



**HAL**  
open science

# Hypertension artérielle pulmonaire associée au VIH : survie et facteurs pronostiques actuels : étude rétrospective de 77 cas d'octobre 2000 à janvier 2008

Mathilde Guillaume

► **To cite this version:**

Mathilde Guillaume. Hypertension artérielle pulmonaire associée au VIH : survie et facteurs pronostiques actuels : étude rétrospective de 77 cas d'octobre 2000 à janvier 2008. Médecine humaine et pathologie. 2009. dumas-00633925

**HAL Id: dumas-00633925**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00633925v1>**

Submitted on 19 Oct 2011

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année 2009

N°

**HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE**  
**ASSOCIEE AU VIH :**  
**SURVIE ET FACTEURS PRONOSTIQUES ACTUELS**

**Etude rétrospective de 77 cas d'octobre 2000 à janvier 2008**

Thèse présentée pour l'obtention du doctorat en médecine

DIPLÔME D'ETAT

Mathilde GUILLAUME  
Née le 05/07/1980 à Le Mans (72)

Thèse soutenue publiquement à la faculté de médecine de Grenoble le 27 janvier 2009, devant le jury composé de :

Pr MASSOT, président du jury  
Pr PISON  
Pr STAHL  
Dr LECLERCQ  
Dr DEGANNO, directeur de thèse

## REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier tous ceux qui m'ont aidée dans l'élaboration de ce projet, en premier lieu le Dr DEGANO, mon directeur de thèse, pour son aide importante et sa disponibilité, même à distance. Merci également au Pr PISON qui m'a aiguillée vers ce sujet de thèse, au Dr LERCLERQ pour ses conseils, ainsi qu'à l'équipe d'Antoine Béclère pour m'avoir confié ce travail. Je remercie les Pr STAHL et Pr MASSOT d'avoir accepté de faire parti de mon jury de thèse.

Je remercie toutes les équipes qui ont participé à ma formation tout au long de ces années d'internat, et particulièrement l'équipe d'infectiologie de Grenoble, qui m'a conforté dans ma vocation en me faisant découvrir les multiples aspects des maladies infectieuses. Je remercie également l'équipe d'infectiologie d'Annecy pour avoir accepté ma collaboration dans un futur proche. Un grand merci à toutes les personnes des autres services dans lesquels j'ai travaillé et qui ont enrichi mon expérience : réanimation médicale, médecine interne, pneumologie, dermatologie à Cayenne...

Merci à mes parents et mes frères et sœurs pour leur soutien et pour m'avoir permis d'arriver jusqu'ici.

Merci à tous mes amis de la feuillette et d'ailleurs, pour tous les bons moments passés et futurs.

Enfin je remercie Pierre pour sa présence à mes côtés et Antonin pour le bonheur qu'il nous apporte.

# **SOMMAIRE**

## **INTRODUCTION**

## **MATERIEL ET METHODE**

- 1) Critères d'inclusion
- 2) Thérapeutiques mises en place
- 3) Evaluation et suivi des patients
- 4) Analyse statistique

## **RESULTATS**

- 1) Caractéristiques des patients au moment du diagnostic d'HTAP
- 2) Traitements instaurés en première intention
- 3) Evolution sous traitement
- 4) Evaluation de la survie des patients
- 5) Facteurs associés à la mortalité

## **DISCUSSION**

- 1) Caractéristiques initiales des patients
- 2) Impact des traitements sur l'évolution
- 3) Survie et facteurs pronostiques
- 4) Limites de l'étude

## **CONCLUSION**

## **BIBLIOGRAPHIE**

## LISTE DES ABREVIATIONS

ARV : antirétroviraux

BMPR2 : bone morphogenetic protein receptor de type II

cm : centimètre

CV : charge virale

dyn : dynes

gp120 : glycoprotéine 120

HTAP : hypertension artérielle pulmonaire

HTAP-VIH : HTAP liée à l'infection par le VIH

IC : index cardiaque

INNTI : inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

INTI : inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse

INR : international normalized ratio

IP : inhibiteur de protéase

IV : intraveineux

L : litre

LT CD4 : lymphocytes T CD4

m : mètre

min : minute

mL : millilitre

mm : millimètre

mm Hg : millimètre de mercure

n : nombre

NYHA : New York Heart Association

PAPm : pression artérielle pulmonaire moyenne  
PAPO : pression artérielle pulmonaire d'occlusion  
PDGF : platelet-derived growth factor  
PM6min : périmètre de marche de 6 minutes  
POD : pression dans l'oreillette droite  
RVP : résistances vasculaires pulmonaires  
s : seconde  
SIV : simian immunodeficiency virus  
TNF- $\alpha$  : tumor necrosis factor alpha  
UDIV : usage de drogue par voie intraveineuse  
VHB : virus de l'hépatite B  
VHC : virus de l'hépatite C  
VIH : virus de l'immunodéficience humaine

## **RESUME**

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) liée au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est une pathologie grave, dont la pathogénèse reste encore mal élucidée à l'heure actuelle. Nous avons étudié les caractéristiques de cette population et son évolution depuis l'avènement des multithérapies antirétrovirales efficaces et des traitements spécifiques de l'HTAP.

Nous avons réalisé une étude rétrospective incluant des patients ayant une HTAP liée au VIH diagnostiquée entre octobre 2000 et janvier 2008, en excluant les autres facteurs de risque d'HTAP.

77 patients étaient inclus, 45 hommes et 32 femmes, avec un âge médian de 41 ans. Les deux principaux modes de contamination pour le VIH étaient l'usage de drogue par voie intraveineuse et la contamination par voie hétérosexuelle. Le délai médian entre le diagnostic de l'infection par le VIH et celui de l'HTAP était de 11,1 ans. 62 patients recevaient déjà une multithérapie antirétrovirale au moment du diagnostic d'HTAP, et 30 patients avaient une charge virale VIH indétectable. La médiane de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) était de 47 mm Hg. Après le diagnostic d'HTAP, tous les patients étaient traités par multithérapie antirétrovirale, et 50 patients recevaient en plus un traitement spécifique de l'HTAP, ces patients ayant initialement des paramètres fonctionnels et hémodynamiques plus altérés. Les patients traités par traitement spécifique de l'HTAP en première intention avaient au cours du suivi une amélioration significative de leurs paramètres fonctionnels (périmètre de marche, stade fonctionnel NYHA) et hémodynamiques (PAPm, RVP, IC), alors que ceux traités uniquement par multithérapie antirétrovirale avaient seulement une amélioration de leur périmètre de marche. La survie des patients était de 88% à un an, 84% à deux ans, 72% à trois ans et 63 % à cinq ans. Les décès étaient liés dans 58% des cas à l'HTAP. Les facteurs

pronostiques indépendants étaient l'index cardiaque inférieur à 2,8 L/min/m<sup>2</sup> et les lymphocytes T CD4 inférieurs à 200/mm<sup>3</sup>.

En conclusion, nous avons montré que la survie de ces patients s'était améliorée ces dernières années, et que la proportion de décès liés à l'HTAP avait diminué. Le pronostic de ces patient est lié principalement au nombre de lymphocytes T CD4 et à l'altération de leur fonction cardiaque.



## **INTRODUCTION**

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une pathologie grave, liée à l'augmentation progressive des résistances vasculaires pulmonaires, qui se complique d'insuffisance cardiaque droite pouvant aboutir au décès. L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est reconnue comme étant un facteur de risque d'HTAP, et représente 7% des causes d'HTAP diagnostiquées en France [1]. Selon la classification de Venise de 2003, l'HTAP associée à l'infection par le VIH (HTAP-VIH) rentre dans la catégorie des HTAP proliférantes, comme l'HTAP idiopathique [2]. Les signes cliniques menant au diagnostic d'HTAP sont classiques et non spécifiques, à savoir la dyspnée, les douleurs thoraciques et les malaises à l'effort, les signes d'insuffisance cardiaque droite, l'asthénie. L'HTAP-VIH touche plus fréquemment les patients dont le mode de contamination est l'usage de drogue par voie intraveineuse (UDIV) (environ 50% des modes de contamination) [3, 4]. L'importance de l'immunodépression, la charge virale, les antécédents d'infection opportuniste ne semblent pas corrélés au risque de développer une HTAP [3]. La prévalence de l'HTAP-VIH, qui est d'environ 0,5% chez les patients infectés par le VIH, n'a pas évolué au cours des dix dernières années [5, 6]. Le pronostic de ces patients est grevé par la présence de l'HTAP, avec une survie qui diminue de moitié par rapport aux patients infectés par le VIH n'ayant pas d'HTAP [5]. L'HTAP-VIH a par ailleurs une évolution plus rapide que l'HTAP idiopathique [7].

La physiopathologie exacte du développement d'une HTAP chez les sujets infectés par le VIH demeure inconnue, et plusieurs hypothèses sont avancées [8, 9]. Sur le plan histologique, on observe les mêmes lésions que dans les HTAP idiopathiques, avec une artériopathie plexiforme incluant une hypertrophie de la média, une fibrose de l'intima, des lésions plexiformes et des thromboses organisées et recanalisées [10]. Il existe dans un certain

nombre de cas des cofacteurs associés au VIH, pouvant participer à la survenue de l'HTAP : coinfection par les virus des hépatites B (VHB) et C (VHC), avec ou sans cirrhose, toxicomanie intraveineuse. Plusieurs équipes ont essayé sans succès de mettre en évidence le virus lui-même au niveau du parenchyme pulmonaire [11, 12]. Des auteurs ont récemment montré que la fusion du gène codant pour la protéine virale Nef était indispensable pour que des macaques infectés par le SIV (Simian Immunodeficiency Virus) développent une HTAP. De plus, la présence de Nef a été détectée dans les lésions plexiformes de patients atteints d'HTAP-VIH, suggérant un rôle direct de cette protéine dans l'HTAP-VIH humaine [13, 14]. Cependant, le mécanisme le plus communément admis à l'heure actuelle est un rôle indirect du virus par l'induction d'une inflammation. L'activation des lymphocytes et des macrophages infectés permettrait la libération de médiateurs de l'inflammation comme le PDGF (platelet-derived growth factor), le TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor alpha), l'interleukine 1 et l'interleukine 6, ayant un effet prolifératif sur les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses [15]. Le PDGF, qui a la capacité d'induire une prolifération des cellules musculaires lisses et des fibroblastes, a été retrouvé dans le tissu pulmonaire de patients ayant une HTAP idiopathique, et chez un patient ayant une HTAP-VIH [11]. La protéine virale gp120 est elle-même capable de stimuler la production par les macrophages d'endothéline 1 [16], qui est impliquée directement dans la pathogénèse de l'HTAP [17]. Le rôle du virus HHV8 a également été évoqué, mais n'a jamais pu être démontré dans l'HTAP-VIH, alors qu'il semble être impliqué dans l'HTAP idiopathique [18]. Par ailleurs, une mutation du gène codant pour bone morphogenetic protein receptor de type II (BMPRII) est retrouvée dans près de 70% des formes familiales d'HTAP et dans près de 25% des formes sporadiques, alors qu'aucune mutation de BMPRII n'a jamais été retrouvée dans l'HTAP-VIH [15, 19]. Le fait qu'une faible proportion seulement de patients infectés par le VIH soient atteints d'HTAP laisse supposer l'association de plusieurs conditions à l'origine de l'HTAP-VIH.

Ces dix dernières années, de grands progrès ont été réalisés pour le traitement de l'infection par le VIH et pour celui de l'HTAP avec l'avènement des multithérapies antirétrovirales efficaces et la mise sur le marché de nouveaux traitements spécifiques de l'HTAP. Ces traitements spécifiques de l'HTAP, incluant les analogues de la prostacycline (dont l'époprosténol intraveineux (IV), le plus ancien), le bosentan (antagoniste mixte des récepteurs de l'endothéline) et le sildénafil (inhibiteur des phosphodiésterases de type 5), sont encore peu étudiés dans le cadre du VIH. De plus, il n'existe pas encore de consensus sur la manière de prescrire ces thérapeutiques dans l'HTAP-VIH. Les deux dernières séries publiées d'HTAP-VIH incluent des patients avant et après cette révolution thérapeutique [19, 20]. Nous avons donc voulu analyser à l'heure actuelle, depuis la mise à disposition de ces nouveaux traitements, les caractéristiques de cette population HTAP-VIH, leur prise en charge, leur évolution, et essayer d'identifier des facteurs pronostiques.

## **MATERIEL ET METHODE**

### **1) Critères d'inclusion**

Nous avons inclus de façon rétrospective les patients ayant une HTAP diagnostiquée entre octobre 2000 et janvier 2008, associée à une infection par le VIH, au niveau de deux centres : l'hôpital Antoine Bécclère à Clamart et l'hôpital Rangueil-Larrey à Toulouse. L'HTAP a été confirmée par cathétérisme cardiaque droit pour tous les patients, avec les critères diagnostiques suivants : pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) supérieure à 25 mm Hg, pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) inférieure à 15 mm Hg, résistances vasculaires pulmonaires (RVP) supérieures à 250 dyn.s/cm<sup>5</sup> [21]. Un test au monoxyde d'azote (NO) inhalé a été réalisé pour chaque patient : le test était considéré comme positif si la PAPm diminuait de plus de 10 mm Hg, pour atteindre une valeur inférieure à 40 mm Hg, avec un débit cardiaque normal ou élevé [22].

Les critères d'exclusion étaient l'association à d'autres facteurs de risque d'HTAP, notamment la prise d'anorexigènes, les cardiopathies congénitales, l'hypertension portale ou la cirrhose et les HTAP secondaires, post-emboliques ou survenant dans le cadre d'une pathologie pulmonaire (BPCO, maladie infiltrative).

Les caractéristiques cliniques et les paramètres du suivi des patients ont été consignés dans le Registre National Français de l'Hypertension Pulmonaire avec l'agrément des lois françaises de bioéthique (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) ainsi que le consentement éclairé de chaque patient. L'étude a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes du CHU Kremlin-Bicêtre.

## 2) Thérapeutiques mises en place

Chaque patient a reçu, sauf contre-indication, un traitement non spécifique de l'HTAP : anticoagulants oraux avec un objectif d'INR entre 1,5 et 2,5, diurétiques adaptés aux signes d'insuffisance cardiaque droite, oxygénothérapie selon le degré d'hypoxie [23].

Une multithérapie antirétrovirale efficace (définie par au minimum une trithérapie incluant deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), associés à soit un inhibiteur de protéase (IP) soit un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI)) a été débutée chez les patients qui n'en recevaient pas au moment du diagnostic de l'HTAP, indépendamment de leur nombre de lymphocytes T (LT) CD4 et de leur charge virale (CV) VIH.

Concernant les traitements spécifiques de l'HTAP, il n'y a actuellement pas de consensus concernant les HTAP dans le cadre du VIH [24]. Les prescriptions se sont donc basées sur les recommandations concernant les HTAP idiopathiques [21, 23, 25], la disponibilité des traitements selon l'époque, les spécificités liées au statut VIH des patients, et les pratiques propres aux équipes médicales. Les patients avec un test au NO positif ont été traités en première intention par un inhibiteur calcique. Parmi les analogues des prostacyclines, l'époprosténol IV a été indiqué chez les patients en classe fonctionnelle III et IV de la New York Heart Association (NYHA) et l'iloprost inhalé chez les patients en classe fonctionnelle III. Le bosentan a été indiqué en première intention chez les patients en classe fonctionnelle III de la NYHA et chez les patients en classe II avec un index cardiaque abaissé, ainsi qu'en alternative à l'époprosténol IV. Le sildénafil a été indiqué en deuxième intention chez les patients en classes fonctionnelles II et III, seul ou en association avec un autre traitement spécifique de l'HTAP. Si les patients ne s'amélioraient pas avec le traitement de première ligne, un changement de classe a été effectué, ou un deuxième traitement ajouté.

### **3) Evaluation et suivi des patients**

Les données recueillies au moment du diagnostic d'HTAP ont concerné en premier lieu les paramètres en rapport avec l'HTAP : la classe fonctionnelle NYHA évaluant le degré de dyspnée, le périmètre de marche de 6 minutes (PM6min) reconnu pour refléter le handicap fonctionnel [26], les signes d'insuffisance cardiaque droite, les paramètres hémodynamiques issus du cathétérisme cardiaque droit. De façon parallèle, nous avons colligé des données concernant l'infection par le VIH : mode de contamination, ancienneté du diagnostic, nombre de LT CD4, CV VIH (le seuil d'indéteçtabilité choisi a été 1,7 log copies/ml, soit 50 copies/ml), coinfections avec les hépatites B ou C, présence ou non d'une multithérapie antirétrovirale efficace au moment du diagnostic d'HTAP. Les patients ont été réévalués entre 3 et 6 mois après l'instauration du traitement de première ligne, puis 3 à 6 mois après chaque changement thérapeutique ou en cas de dégradation clinique. Le cathétérisme cardiaque droit a été répété chaque année environ. L'évaluation finale correspond à la dernière évaluation réalisée avant mai 2008, date d'arrêt de l'étude.

### **4) Analyse statistique**

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel Statview, version 5.0 (SAS Institute, Cary, NC). Les données correspondent à la médiane [1<sup>er</sup> – 3<sup>e</sup> quartile]. Les groupes ont été comparés par les tests de Kruskal-Wallis, Mann-Whitney, Chi-2, et Wilcoxon. Pour les analyses de survie, la date d'origine utilisée est la date du diagnostic d'HTAP. Les patients perdus de vue ont été censurés à la date de leur dernière visite. La probabilité de survie de chaque groupe a été calculée par la méthode de Kaplan-Meier et comparée par le test du logrank. Les facteurs pronostics de survie ont été déterminés par des analyses uni et multivariées. L'analyse univariée, basée sur le modèle du hasard proportionnel, a été utilisée pour évaluer la relation entre la survie et les paramètres démographiques, l'histoire médicale

et les valeurs hémodynamiques au moment du diagnostic d'HTAP. Pour les variables continues, les patients ont été séparés en deux groupes de part et d'autre de la valeur médiane. Les résultats sont exprimés en risque relatif avec un intervalle de confiance de 95%. Une analyse multivariée selon le modèle de Cox a été effectuée pour examiner l'effet indépendant de chaque variable sur la survie, afin de contrôler d'éventuels facteurs confondants. Les variables avec un  $p$  inférieur ou égal à 0,1 dans l'analyse univariée sans colinéarité ont été inclus dans l'analyse multivariée.

## **RESULTATS**

### **1) Caractéristiques des patients au moment du diagnostic de l'HTAP**

Nous avons inclus 77 patients, 45 hommes et 32 femmes. Les caractéristiques des patients au moment du diagnostic sont décrites dans le **tableau 1**. L'UDIV (36% des patients) et la contamination par voie hétérosexuelle (34% des patients) étaient les deux principaux modes de contamination pour le VIH. 62 patients étaient sous multithérapie antirétrovirale (ARV) au moment du diagnostic d'HTAP, comprenant au moins un IP pour 37 patients. 60 patients avaient des LT CD4 supérieurs à 200/mm<sup>3</sup>, 30 patients avaient une charge virale indétectable. Le délai médian entre le diagnostic de l'infection par le VIH et celui de l'HTAP était de 11,1 ans [4,1-15,4] ; ce délai était significativement plus long pour les patients en classe fonctionnelle IV de la NYHA. L'HTAP avait révélé l'infection par le VIH chez seulement une patiente. Le délai médian entre le début des symptômes et le diagnostic d'HTAP était de 6 mois [4-12]. Le PM6min, la PAPm, l'IC et les RVP étaient significativement plus altérés chez les patients en classe fonctionnelle III et IV de la NYHA que chez les patients en classe fonctionnelle II de la NYHA.

### **2) Traitements instaurés en première intention (figure 1)**

Au moment du diagnostic d'HTAP, les 15 patients qui n'avaient pas de traitement antirétroviral en recevaient un, même s'il n'y avait pas d'indication sur leurs paramètres immuno-virologiques. Ces 15 patients avaient initialement une CV VIH médiane de 4,2 log [3,4-4,8] et un nombre de CD4 médian de 279/mm<sup>3</sup> [120-500]. 4 patients avaient des CD4 inférieurs à 200/mm<sup>3</sup>.



**Tableau 1** : caractéristiques de la population au moment du diagnostic d'HTAP

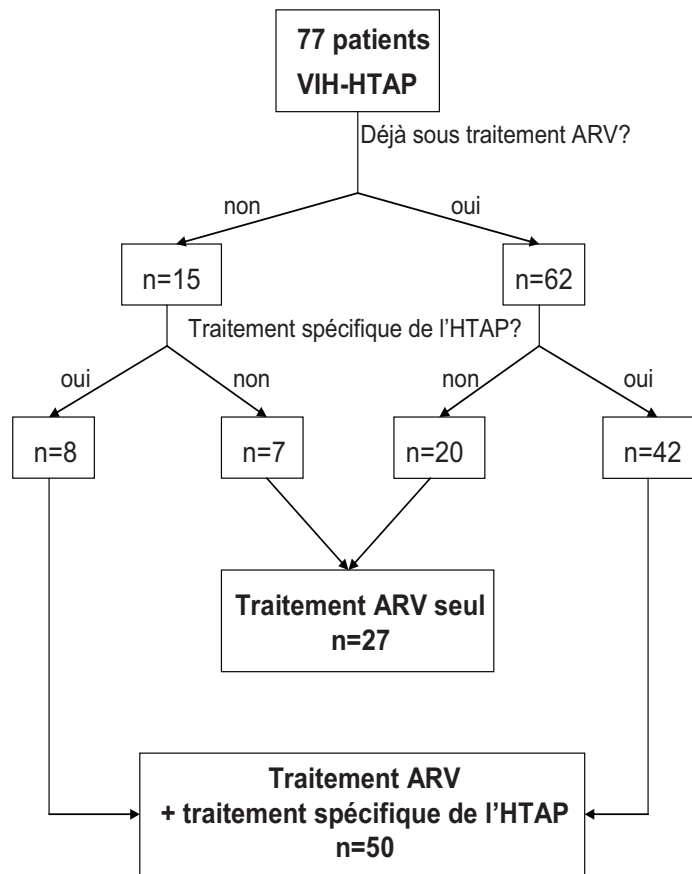
	Population totale n= 77	Patients en classe II de la NYHA n=17	Patients en classe III de la NYHA n=53	Patients en classe IV de la NYHA n=7	<i>p</i>
Age (années) Homme/Femme	41 [37-44] 45/32	39 [37-41] 10/7	41 [37-45] 30/23	45 [42-53]* 5/2	0,02
Mode de contamination pour le VIH :					
-UDIV	28	8	16	4	NS
-Homosexuel	14	1	11	2	
-Hétérosexuel	26	7	18	1	
-Transfusion	5	0	5	0	
-Inconnu	4	1	3	0	
Nombre de CD4 (/mm <sup>3</sup> )	302 [208-493]	332 [185-466]	300 [211-493]	363 [231-488]	0,89
Nombre de patient ayant des CD4>200/mm <sup>3</sup>	60 (78%)	13 (76%)	41 (77%)	6 (81%)	NS
CV VIH (log copies/ml)	3,2 [0-4,6]	2,1 [0-5,0]	3,2 [0-4,6]	4,1 [0-4,5]	0,98
Nombre de patients ayant une CV indétectable	30 (39%)	8 (47%)	19 (36%)	3 (43%)	NS
Multithérapie ARV	62 (81%)	15 (88%)	42 (79%)	5 (71%)	NS
Coinfection VHB,VHC	38 (50%)	10 (59%)	23 (43%)	5 (71%)	NS
Durée de l'infection par le VIH (années)	11,1 [4,1-15,4]	9,4 [4,2-16]	10,3 [3,8-14,8]	18,5 [12,1-19,5]*§	0,02
Insuffisance cardiaque droite	14 (18%)	0	9 (17%)	5 (71%)§§	0,01
PM6min (m)	375 [288-421]	458 [419-533]	360 [298-401]§	180 [131-263]§§	<0,001
Paramètres hémodynamiques :					
-POD (mm Hg)	6 [4-10]	4 [3-7]	6 [4-10]	6 [4-13]	0,17
-PAPm (mm Hg)	47 [40-52]	40 [33-47]	47 [42-53]*	50 [47-61]*	<0,01
-IC (L/min/m <sup>2</sup> )	2,8 [2,4-3,4]	3,6 [2,8-4,0]	2,6 [2,3-3,3]§	2,6 [2,5-3,0]§	0,01
-RVP (dyn.s/cm <sup>5</sup> )	689 [524-852]	455 [258-614]	757 [548-896]*	800 [662-901]*	<0,01
-SVO2 (%)	62 [57-66]	66 [62-69]	60 [53-66]*	58 [47-64]*§	0,01
-test au NO positif	1	0	1	0	

\*: *p*<0,05 versus patients en classe fonctionnelle II de la NYHA

§ : *p*<0,05 versus patients en classe fonctionnelle III de la NYHA

§ : *p*<0,005 versus patients en classe fonctionnelle II de la NYHA

**Figure 1** : traitements introduits en première intention au moment du diagnostic d'HTAP



50 patients étaient traités en première intention par un traitement spécifique de l'HTAP : le seul patient ayant un test au NO positif était traité par inhibiteur calcique, 3 patients étaient traités par époprostenol IV (2 patients en classe III et 1 patient en classe IV de la NYHA), 1 patient par iloprost inhalé et les 45 autres par bosentan. Au total, 27 patients n'avaient pas de traitement spécifique de l'HTAP en première intention (**figure 1**).

Les caractéristiques des patients en fonction de la stratégie thérapeutique initiale choisie sont notées dans le **tableau 2** : les patients traités par traitement spécifique de l'HTAP en première intention avaient des HTAP plus sévères que les autres, tant sur le plan clinique qu'hémodynamique ; les données en rapport avec l'infection par le VIH étaient par contre non statistiquement différentes entre les deux groupes.

### **3) Evolution sous traitement**

Le **tableau 3** rapporte l'évolution des 7 patients pour lesquels un traitement par multithérapie antirétrovirale seule était initié au moment du diagnostic d'HTAP, sans traitement spécifique de l'HTAP. L'évolution de l'HTAP était très variable selon chaque patient. 3 patients avaient par la suite bénéficié d'un traitement spécifique de l'HTAP, par bosentan pour 2 patients et par époprostenol IV pour le 3<sup>e</sup> qui avait une HTAP plus grave et qui en était ensuite décédé. Un autre patient parmi ces 7 était décédé d'un choc septique, 4 étaient vivants à la fin de l'étude, et 2 étaient perdus de vue.

Nous avons comparé l'évolution des paramètres de l'HTAP entre le diagnostic et l'évaluation finale chez les patients traités en première intention par multithérapie antirétrovirale seule (27 patients) et ceux ayant bénéficié dès le début d'un traitement spécifique de l'HTAP (50 patients) (**figure 2**). Dans le premier groupe, on notait une amélioration significative du PM6min, les autres paramètres étant stables au cours du temps ;

**Tableau 2:** comparaison des caractéristiques cliniques et hémodynamiques au moment du diagnostic d'HTAP entre les patients ne recevant pas de traitement spécifique de l'HTAP et ceux traités par un traitement spécifique de l'HTAP en première intention.

	Patients ne recevant pas un traitement spécifique de l'HTAP n=27	Patients recevant un traitement spécifique de l'HTAP n=50	<i>p</i>
NYHA I/II/III/IV, n PM6min, m	0/13/13/1 400 [331-454]	0/4/40/6 369 [290-416]	<0,01 0,09
POD, mm Hg PAPm, mm Hg IC, L/min/m <sup>2</sup> RVP, dyn.s/cm <sup>5</sup> SVO2, %	4 [4-6] 40 [36-48] 3,1 [2,7-3,9] 541 [368-720] 65 [60-67]	6 [4-11] 50 [43-55] 2,6 [2,3-3,1] 800 [576-950] 59 [51-65]	0,02 <0,01 0,001 <0,001 0,01
Traitement ARV LT CD4, /mm <sup>3</sup> LT CD4>200/mm <sup>3</sup> , n CV VIH, log copies/ml CV VIH indétectable, n	20 (74%) 322 [141-445] 19 (70%) 3,5 [0-4,8] 10 (37%)	42 (84%) 301 [214-500] 41 (82%) 3,3 [0-4,5] 20 (40%)	NS 0,44 NS 0,82 NS

**Tableau 3:** Evolution des 7 patients ayant bénéficié de la mise en place d'un traitement par multithérapie antirétrovirale seule au moment du diagnostic d'HTAP ; comparaison des différents paramètres avant et après la mise sous traitement.

Les patients 4, 5 et 7 ont ensuite bénéficié d'un traitement spécifique de l'HTAP. Le patient 3 est décédé d'un choc septique, le patient 7 est décédé d'HTAP un mois après le début du traitement par époprostenol IV, les patients 1 et 2 ont été perdus de vue.

	Patients							Médiane [1 <sup>er</sup> -3 <sup>e</sup> quartile]	p
	1	2	3	4	5	6	7		
Durée du traitement par ARV seuls, mois	8	10	37	43	4	47	4	10 [5-41]	
Classe fonctionnelle NYHA									
Au diagnostic d'HTAP	III	II	III	III	III	III	IV		
A la dernière évaluation sous ARV seuls	III	II	II	III	III	III	III		
PM6min, m									0,04
Au diagnostic d'HTAP	270	357	273	332	365	350	280	332 [275-355]	
A la dernière évaluation sous ARV seuls	270	481	420	425	430	395	280	420 [309-429]	
PAPm, mm Hg									NS
Au diagnostic d'HTAP	39	35	48	60	52	47	59	48 [41-57]	
A la dernière évaluation sous ARV seuls	37	37	26	62	56	53	67	53 [37-61]	
IC, L/min/m <sup>2</sup>									NS
Au diagnostic d' HTAP	2,6	3,6	3,1	2,9	3,0	3,0	2,5	3,0 [2,7-3,1]	
A la dernière évaluation sous ARV seuls	2,9	4,5	2,8	3,1	2,7	4,2	1,8	2,9 [2,7-4,0]	
RVP, dyn.s/cm <sup>5</sup>									NS
Au diagnostic d'HTAP	800	393	686	829	723	486	805	723 [536-822]	
A la dernière évaluation sous ARV seuls	765	310	357	923	867	380	1362	765 [363-909]	
CV VIH, log copies/ml									0,02
Au diagnostic d'HTAP	5	5,8	5,2	2,2	4,8	4,4	4,1	4,8 [4,1-5,2]	
A la dernière évaluation sous ARV seuls	0	4,8	0	0	0	0	0	0 [0- 0]	
Nombre de LT CD4, /mm <sup>3</sup>									0,06
Au diagnostic d'HTAP	321	232	23	322	37	92	500	232 [51-322]	
A la dernière évaluation sous ARV seuls	632	220	322	550	164	61	970	322 [178- 612]	

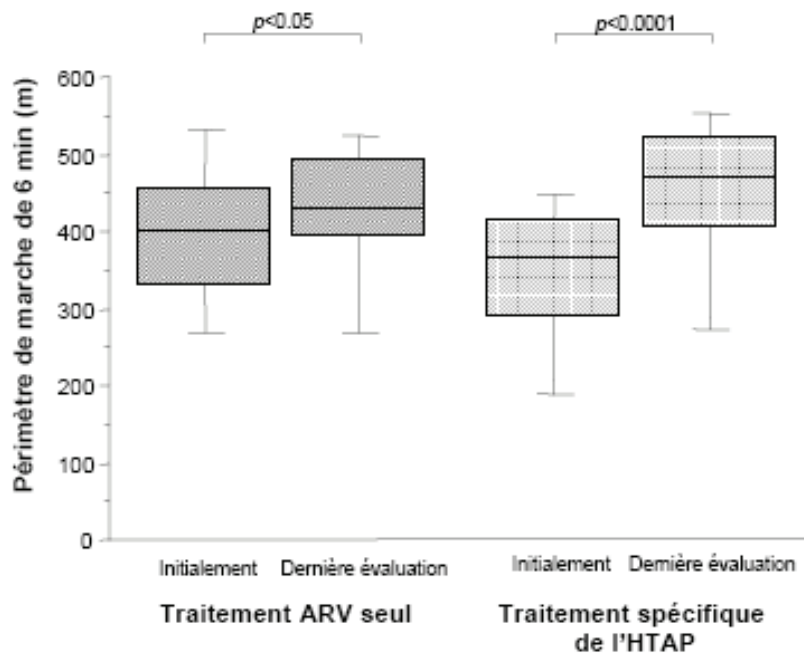
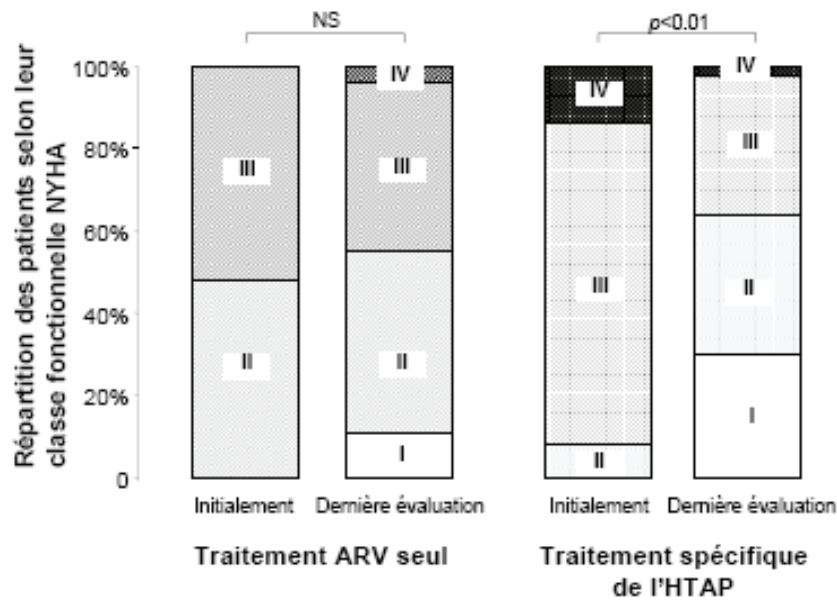
dans le deuxième groupe, pour une durée de suivi identique, tous les paramètres évoluaient favorablement de façon significative. Le nombre de LT CD4 et la CV VIH s'amélioraient dans les deux groupes. Il n'y avait par contre pas de différence de survie entre les deux groupes.

Parmi les 27 patients initialement traités par ARV seuls, 8 recevaient par la suite un traitement spécifique de l'HTAP (époprostenol IV pour 1 patient et bosentan pour les 7 autres). Seuls 19 patients n'avaient que des ARV tout au long de notre étude.

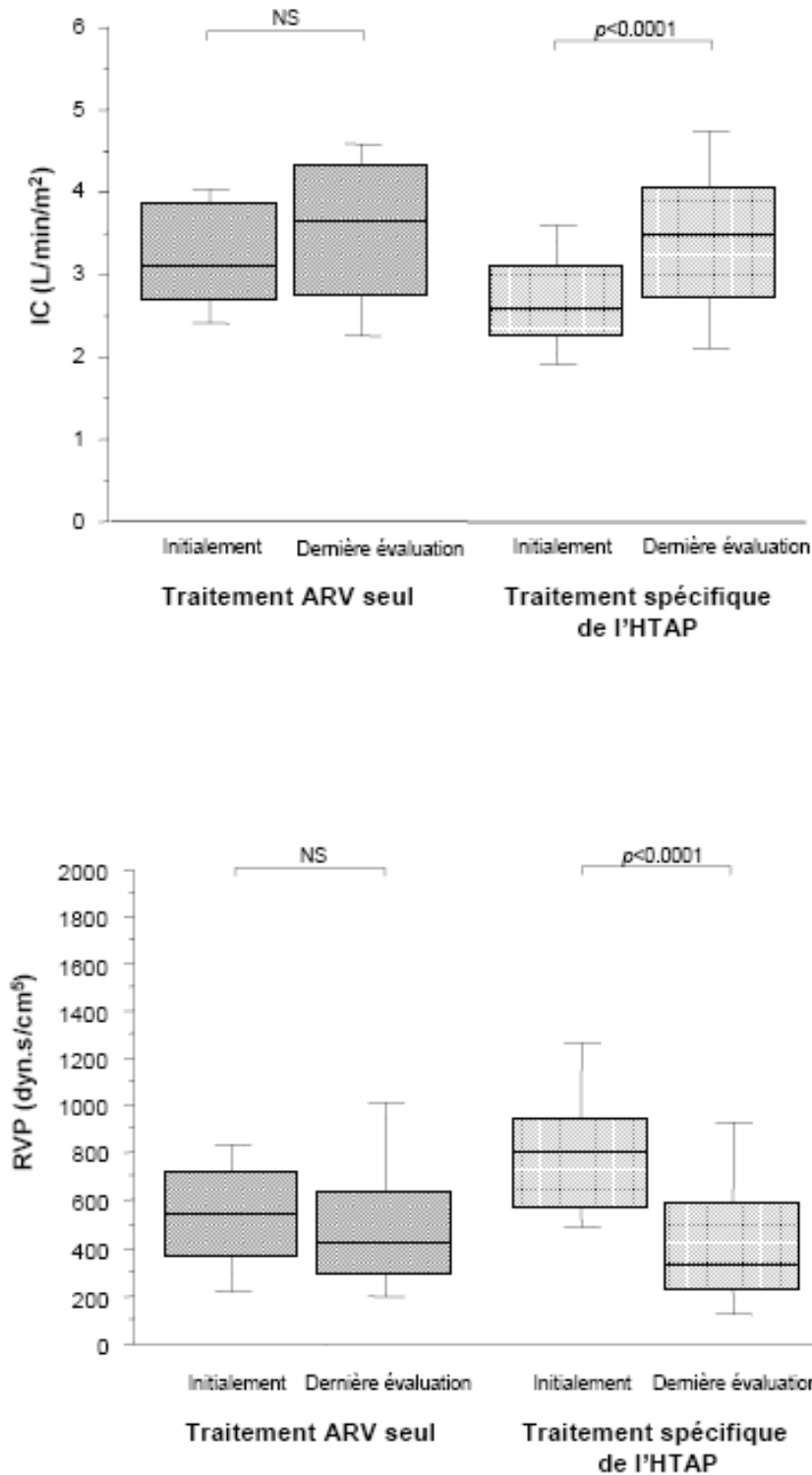
Parmi les 50 patients traités en première intention par un traitement spécifique de l'HTAP, 42 gardaient leur traitement de première intention tout au long de l'étude. 6 patients bénéficiaient de changement thérapeutique : arrêt de l'époprostenol pour 2 patients, qui était remplacé par du bosentan pour l'un et par de l'iloprost pour l'autre ; arrêt du bosentan pour 3 patients, au profit de l'époprostenol pour l'un, de l'iloprost pour le 2<sup>e</sup>, et du sildenafil pour le 3<sup>e</sup> ; adjonction du sildenafil au bosentan pour 1 patient. Le bosentan était arrêté chez 2 patients et aucun autre traitement de l'HTAP n'était entrepris. L'arrêt du bosentan était dû à des effets secondaires dans 3 cas : élévation des transaminases dans deux cas, et survenue d'un œdème pulmonaire dans un cas.

Le seul patient ayant un test au NO positif était traité pendant toute la durée de l'étude par un inhibiteur calcique, soit plus de 7,5 ans. On observait une amélioration de son HTAP à la dernière évaluation par rapport au moment du diagnostic : la classe fonctionnelle NYAH était passée de III à I, le PM6min de 333 à 445m, la PAPm de 45 à 27 mm Hg, l'IC de 1,8 à 3,1 L/min/m<sup>2</sup>, les RVP de 806 à 234 dyn.s/cm<sup>5</sup>.

**Figure 2** : évolution des patients traités par multithérapie antirétrovirale seule au moment du diagnostic d'HTAP (n=27) comparée à celle des patients traités par l'association ARV et traitement spécifique de l'HTAP en première intention (n=50).



**Figure 2 (suite)** : évolution des patients traités par multithérapie antirétrovirale seule au moment du diagnostic d'HTAP (n=27) comparée à celle des patients traités par l'association ARV et traitement spécifique de l'HTAP en première intention (n=50).





#### **4) Evaluation de la survie des patients**

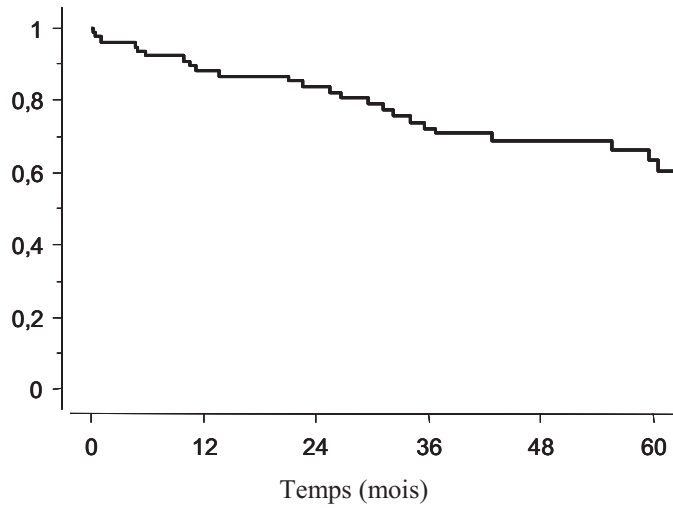
A la fin de notre étude, le 1<sup>er</sup> mai 2008, 49 patients étaient vivants, 26 étaient décédés (soit 34%), et 2 étaient perdus de vue. Parmi les décès, 15 étaient attribuables directement à l'HTAP (soit 58% des décès), 3 étaient liés au VIH, 5 à des infections, 1 à un cancer, 1 à une hémorragie cérébrale, et le dernier était de cause inconnue. Les 15 patients décédés d'HTAP avaient lors de leur évaluation initiale et finale une CV VIH plus basse et des LT CD4 plus élevés que les patients décédés d'autres causes. Dans le sous-groupe des patients n'ayant pas reçu initialement de traitement spécifique de l'HTAP (27 patients), 12 patients étaient décédés, soit 44% (7 d'HTAP et 5 d'autres causes), alors que dans le sous-groupe des patients ayant eu en première intention un traitement spécifique de l'HTAP (50 patients), il y avait 14 décès, soit 28% (8 d'HTAP et 6 d'autres causes).

La survie globale des patients, pour un suivi total médian de 3,4 ans [1,8-5], était de 88% à un an, 84% à deux ans, 72% à trois ans, et 63% à cinq ans (**figure 3A**). La survie des patients initialement en classe fonctionnelle II ou III de la NYHA n'était pas différente, par contre celle des patients en classe fonctionnelle IV était significativement moins bonne (**figure 3B**).

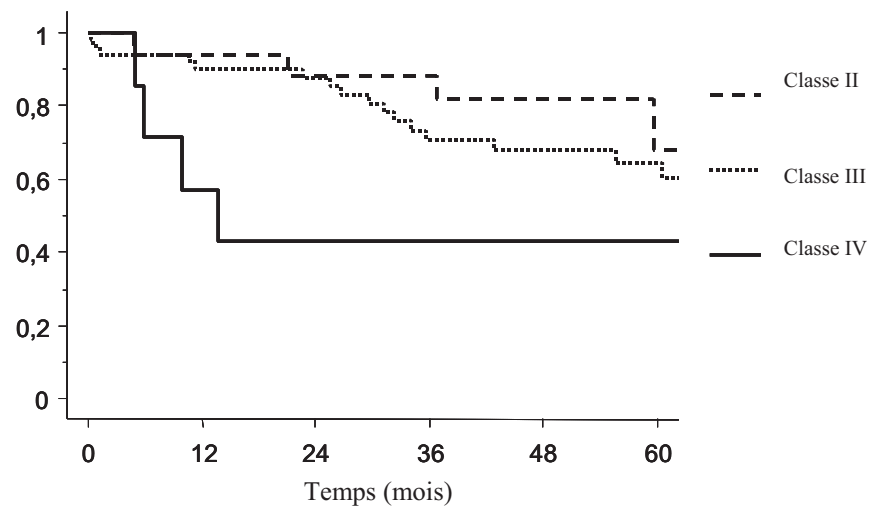
#### **5) Facteurs associés à la mortalité**

En analyse univariée, les facteurs associés à une diminution de la survie étaient les antécédents d'insuffisance cardiaque droite, le stade fonctionnel IV de la NYHA, l'index cardiaque inférieur à 2,8 L/min/m<sup>2</sup> (valeur médiane), le fait d'avoir une CV VIH détectable, et des LT CD4 inférieurs à 200/mm<sup>3</sup> (**tableau 4**). En analyse multivariée, seuls l'index cardiaque inférieur à 2,8 L/min/m<sup>2</sup> (5,02 [1,7-14,29] ;  $p=0,0028$ ) et les CD4 inférieurs à 200/mm<sup>3</sup> (6,26 [2,33-16,64]) ;  $p=0,0002$ ) étaient des facteurs indépendants associés à la mortalité.

**Figure 3** : courbes de survie, selon la méthode de Kaplan-Meier. La survie a été calculée à partir du diagnostic de l'HTAP jusqu'à la fin de l'étude.



**A** : survie globale des patients



**B** : survie en fonction de la classe fonctionnelle NYHA

**Tableau 4** : recherche de facteurs pronostiques de l'HTAP parmi les caractéristiques initiales des patients, par analyse univariée selon le modèle de régression de Cox. Un risque relatif supérieur à 1 correspond à un risque accru de décès.

Variables	Risque relatif (limites de l'intervalle de confiance à 95%)	<i>p</i>
Age	1,02 (0,97-1,07)	0,45
Femme/homme	1,07 (0,47-2,42)	0,88
Antécédent d'insuffisance cardiaque droite	2,77 (1,22-6,28)	0,01
Coinfection par les hépatites B ou C	1,28 (0,58-2,82)	0,53
UDIV	1,20 (0,54-2,64)	0,66
Classe fonctionnelle IV de la NYHA	3,41 (1,16-10,06)	0,03
PM6min < 370 m	1,79 (0,79-4,05)	0,16
CV VIH positive	2,44 (1,06-5,56)	0,04
Nombre de LT CD4 < 200/mm <sup>3</sup>	3,13 (1,39-7,14)	0,006
Traitement antirétroviral	1,41 (0,53-3,85)	0,49
POD > 6 mm Hg	1,20 (0,54-2,68)	0,65
PAPm > 47 mm Hg	1,49 (0,67-3,33)	0,33
IC < 2,8 L/min/m <sup>2</sup>	2,65 (1,12-5,94)	0,02
RVP > 693 dyn.s/cm <sup>5</sup>	1,76 (0,73-4,26)	0,21

## DISCUSSION

### 1) Caractéristiques initiales des patients

Dans notre série, l'âge médian des patients (41 ans) au moment du diagnostic d'HTAP est plus élevé que dans les séries plus anciennes, où il est plutôt entre 30 et 35 ans (**tableau 5**), ce qui peut correspondre entre autres au vieillissement de la population infectée par le VIH [27]. De plus, le délai entre le diagnostic de l'infection par le VIH et celui de l'HTAP est également plus long. Cet allongement ne s'explique pas par un retard au diagnostic d'HTAP puisque le délai entre le début des symptômes d'HTAP et le diagnostic reste le même (délai médian de 6 mois). Par contre, nos patients sont plus souvent sous multithérapies antirétrovirales, ont une CV VIH mieux contrôlée et des LT CD4 plus élevés que dans les séries plus anciennes. Ceci peut suggérer que le contrôle de l'infection retarde l'apparition de l'HTAP, mais ne semble pas l'empêcher, puisque la prévalence de l'HTAP au cours de l'infection par le VIH n'a pas évolué ces quinze dernières années (prévalence de 0,5% environ) [6, 28]. Cette stabilité de la prévalence au cours du temps peut cependant être liée en partie à une augmentation de la survie de ces patients. En effet, dans la cohorte suisse de patients infectés par le VIH, l'incidence de l'HTAP est passée de 0,21% en 1995 à 0,03% en 2006 [29].

L'HTAP semble moins sévère initialement dans notre série par rapport aux séries plus anciennes (**tableau 5**). La PAPm est plus basse et l'IC plus élevé, mais les paramètres cliniques ne vont pas forcément dans ce sens, puisque nous avons en proportion plus de patients en classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA par exemple que dans la série de Nunes *et al.* [19]. Cette tendance à la diminution de la gravité de l'HTAP n'est *a priori* pas liée à un diagnostic plus précoce, mais pourrait elle aussi être en rapport avec l'amélioration du contrôle de l'infection par le VIH.

**Tableau 5** : comparaison de notre étude aux autres séries d'HTAP-VIH de la littérature

	année	n	Age au diagnostic d'HTAP	Nombre d'UDIV	Durée de l'infection VIH avant l'HTAP (années)	Nombre de patients ayant des LT CD4 <200/mm <sup>3</sup>	Multithérapie antirétrovirale au moment du diagnostic d'HTAP	PAPm (mm Hg)	IC (L/min/m <sup>2</sup> )	Médiane de survie (mois)	Survie à 1, 2, et 3 ans
Speich <i>et al.</i> [28]	1991	6	30+/-5	5 (83%)	-	3 (50%)	0	-	-	8,5	-
Petitpretz <i>et al.</i> [30]	1994	20	32+/-5	12 (60%)	5+/-2	12 (60%)	0	50+/-11	2,6+/-0,5	-	53% ; 53% ; 24%
Opravil <i>et al.</i> [5]	1997	19	30 (médiane)	16 (84%)	-	12 (63%)	0	-	-	15,6	58% ; 32% ; 21%
Nunes <i>et al.</i> [19]	2003	82	34+/-6	48 (58%)	6,4+/-3,7	42 (51%)	39 (48%)	51+/-11	2,6+/-0,7	36	73% ; 60% ; 47%
Zuber <i>et al.</i> [20]	2004	47	34,4 (médiane)	33 (70%)	7,7 (médiane)	28 (60%)	-	-	-	32,4	-
Etude actuelle	2008	77	41 (médiane)	28 (36%)	11,1 (médiane)	17 (22%)	62 (80%)	47 (médiane)	2,8 (médiane)	>64	88% ; 84% ; 72%

Les deux modes de contamination pour le VIH prédominant dans notre série sont l'UDIV (36%) et la contamination par voie hétérosexuelle (34%). Nous avons une proportion moins importante d'UDIV que dans les autres séries, où ce mode de contamination est souvent très largement majoritaire (**tableau 5**). La proportion d'UDIV dans les études est cependant biaisée par l'inclusion ou non des patients avec hypertension portale, cette population étant souvent coïnfectée par les virus des hépatites, notamment l'hépatite C. Les patients contaminés par UDIV sont tout de même surreprésentés dans notre série par rapport à l'ensemble de la population infectée par le VIH, puisque l'UDIV ne représente que 1,2 à 2,8% des modes de contamination dans les régions concernées par notre étude (source INVS).

L'obstruction des artérioles pulmonaires par injection de matériel étranger constitue la principale hypothèse pouvant expliquer la prévalence de l'HTAP plus importante chez les patients UDIV, mais ceci n'a jamais été prouvé histologiquement [30]. Par contre, ce mode de transmission ne constitue pas un facteur pronostique dans notre série, ce qui est en accord avec la littérature, qui ne montre pas de différence en terme de gravité de l'HTAP par rapport aux autres modes de transmission [4, 6, 19].

## **2) Impact des traitements sur l'évolution**

Dans notre étude, nous avons montré que les patients traités par multithérapie antirétrovirale seule en première intention amélioraient significativement leur PM<sub>6</sub>min, mais par contre restaient stables dans le temps au niveau de leur classe fonctionnelle NYHA, de leur index cardiaque et de leurs résistances vasculaires pulmonaires. *A contrario*, les patients traités en première intention par un traitement spécifique de l'HTAP amélioraient tous leurs paramètres. Les patients traités par multithérapie ARV seule en première intention avaient cependant une HTAP moins sévère au moment du diagnostic. Les traitements antirétroviraux semblent efficaces sur le plan viro-immunologique dans notre étude, car on retrouve à la

dernière évaluation une CV VIH indétectable chez 76% des patients traités, ce qui correspond aux données de la littérature [27].

L'effet des multithérapies antirétrovirales sur l'HTAP reste encore controversé à l'heure actuelle, bien que sa mise en place au moment du diagnostic d'HTAP soit recommandée par de nombreux auteurs [5, 20, 24]. Certaines études *in vitro* et dans des modèles animaux montreraient une augmentation de la production d'endothéline 1 et une prolifération endothéliale liée à ces traitements [31, 32]. Une étude incluant 1000 patients infectés par le VIH retrouve de façon significative plus d'HTAP chez les patients ayant un traitement antirétroviral efficace qu'avant l'ère de ces multithérapies [33] et d'autres auteurs ont décrit l'aggravation de l'HTAP de deux patients sous traitement ARV [34]. Cependant, la plupart des études vont plutôt dans le sens d'un bénéfice de ces traitements. Zuber et *al.* ont montré, dans une série rétrospective de 47 patients avec un suivi médian de 2,7 ans, une amélioration de la PAP chez les patients traités par multithérapie antirétrovirale efficace avec une stabilité du stade NYHA, alors que les patients traités uniquement par deux INTI avaient une stabilité de leur PAP et ceux n'ayant aucun traitement antirétroviral avaient une dégradation de leur PAP. La PAP n'était évaluée que par échographie cardiaque [20]. Une autre étude comparant un traitement par ARV efficace seul *versus* ARV efficace associé au bosentan révèle, sur un suivi de deux ans, une amélioration significative du PM6min dans les deux groupes, mais une amélioration des paramètres hémodynamiques (PAPm, RVP, IC) seulement dans le groupe traité par bosentan [35]. Nos propres résultats sont concordants avec cette étude, et vont dans le sens d'un bénéfice global des multithérapies antirétrovirales, mais qui n'est probablement pas suffisant. Nous avons également analysé de manière individuelle les 7 patients pour lesquels un traitement ARV seul a été introduit en première intention : l'évolution de l'HTAP était très variable d'un sujet à l'autre et nous ne pouvons pas tirer de conclusion sur un nombre de patients aussi faible. Si un traitement par ARV seul est choisi en

première intention, il faut probablement réévaluer précocement ces patients. Récemment, il a été montré que le virus du VIH lui-même était responsable en partie des atteintes cardiovasculaires des patients infectés, et la tendance actuelle est de traiter de plus en plus tôt par ARV [36]. Par analogie, il semble difficile de ne pas recommander de traitement ARV dans l'HTAP, pathologie également liée à une atteinte endothéliale dont la physiopathologie semble impliquer l'inflammation provoquée par le virus.

A la fin de notre étude, 21 patients n'ont pas de traitement spécifique de l'HTAP, 48 sont traités par bosentan, dont un en association à du sildenafil, un patient est traité par sildenafil seul, 3 par époprostenol IV, 3 par iloprost inhalé, et un patient est sous inhibiteur calcique. Le bosentan, antagoniste des récepteurs de l'endothéline, est le traitement le plus prescrit. Ce traitement, mis sur le marché depuis 2002, a déjà montré son efficacité dans l'HTAP-VIH au cours de plusieurs études, en améliorant les paramètres cliniques et hémodynamiques sans impact négatif sur le contrôle de la pathologie VIH [37, 38]. 10 patients ont même normalisé sous bosentan leurs paramètres hémodynamiques au cours d'un suivi moyen de 2,6 ans [38]. Le principal effet secondaire est une augmentation des enzymes hépatiques, ce qui peut poser problème chez ces patients ayant déjà des traitements hépatotoxiques et des coinfections avec les hépatites B et C. Dans notre étude, seuls deux patients ont dû arrêter le bosentan pour élévation des enzymes hépatiques, dont un avait une hépatite C, alors que la moitié de notre population étudiée était porteuse d'hépatite (B ou C).

L'époprostenol IV, plus ancien, a également prouvé son efficacité dans l'HTAP-VIH, par une amélioration des paramètres hémodynamiques et du stade NYHA dans une petite série de 6 patients [39] et une amélioration de la survie dans une série de 20 patients [19]. La voie intraveineuse continue n'est cependant pas facile d'utilisation, surtout chez des patients immunodéprimés plus sensibles aux infections sur cathéter. Ce traitement est surtout recommandé en première intention chez les patients en stade IV de la NYHA [24].



Quand au sildenafil, qui a eu l'autorisation de mise sur le marché dans l'HTAP depuis 2006, il est parfois utilisé dans l'HTAP-VIH ; toutefois, il n'y a pas d'études dans la littérature sur son efficacité chez les patients porteurs du VIH mais seulement des cas cliniques décrits [40, 41]. Son principal inconvénient résulte des interactions avec les inhibiteurs de protéase, qui augmentent les taux circulants de sildenafil, métabolisé par le cytochrome P450 3A4, et de ce fait sa toxicité [42]. Le sildenafil ne semble donc pas être un traitement à choisir en première ligne dans le cadre de l'infection par le VIH, même si des études de plus grande envergure doivent être conduites. Il n'a d'ailleurs été utilisé qu'en seconde intention dans notre série et pour seulement deux patients.

Le seul patient de notre étude traité par inhibiteur calcique a nettement amélioré les caractéristiques cliniques et hémodynamiques de son HTAP après un suivi de plus de 7 ans. Ceci souligne l'importance de réaliser un test au NO systématiquement lors du premier cathétérisme cardiaque droit même chez les patients infectés par le VIH, qui sont pourtant habituellement peu répondeurs [21].

Un des points importants à discuter au vu de nos résultats serait éventuellement l'introduction plus précoce d'un traitement spécifique de l'HTAP associé au traitement antirétroviral, afin d'améliorer plus tôt les paramètres hémodynamiques de l'HTAP. Nous n'avons cependant pas de différence de survie entre les patients avec et sans traitement spécifique de l'HTAP en première intention. Une étude récente va également dans le sens d'un bénéfice de la mise en place plus précoce d'un traitement spécifique dans les HTAP de type « proliférantes » [43].

### 3) Survie et facteurs pronostiques

La durée médiane de suivi des patients dans notre étude est de 3,5 ans, ce qui permet une bonne appréciation de la survie. Les taux de survie de 88% à un an, 84% à deux ans, et 72% à trois ans, sont bien meilleurs que dans les séries plus anciennes (**tableau 5**). Par contre, cette survie est toujours beaucoup moins bonne que celle des patients porteurs du VIH n'ayant pas d'HTAP, qui est environ de 85% à cinq ans [44]. Elle se rapproche par contre de celle des HTAP idiopathiques, pour lesquelles la survie à un an est de 89% dans une étude française [1]. La proportion de décès liés à l'HTAP est de 58% dans notre série, alors qu'elle était de 72% dans la série de Nunes *et al.* en 2003 [19]. Ceci laisse à penser qu'avec les nouveaux traitements, qu'ils soient antirétroviraux ou spécifiques de l'HTAP, les patients HTAP-VIH meurent moins d'HTAP qu'auparavant.

En analyse univariée, les facteurs associés à une moins bonne survie sont l'absence de contrôle viro-immunologique (LT CD4 < 200/mm<sup>3</sup> et CV VIH détectable) et la gravité de l'HTAP (stade NYHA, signes d'insuffisance cardiaque droite, IC bas). En analyse multivariée, l'index cardiaque bas est un facteur de mauvais pronostic, comme dans l'HTAP idiopathique [7], ainsi que le nombre de LT CD4 inférieur à 200/mm<sup>3</sup>, ce qui avait déjà été décrit précédemment dans l'HTAP-VIH [19]. Ce nombre de LTCD4 bas est en fait un facteur pronostic de l'infection par le VIH en général [45] et pas seulement de l'HTAP liée au VIH. En effet, dans notre série, parmi les patients ayant des CD4 initiaux inférieurs à 200/mm<sup>3</sup>, les décès sont moins liés à l'HTAP que chez les patients ayant des CD4 initiaux supérieurs à 200/mm<sup>3</sup>.

#### **4) Limites de l'étude**

Le caractère rétrospectif de notre étude implique certaines limites, avec en particulier une perte d'informations sur le suivi des patients, même si nous n'avons eu que deux patients perdus de vue. Il est difficile de mesurer l'impact réel des traitements ARV sur la survenue de l'HTAP, car il aurait fallu pour cela avoir toutes les données sur les traitements ARV antérieurs au diagnostic d'HTAP. Des études prospectives pour évaluer le bénéfice des traitements dans cette pathologie grave semblent difficiles sur le plan éthique.

Nous avons montré que les coinfections par les hépatites virales n'étaient pas un facteur pronostique de l'HTAP-VIH. Nous avons cependant exclu de notre étude les patients ayant une hypertension portale (qui constitue un autre facteur de risque indépendant d'HTAP), donc probablement une grande partie des coinfections. En effet, la prévalence des hépatites dans l'infection par le VIH en France est de 24,3% pour l'hépatite C et de 37,6% pour l'hépatite B (infection active ou cicatrice sérologique) [27]. Notre population n'est donc pas représentative de toutes les HTAP-VIH, et d'autres études seraient nécessaires pour évaluer les HTAP-VIH associées aux hépatites virales, avec ou sans hypertension portale.

**THESE SONTENUE PAR :** Mathilde GUILLAUME

**TITRE :** Hypertension artérielle pulmonaire associée au VIH : survie et facteurs pronostiques actuels. Etude rétrospective de 77 cas d'octobre 2000 à janvier 2008.

## CONCLUSION

Nous avons réalisé une analyse rétrospective observationnelle de 77 patients ayant une HTAP dans le cadre d'une infection par le VIH, diagnostiquée entre octobre 2000 et janvier 2008, en excluant les autres facteurs de risque d'HTAP et notamment les hypertensions portales. La période de cette étude a été choisie pour avoir à disposition des multithérapies antirétrovirales efficaces et de nouveaux traitements spécifiques de l'HTAP.

Notre analyse des caractéristiques de la population au moment du diagnostic d'HTAP a montré, par rapport aux études plus anciennes, que l'HTAP survenait plus tard au cours de l'évolution de la pathologie VIH, avec peut-être des paramètres hémodynamiques moins graves, que la proportion d'UDIV avait diminué, mais que le fait d'avoir un traitement antirétroviral efficace et une CV VIH contrôlée n'empêchait pas la survenue de cette maladie.

Les patients ont reçu au moment du diagnostic d'HTAP, en fonction de la gravité, soit uniquement une multithérapie antirétrovirale (qui a été poursuivie s'ils l'avaient déjà), soit une multithérapie antirétrovirale associée à un traitement spécifique de l'HTAP. Les patients traités par antirétroviraux seuls ont une amélioration clinique mais pas hémodynamique de leur HTAP, alors que ceux ayant un traitement spécifique de l'HTAP ont une amélioration de tous leurs paramètres – mais ceux-ci étaient plus altérés initialement. La survie est identique dans ces deux groupes. On peut cependant se poser la question d'introduire plus précocement un traitement spécifique de l'HTAP, ce qui mériterait d'autres études. Par ailleurs, le traitement spécifique de l'HTAP le plus utilisé dans notre série est le bosentan.

Nous avons également montré que la survie de ces patients s'était nettement améliorée par rapport aux séries plus anciennes. Les facteurs pronostiques indépendants (index cardiaque et taux de LTCD4) sont liés d'une part à la gravité initiale de l'HTAP, qu'il conviendrait de dépister plus tôt, et d'autre part au stade avancé de l'infection par le VIH. Malgré cette amélioration de la survie, nous avons montré que l'HTAP restait la première cause de décès dans cette population. L'ère des nouvelles thérapeutique semble donc avoir eu un bénéfice chez ces patients, qui restent cependant graves et nécessitent une prise en charge spécifique et pluridisciplinaire (infectiologues et pneumologues).

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 16 décembre 2008

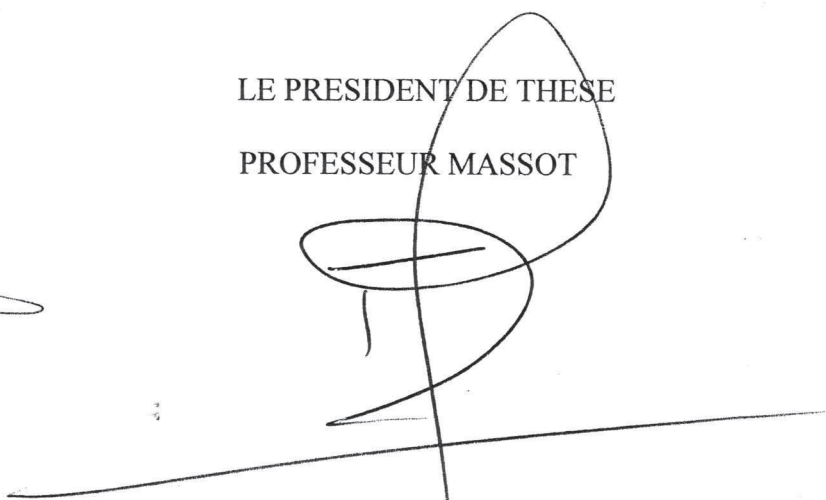
LE DOYEN

B. SELE



LE PRESIDENT DE THESE

PROFESSEUR MASSOT



## BIBLIOGRAPHIE

1. Humbert M., Sitbon O., Chaouat A., Bertocchi M., Habib G., Gressin V., Yaici A., Weitzenblum E., Cordier J.F., Chabot F., Dromer C., Pison C., Reynaud-Gaubert M., Haloun A., Laurent M., Hachulla E. and Simonneau G., *Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry*. Am J Respir Crit Care Med, 2006. **173**(9): p. 1023-30.
2. Simonneau G., Galie N., Rubin L.J., Langleben D., Seeger W., Domenighetti G., Gibbs S., Lebecq D., Speich R., Beghetti M., Rich S. and Fishman A., *Clinical classification of pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(12 Suppl S): p. 5S-12S.
3. Mesa R.A., Edell E.S., Dunn W.F. and Edwards W.D., *Human immunodeficiency virus infection and pulmonary hypertension: two new cases and a review of 86 reported cases*. Mayo Clin Proc, 1998. **73**(1): p. 37-45.
4. Mehta N.J., Khan I.A., Mehta R.N. and Sepkowitz D.A., *HIV-Related pulmonary hypertension: analytic review of 131 cases*. Chest, 2000. **118**(4): p. 1133-41.
5. Opravil M., Pechere M., Speich R., Joller-Jemelka H.I., Jenni R., Russi E.W., Hirschel B. and Luthy R., *HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. Swiss HIV Cohort Study*. Am J Respir Crit Care Med, 1997. **155**(3): p. 990-5.
6. Sitbon O., Lascoux-Combe C., Delfraissy J.F., Yeni P.G., Raffi F., De Zuttere D., Gressin V., Clerson P., Sereni D. and Simonneau G., *Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era*. Am J Respir Crit Care Med, 2008. **177**(1): p. 108-13.
7. McLaughlin V.V., Presberg K.W., Doyle R.L., Abman S.H., McCrory D.C., Fortin T. and Ahearn G., *Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines*. Chest, 2004. **126**(1 Suppl): p. 78S-92S.
8. Limsukon A., Saeed A.I., Ramasamy V., Nalamati J. and Dhuper S., *HIV-related pulmonary hypertension*. Mt Sinai J Med, 2006. **73**(7): p. 1037-44.
9. Pellicelli A.M., Palmieri F., Cicalini S. and Petrosillo N., *Pathogenesis of HIV-related pulmonary hypertension*. Ann N Y Acad Sci, 2001. **946**: p. 82-94.
10. Cool C.D., Kennedy D., Voelkel N.F. and Tuder R.M., *Pathogenesis and evolution of plexiform lesions in pulmonary hypertension associated with scleroderma and human immunodeficiency virus infection*. Hum Pathol, 1997. **28**(4): p. 434-42.
11. Humbert M., Monti G., Fartoukh M., Magnan A., Brenot F., Rain B., Capron F., Galanaud P., Duroux P., Simonneau G. and Emilie D., *Platelet-derived growth factor expression in primary pulmonary hypertension: comparison of HIV seropositive and HIV seronegative patients*. Eur Respir J, 1998. **11**(3): p. 554-9.
12. Mette S.A., Palevsky H.I., Pietra G.G., Williams T.M., Bruder E., Prestipino A.J., Patrick A.M. and Wirth J.A., *Primary pulmonary hypertension in association with human immunodeficiency virus infection. A possible viral etiology for some forms of hypertensive pulmonary arteriopathy*. Am Rev Respir Dis, 1992. **145**(5): p. 1196-200.
13. Marecki J.C., Cool C.D., Parr J.E., Beckey V.E., Luciw P.A., Tarantal A.F., Carville A., Shannon R.P., Cota-Gomez A., Tuder R.M., Voelkel N.F. and Flores S.C., *HIV-1 Nef is associated with complex pulmonary vascular lesions in SHIV-nef-infected macaques*. Am J Respir Crit Care Med, 2006. **174**(4): p. 437-45.
14. Voelkel N.F., Cool C.D. and Flores S., *From viral infection to pulmonary arterial hypertension: a role for viral proteins?* Aids, 2008. **22 Suppl 3**: p. S49-53.
15. Humbert M., *Mediators involved in HIV-related pulmonary arterial hypertension*. Aids, 2008. **22 Suppl 3**: p. S41-7.

16. Ehrenreich H., Rieckmann P., Sinowatz F., Weih K.A., Arthur L.O., Goebel F.D., Burd P.R., Coligan J.E. and Clouse K.A., *Potent stimulation of monocytic endothelin-1 production by HIV-1 glycoprotein 120*. J Immunol, 1993. **150**(10): p. 4601-9.
17. Giaid A., Yanagisawa M., Langleben D., Michel R.P., Levy R., Shennib H., Kimura S., Masaki T., Duguid W.P. and Stewart D.J., *Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension*. N Engl J Med, 1993. **328**(24): p. 1732-9.
18. Cool C.D., Rai P.R., Yeager M.E., Hernandez-Saavedra D., Serls A.E., Bull T.M., Geraci M.W., Brown K.K., Routes J.M., Tuder R.M. and Voelkel N.F., *Expression of human herpesvirus 8 in primary pulmonary hypertension*. N Engl J Med, 2003. **349**(12): p. 1113-22.
19. Nunes H., Humbert M., Sitbon O., Morse J.H., Deng Z., Knowles J.A., Le Gall C., Parent F., Garcia G., Herve P., Barst R.J. and Simonneau G., *Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. **167**(10): p. 1433-9.
20. Zuber J.P., Calmy A., Evison J.M., Hasse B., Schiffer V., Wagels T., Nuesch R., Magenta L., Ledergerber B., Jenni R., Speich R. and Opravil M., *Pulmonary arterial hypertension related to HIV infection: improved hemodynamics and survival associated with antiretroviral therapy*. Clin Infect Dis, 2004. **38**(8): p. 1178-85.
21. Galie N., Torbicki A., Barst R., Dartevelle P., Haworth S., Higenbottam T., Olschewski H., Peacock A., Pietra G., Rubin L.J., Simonneau G., Priori S.G., Garcia M.A., Blanc J.J., Budaj A., Cowie M., Dean V., Deckers J., Burgos E.F., Lekakis J., Lindahl B., Mazzotta G., McGregor K., Morais J., Oto A., Smiseth O.A., Barbera J.A., Gibbs S., Hoepfer M., Humbert M., Naeije R. and Pepke-Zaba J., *Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J, 2004. **25**(24): p. 2243-78.
22. Montani D., Jais X., Sitbon O., Capron F., Simonneau G. and Humbert M., *[Pulmonary arterial hypertension]*. Rev Mal Respir, 2005. **22**(4): p. 651-66.
23. Badesch D.B., Abman S.H., Simonneau G., Rubin L.J. and McLaughlin V.V., *Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines*. Chest, 2007. **131**(6): p. 1917-28.
24. Sitbon O., *HIV-related pulmonary arterial hypertension: clinical presentation and management*. Aids, 2008. **22 Suppl 3**: p. S55-62.
25. Humbert M., Sitbon O. and Simonneau G., *Treatment of pulmonary arterial hypertension*. N Engl J Med, 2004. **351**(14): p. 1425-36.
26. Miyamoto S., Nagaya N., Satoh T., Kyotani S., Sakamaki F., Fujita M., Nakanishi N. and Miyatake K., *Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. **161**(2 Pt 1): p. 487-92.
27. Yeni P., *Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2008*.
28. Speich R., Jenni R., Opravil M., Pfab M. and Russi E.W., *Primary pulmonary hypertension in HIV infection*. Chest, 1991. **100**(5): p. 1268-71.
29. Opravil M. and Sereni D., *Natural history of HIV-associated pulmonary arterial hypertension: trends in the HAART era*. Aids, 2008. **22 Suppl 3**: p. S35-40.
30. Petitpretz P., Brenot F., Azarian R., Parent F., Rain B., Herve P. and Simonneau G., *Pulmonary hypertension in patients with human immunodeficiency virus infection. Comparison with primary pulmonary hypertension*. Circulation, 1994. **89**(6): p. 2722-7.

31. Hebert V.Y., Crenshaw B.L., Romanoff R.L., Ekshyyan V.P. and Dugas T.R., *Effects of HIV drug combinations on endothelin-1 and vascular cell proliferation*. Cardiovasc Toxicol, 2004. **4**(2): p. 117-31.
32. Jiang B., Hebert V.Y., Zavec J.H. and Dugas T.R., *Antiretrovirals induce direct endothelial dysfunction in vivo*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2006. **42**(4): p. 391-5.
33. Pugliese A., Isnardi D., Saini A., Scarabelli T., Raddino R. and Torre D., *Impact of highly active antiretroviral therapy in HIV-positive patients with cardiac involvement*. J Infect, 2000. **40**(3): p. 282-4.
34. Pellicelli A.M., Palmieri F., D'Ambrosio C., Rianda A., Boumis E., Girardi E., Antonucci G., D'Amato C. and Borgia M.C., *Role of human immunodeficiency virus in primary pulmonary hypertension--case reports*. Angiology, 1998. **49**(12): p. 1005-11.
35. Barbaro G., Lucchini A., Pellicelli A.M., Grisorio B., Giancaspro G. and Barbarini G., *Highly active antiretroviral therapy compared with HAART and bosentan in combination in patients with HIV-associated pulmonary hypertension*. Heart, 2006. **92**(8): p. 1164-6.
36. El-Sadr W.M., Lundgren J.D., Neaton J.D., Gordin F., Abrams D., Arduino R.C., Babiker A., Burman W., Clumeck N., Cohen C.J., Cohn D., Cooper D., Darbyshire J., Emery S., Fatkenheuer G., Gazzard B., Grund B., Hoy J., Klingman K., Losso M., Markowitz N., Neuhaus J., Phillips A. and Rappoport C., *CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment*. N Engl J Med, 2006. **355**(22): p. 2283-96.
37. Sitbon O., Gressin V., Speich R., Macdonald P.S., Opravil M., Cooper D.A., Fourme T., Humbert M., Delfraissy J.F. and Simonneau G., *Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension*. Am J Respir Crit Care Med, 2004. **170**(11): p. 1212-7.
38. Degano B., Yaici A., Le Pavec J., Savale L., Jais X., Camara B., Humbert M., Simonneau G. and Sitbon O., *Long-term effects of bosentan in patients with HIV-associated pulmonary arterial hypertension*. Eur Respir J, 2008.
39. Aguilar R.V. and Farber H.W., *Epoprostenol (prostacyclin) therapy in HIV-associated pulmonary hypertension*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. **162**(5): p. 1846-50.
40. Carlsen J., Kjeldsen K. and Gerstoft J., *Sildenafil as a successful treatment of otherwise fatal HIV-related pulmonary hypertension*. Aids, 2002. **16**(11): p. 1568-9.
41. Schumacher Y.O., Zdebik A., Huonker M. and Kreisel W., *Sildenafil in HIV-related pulmonary hypertension*. Aids, 2001. **15**(13): p. 1747-8.
42. Highleyman L., *Protease inhibitors and sildenafil (Viagra) should not be combined*. Beta, 1999. **12**(2): p. 3.
43. Galie N., Rubin L., Hoepfer M., Jansa P., Al-Hiti H., Meyer G., Chiossi E., Kusic-Pajic A. and Simonneau G., *Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial*. Lancet, 2008. **371**(9630): p. 2093-100.
44. Quinn T.C., *HIV epidemiology and the effects of antiviral therapy on long-term consequences*. Aids, 2008. **22 Suppl 3**: p. S7-12.
45. Egger M., May M., Chene G., Phillips A.N., Ledergerber B., Dabis F., Costagliola D., D'Arminio Monforte A., de Wolf F., Reiss P., Lundgren J.D., Justice A.C., Staszewski S., Leport C., Hogg R.S., Sabin C.A., Gill M.J., Salzberger B. and Sterne J.A., *Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies*. Lancet, 2002. **360**(9327): p. 119-29.