 2021 Jun 17; 384(24):2306-2316
12. Deguenonvo GNC, Gaye AM, Thiam I, Dial CMM, Woto-Gaye G. Athérosclérose aortique et coronarienne au Sénégal: à propos d'une série autopsique de 116 patients d'origine africaine au CHNU Aristide Le Dantec (Dakar-Sénégal). *Annales de Pathologie*. 2019 ; 39(1) :2-8.
13. Kamdem F, Mapoure Y, Hamadou B, Souksouna F, Doualla MS, Jengi AM, et al. Prevalence and risk factors of peripheral artery disease in black Africans with HIV infection: a cross-sectional hospital-based study. *Vascular Health and Risk Management*.2018; 14: 401-408.
14. Anthony Jaworowski, Anna C. Hearps, Thomas A. Angelovich and Jennifer F. Hoy. How Monocytes Contribute to Increased Risk of Atherosclerosis in Virologically-Suppressed HIV-Positive Individuals Receiving Combination Antiretroviral Therapy. *Front. Immunol*. 19 June 2019 | <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01378>
15. Longo-Mbenza B, Apalata T, Longokolo M, Mambimbi MM, Mokondjimobe E, Gombet T, Ellenga B et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with the metabolic syndrome among HIV-infected black Africans receiving highly active antiretroviral therapy. *Cardiovasc J Afr*. 2015; 26(2):52-6.
16. Serge Muleka Ngoie, Philippe Mulenga, Olivier Mukuku, Christian Ngama Kakisingi, Cédric Milindi Sangwa, Pascal Tshimwang Nawej, Claude Mulumba Mwamba, Dophra Nkulu Ngoy et Faustin Wa Pa Manda Muteta. Maladie rénale chronique: facteurs associés, étiologies, caractéristiques clinique et biologique à Lubumbashi en République Démocratique du Congo. *Pan Afr Med J*. 2017; 28: 41
17. A-M. Aboulakar Djalloh, E.Soya, A. Ekou, E.Monney, F.Ello, J.N'djessan, S.Diatema, C.Konin, S.Eholié. Prévalence et déterminants de l'athérosclérose chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et traités par les anti-rétroviraux. *JMV*. 2018; 43(2):115.
18. Chidozie Elochukwu Agu, Ikenna Kingsle Uchendu, Augusta Chinyere Nsonwu, Chukwugozie Nwachukwu Okwuosa and Peter Uwadiogwu Achukwu. Prevalence and associated risk factors of peripheral artery disease in virologically suppressed HIV-infected individuals on antiretroviral therapy in Kwara state, Nigeria: a cross sectional study. *BMC Public Health*.2019; 19:1143
19. Mavroudis Chrysostomos A, Bikash Majumder, Sofronis Loizides, Theodoros Christophides, Margaret Johnson et Roby D. Rakhit. Coronary artery disease and HIV; getting to the HAART of the matter. *International Journal of Cardiology*. 2013; 167(4):1147-1153.
20. Seecheran VK, Giddings SL, Seecheran NA. Acute coronary syndromes in patients with HIV. *Coronary Artery Disease*. 2017; 28: 166-172. PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27845996/>
21. Silvana Di Yacovo, Maria Saumoy, José Luis Sánchez-Quesada, Antonio Navarro, Dmitri Vviridov, Ramon Vila, Anton Vernet, Hann Low, Judith Peñañiel, Benito García and Daniel Podzamczar. Lipids, biomarkers, and subclinical atherosclerosis in treatment-naïve HIV patients starting or not starting antiretroviral therapy: Comparison with a healthy control group in a 2-year prospective study. *PLoS One*. 2020; 15(8): e0237739.
22. Mihaela Mocan, Stefan Vesa, Soimita Suciu, Sorin Nicu Blaga. Systemic markers of oxidative stress in relation to metabolic syndrome components. *Clujul Medical* 2013 Vol. 86 - no. 3
23. David Nanchen, Jacques Genest. Dépistage de l'athérosclérose pour prévenir le risque cardiovasculaire : un débat pro-contre. *Rev Med Suisse*.2018; 14: 477-480.
24. PNLS. Rapport annuel 2017 [consulté le 29/05/2020]. Disponible à partir de: URL: <<http://www.pnmls.cd/doc/Rapport%20annuel%20du%20PNLS%202017.pdf>>
25. PNLS. Guide de prise en charge intégrée du VIH en République Démocratique du Congo. Version révisée en novembre 2020.
26. Longo-Mbenza B, Seghers LV, Vita EK, Tondoung K et Bayekula M. Assessment of ventricular diastolic function in AIDS patients from Congo: a Doppler echocardiographic study. *Heart* 1998; 80(2): 184-189.
27. Benjamin Longo-Mbenza, Murielle Longokolo Mashii, Michel Lelo Tshikwela, Etienne Mokondjimobe, Thierry Gombet, Bertrand Ellenga-Mbolla, et al. Relationship between younger age, autoimmunity, cardiometabolic Risk, Oxidative Stress, HAART, and Ischemic Stroke in Africans HIV/AIDS. *ISRN Cardiol*.2011. doi: 10.5402/2011/897908.
28. Tshamala HK, Aketi L, Tshibassu PM, Ekila MB, Mafuta EM, Kayembe PK, et al. The Lipodystrophy Syndrome in HIV-infected Children under Antiretroviral Therapy: A First Report from Central Africa. *International Journal of Pediatrics*. 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/7013758>.
29. Mandina Ndonga M, Longo-Mbenza B, Roger Wumba, Barthelemy Tandu Umba, Baudouin Buassa-bu-Tsumbu, Marcel Mbula Mambimbi, et al. Nadir CD4+, religion, antiretroviral therapy, incidence of type 2 diabetes mellitus, and increasing rates of obesity among black Africans with HIV disease. *International Journal of General Medicine*. 2012; 5: 983-990.
30. D. Mukoba-Tshialala, J.B Nachege, M. Mutombo-Tshingwali, V. Arendt, G. Gilson, et al. Obesity, High Blood Pressure, Hypercholesterolaemia, and Untreated Diabetes in HIV-infected and HIV-uninfected Adults in Mbuji-Mayi (Democratic Republic of Congo). *Bull. Soc. Pathol. Exot*. 2017; 110(5):301-309.
31. Djagadou Kodjo Agbeko, Tchamda Toyi, Djalogue Lihanimpio, Nemi Komi Dzidzonu, Kaaga Laconi, Balaka Abago, Djibril Mohaman Awalou. Troubles lipidiques et glucidiques à risque cardio-vasculaires chez les personnes vivant avec le virus d'immunodéficience humaine sous traitement antirétroviral: cas du centre de prise en charge médicale de l'ONG Espoir-Vie-Togo à Lomé. *Pan African Medical Journal*. 2019; 34:203.
32. Johnsen S, Dolan SE, Fitch KV. Épaisseur médiane de l'intima carotidienne chez les femmes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine: effets de l'utilisation d'inhibiteurs de protéase, de facteurs de risque cardiaques et du syndrome métabolique. *J Clin Endocrinol Metab* .2006; 91(12): 4916-4924.
33. Alvi RM et al. Inhibiteurs de la protéase et résultats cardiovasculaires chez les patients atteints du VIH et souffrant d'insuffisance cardiaque. *Confiteure. Coll. Cardiol* 72, 518-530 (2018).
34. Girard PM, Katlama C, Pialoux G. Diagnostic de l'infection VIH. *VIH, Doin* 2011; 20-22.
35. J. Ghosn. Dolutégravir : un nouvel inhibiteur de l'intégrase dans l'arsenal thérapeutique anti-VIH. Doi : 10.1016/j.antinf.2015.07.001

36. Rutherford GW, Horvath H. Dolutégravir plus deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse versus efavirenz plus deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse comme traitement antirétroviral initial pour les personnes vivant avec le VIH : une revue systématique. *PLoS ONE* 11(10): e0162775.
37. J.R. Blanco, B. Alejos, S. Moreno. Impact of dolutegravir and efavirenz on immune recovery markers: results from a randomized clinical trial. *Clinical Microbiology and Infection*. 24 (2018)900-907.
38. Calixte Haba Hebane Guehi et al. Facteurs de risque cardiovasculaire chez les patients avant et après initiation des antirétroviraux en Afrique Sub-Saharienne, expérience de l'Essai Temprano ANRS 12 136. *AIDS Res Ther* (2016) 13:12.
39. Worm SW, Caroline S, Rainer W, Peter R, Wafaa ES, Francois D 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. *The Journal of infectious diseases*.2010; 201(3): 318-330.
40. Boghuma Titanji, Christina Gavegnano, Priscilla Hsue, Raymond Schinazi, Vincent C. Marconi. Targeting Inflammation to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in People with HIV Infection. *Journal of the American Heart Association*. 2020; 9:e014873.
41. Alinda G. Vos et al. Cardiovascular disease risk in an urban African population: a cross-sectional analysis on the role of HIV and antiretroviral. *Retrovirology* (2019) 16:37
42. Dia AD, Dia DG, Doupa D, Dieye A, Dieng A, Lo S, Dia-Badiane NM. Glucido-lipid metabolism disorders and Metabolic syndrome during HIV infection: Preliminary study at the Saint-Louis hospital center in Senegal. *RAFMI* 2021; 8 (1-2): 25-31
43. Boccara F, Cohen A. Coronary artery disease and stroke in HIV-infected patients: prevention and pharmacological therapy. *Adv Cardiol* .2003; 40:163-84.
44. Klein D, Hurley LB, Quesenberry CP, Sidney S. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002; 30(5):471-7.
45. Arjun Sinha, Yifei Ma, and Priscilla Y. Hsue. Role of T-Cell Dysfunction, Inflammation, and Coagulation in Microvascular Disease in HIV. *Journal of the American Heart Association*. 2016; 5:e004243
46. Bäck M, Yurdagül A, Tabas I et al. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities Magnus. *Nat Rev Cardiol*. 2019 July; 16(7): 389–406.
47. Delaney JA et al. Virémie d'immunodéficience humaine cumulative, traitement antirétroviral et infarctus du myocarde incident. *Épidémiologie* 30, 69–74 (2019).
48. M. Abdeljelil, Kooli, N. Bouchahda, A. Achour, G. Harzallah, M. Golli, H. Gamra, M. Chakroun. Traitement antirétroviral et risque d'athérosclérose infraclinique chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH). *Annales d'Endocrinologie*. Volume 82, Issue 5, October 2021, Page 551.
49. Oliviero U, Bonadies G, Apuzzi V, Foggia M, Bosso G, Nappa S, et al. Human immunodeficiency virus per se exerts atherogenic effects. *Atherosclerosis* 2009; 204(2):586-9.
50. Sacre K, Hunt PW, Hsue PY, Maidji E, Martin JN, Deeks SG, et al. A role for cytomegalovirus- specific CD4+CX3CR1+ T cells and cytomegalovirus-induced T-cell immunopathology in HIV- associated atherosclerosis. *Aids* 2012; 26(7):805-14.
51. Torriani FJ, Komarow L, Parker RA, Cotter BR, Currier JS, Dube MP, et al. Endothelial function in human immunodeficiency virus-infected antiretroviral-naïve subjects before and after starting potent antiretroviral therapy: The ACTG (AIDS Clinical Trials Group) Study 5152s. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(7):569-76.
52. Lang S, Mary-Krause M, Simon A, Partisani M, Gilquin J, Cotte L, et al. HIV replication and immune status are independent predictors of the risk of myocardial infarction in HIV-infected individuals. *Clin Infect Dis* 2012; 55(4):600-7.
53. Allison C Ross, Nesrine Rizk, Mary Ann O'Riordan, Vikram Dogra, Dalia El-Bejjani, Norma Storer, Danielle Harrill, Marisa Tungsiripat, Jérôme Adell, et Grace A. McComsey. Relation entre les marqueurs inflammatoires, les marqueurs d'activation endothéliale et l'épaisseur intima-média carotidienne chez les patients infectés par le VIH recevant un traitement antirétroviral. *PLOS ONE* | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215620> April 18, 2019.
54. azik Elmalaika OS Husain and Mohamed H Ahmed. Managing dyslipidemia in HIV/AIDS patients: challenges and solutions. *Dove press journal: HIV/AIDS – Research and Palliative Care* 2015;7 1–10
55. Mathabire Rücker SC et al. High rates of hypertension, diabetes, elevated low-density lipoprotein cholesterol, and cardiovascular disease risk factors in HIV-infected patients in Malawi. *AIDS* 32, 253–260 (2018).
56. Jeroen P. H. van Wijk and Manuel Castro Cabezas. Hypertriglyceridemia, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease in HIV-Infected Patients: Effects of Antiretroviral Therapy and Adipose Tissue Distribution. Volume 2012 |Article ID 201027 | <https://doi.org/10.1155/2012/201027>
57. Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74(5):1045-52.
58. Feingold KR, Krauss RM, Pang M, Doerrler W, Jensen P, Grunfeld C. The hypertriglyceridemia of acquired immunodeficiency syndrome is associated with an increased prevalence of low density lipoprotein subclass pattern B. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76(6):1423-7.
59. Baker JV, Lundgren JD. Cardiovascular implications from untreated human immunodeficiency virus infection. *Eur Heart J* 2011; 32(8):945-51.
60. Mingou JS; Aw F; Sarr SA; Ngaide AA; Dioum M;Coly S; Bodian M; Ndiaye MB; Mbaye A; Kane Ad; Ly F; Diao M; Ndour CT; Kane A; Ba SA. Dyslipidemia of Patients living with HIV in DAKAR Transversal study, Case-witnesses, Multicentric. *RAMReS2S Vol.1, N° 3, Décembre* 2020.
61. Huseyin Ekin Ergin et al. HIV, Antiretroviral Therapy and Metabolic Alterations: A Review. *Cureus*. 2020 May 11; 12(5):e8059
62. Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, Algren H, Pang M, Chernoff DN, et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* .2000; 23(1):35-43.
63. Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, Tong TC, Ward DJ, Wood KC, et al. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet* 2002; 360(9347):1747- 8.
64. Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, Partisani M, Costagliola D. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *Aids* 2003; 17(17):2479-86.
65. Desta A, Biru TT, Kefale AT. Health related quality of life of people receiving highly active antiretroviral therapy in Southwest Ethiopia. *PLoS ONE*. 2020; 15(8): e0237013. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237013>
66. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, Gilquin J, Partisani M, Simon A, et al. Impact of individual antiretroviral drugs on the risk of myocardial infarction in human immunodeficiency virus- infected patients: a case-control study nested within the French Hospital Database on HIV ANRS cohort CO4. *Arch Intern Med*. 2010; 170(14):1228-38.
67. Monforte A, Reiss P, Ryom L, El-Sadr W, Dabis F, De Wit S, et al. Atazanavir is not associated with an increased risk of cardio- or cerebrovascular disease events. *Aids*. 2013; 27(3):407-15.
68. Gotti D, Cesana BM, Albini L, Calabresi A, Izzo I, Foca E, et al. Increase in standard cholesterol and large HDL particle subclasses in antiretroviral-naïve patients prescribed efavirenz compared to atazanavir/ritonavir. *HIV Clin Trials*. 2012; 13(5):245-55.
69. Overton ET, Arathoon E, Baraldi E, Tomaka F. Effect of darunavir on lipid profile in HIV- infected patients. *HIV Clin Trials*. 2012; 13(5):256-70.
70. Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, 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(9622):1417-26.
71. Lundgren JD, Battegay M, Behrens G, De Wit S, Guaraldi G, Katlama C, et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV. *HIV Med*.

- 2008; 9(2):72-81.
72. Brouwer ES, Napravnik S, Eron JJ, Stalzer B, Floris-Moore M, Simpson RJ, et al. Effects of combination antiretroviral therapies on the risk of myocardial infarction among HIV patients. *Epidemiology*. 2014; 25(3):406-17.
 73. Obel N, Farkas DK, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen G, Riis A, et al. Abacavir and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy: a population-based nationwide cohort study. *HIV Med*. 2010; 11(2):130-6.
 74. Hsue PY, Hunt PW, Wu Y, Schnell A, Ho JE, Hatano H, et al. Association of abacavir and impaired endothelial function in treated and suppressed HIV-infected patients. *Aids*. 2009; 23(15):2021-7.
 75. Cruciani M, Zanichelli V, Serpelloni G, Bosco O, Malena M, Mazzi R, et al. Abacavir use and cardiovascular disease events: a meta-analysis of published and unpublished data. *Aids*. 2011; 25(16):1993-2004.
 76. Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, Miele P, Kornegay C, Soukup M, et al. No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012; 61(4):441-7.
 77. El Hadri K, Glorian M, Monsempes C, Dieudonne MN, Pecquery R, Giudicelli Y, et al. In vitro suppression of the lipogenic pathway by the nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz in 3T3 and human preadipocytes or adipocytes. *J Biol Chem*. 2004; 279(15):15130-41.
 78. Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Louis TA. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 2003; 348(8):702-10.
 79. Lennox JL, DeJesus E, Berger DS, Lazzarin A, Pollard RB, Ramalho Madruga JV, et al. Raltegravir versus Efavirenz regimens in treatment-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy, durability, subgroup, safety, and metabolic analyses. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010; 55(1):39-48.
 80. MacInnes A, Lazzarin A, Di Perri G, Sierra-Madero JG, Aberg J, Heera J, et al. Maraviroc can improve lipid profiles in dyslipidemic patients with HIV: results from the MERIT trial. *HIV Clin Trials*. 2011; 12(1):24-36.
 81. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, et al. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group ; CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2283-96.
 82. ROSS AC, RIZK N, O'RIORDAN MA et al. Relationship between inflammatory markers, endothelial activation markers, and carotid intima-media thickness in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1119-27.
 83. Nou E, Lo J, Grinspoon SK. Inflammation, immune activation, and cardiovascular disease in HIV. *AIDS*. 2016; 30: 1495-509.
 84. Bajdechi M, Mihai C, Scafa-Udriste A, Cherry A, Zamfir D, Dumitru I, Cernat R, Rugina S. Severe Coronary Artery Disease in a Person Living with HIV. *Medicina*. 2021; 57(6): 595.
 85. Fred Stephen Sarfo, Michelle Nichols, Benedict Agyei, Arti Singh, Eugenia Ennin, Adu Darko Nyantakyi, Shadrack Osei Asibey, Raelle Tagge, Mulugeta Gebregziabher, Carolyn Jenkins et Bruce Ovbiagele. Fardeau de l'athérosclérose carotidienne subclinique et des facteurs de risque vasculaires chez les personnes vivant avec le VIH au Ghana. *J Neurol Sci*. 15 février 2019; 397: 103–111.
 86. Maggi P, Lillo A, Perilli F, Maserati R, Chirianni A; PREVALEAT Group. Colour Doppler ultrasonography of carotid vessels in patients treated with antiretroviral therapy: a comparative study. *AIDS*. 2004; 18:1023-8.
 87. Mercié P, Thiébaud R, Lavignolle V, Pellegrin JL, Yvorra-Vives MC, Morlat P, et al. Evaluation of cardiovascular risk factors in HIV-1 infected patients using carotid intimamedia thickness measurement. *Ann Med*. 2002; 34:55-63.
 88. D. Rey. Complications métaboliques de l'infection VIH. *Nutrition clinique pratique*. Elsevier Masson SAS. 2018 ; 3 :306-310.
 89. Collin C, ong KT, Beaussier H, Laurant S, Boutouyrie P. Valeur prédictive de l'épaisseur intima média carotidien sur le risque de survenu d'événements cardiovasculaires. *Sang thrombose vaisseaux*. 2008 ; 200(8) : 393-403.
 90. Taharboucht S, Guermaz R. L'index de pression systolique et la Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): une étude cas –témoins. *JMV-Journal de Médecine Vasculaire*. 2020; 45:S41.
 91. Blaha MJ, Cainzos-Achirica M, Greenland P. Role of coronary artery calcium score of zero and other negative risk markers for cardiovascular disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2016; 133:849 858.
 92. Hecht HS. Coronary artery calcium scanning: Past, present, and future. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; 8:579 596.
 93. Freiberg MS et al. Association entre l'infection par le VIH et le risque d'insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection réduite et une fraction d'éjection préservée à l'ère de la thérapie antirétrovirale: résultats de l'étude de cohorte sur le vieillissement des anciens combattants. *JAMA Cardiol*. 2017 May 01; 2(5): 536–546.
 94. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, Boutouyrie P, Cameron J, Chen CH, Cruickshank JK, Hwang SJ, Lakatta EG, Laurent S, Maldonado J, Mitchell GF, Najjar SS, Newman AB, Ohishi M, Pannier B, Pereira T, Vasan RS, Shokawa T, Sutton-Tyrell K, Verbeke F, Wang KL, Webb DJ, Hansen TW, Zoungas S, McEniery CM, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Nov4. doi:pii: S0735-1097(13)05974-3. 10.1016/j.jacc.2013.09.063
 95. KDIGO 2012. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, Official Journal of the International Society of Nephrology, volume 3, issue 1, January 2013.
 96. Maggi P, Serio G, Epifani G, et al. Premature lesions of the carotid vessels in HIV-1-infected patients treated with protease-inhibitors. *AIDS*. 2000; 14:F123-F128.
 97. Depairon M, Chessex S, Sudre P et al. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals - Focus on protease inhibitor therapy. *AIDS*. 2001; 15:329-34.
 98. Muronya W, Sanga E, Talama G. Cardiovascular risk factors in adult Malawians on long-term antiretroviral therapy. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2011; 105(11):644–9.