

CŒUR ET VIH

DR ROSARIO

Hôpital Saint Joseph



PLAN

EVOLUTION DE LA PAHOLOGIE

TROUBLES RYTHMIQUES ET HTA

MYOCARDIOAPATHIES ET HTAP

CORONAROPATHIES

TRAITEMENT ET PREVENTION

EVOLUTION

- . AVANT 1996 : infections opportunistes
péricardiques et myocardites
pronostic désastreux
réduction de la survie de 9 à 5 mois**

.APRES 1996 : HAART

tri thérapie associant 2 analogues
nucleosidiques et 1 antiprotease

raréfaction des complications opportunistes y
compris cardiaques

apparitions dès 1998 des premiers idm
meilleure sensibilisation aux effets
secondaires cardiaques

PLAN

EVOLUTION DE LA PAHOLOGIE

TROUBLES RYTHMIQUES ET HTA

MYOCARDIOAPTHIES ET HTAP

CORONAROPATHIES

TRAITEMENT ET PREVENTION

TROUBLES RYTHMIQUES

- . PENTAMINIDE
- . TRIMETHROPINE : si hypokaliémie

- . ERYTHROMYCINE , SIPARAMYCINE
- . QUINOLONES : si association aux AZOLES ou ANTIPROTEASES (bloquent le cytochrome P450)

- . AMPHO B : en perfusion

ACCIDENTS : rares mais classiques

ASSOCIATION toxiques fréquentes

CARDIOPATHIE sous jacente fréquente

TACHYCARDIES VENTRICULAIRES :
par allongement du QT , torsade de pointe
ECG après le début du traitement

HTA

21% SOUS HAART versus 13%

74% SI LIPODYSTROPHIE versus 48%

RELATIONS FORTES ENTRE HTA , SYNDROME
METABOLIQUE ET INSULINO RESITANCE

PLAN

EVOLUTION DE LA PAHOLOGIE

TROUBLES RYTHMIQUES ET HTA

MYOCARDIOAPTHIES ET HTAP

CORONAROPATHIES

TRAITEMENT ET PREVENTION

CARDIOMYOPATHIES

.EN NETTE REGRESSION APRES HAART

essentiellement dues au VIH par action directe sur les myocytes mais aussi processus auto-immun induits par le VIH en association avec d'autres virus cardiotropiques comme CMV , EPSTEIN BARR et COXSACKIE B

Incidence annuelle de 1,5%

Relation avec bas CD4 < à 400

Pronostic sombre+++

.INDUITES :type CM DILATEE
analogue nucleosidique (**zidovudine** +++) par action
toxique mitochondriale
en fait modèles animales surtout
décrite chez l'enfant (traitement prophylactique
pendant la grossesse)
controversé selon les études

pas chez l'adulte

régresse à l' arrêt du traitement

- . **Interféron** : diminution du risque par le raccourcissement du traitement
surveillance par échographie
- . **Interleukine** : myocardite classique
troubles de conduction
syndrome de perméabilité capillaire
contre indication si coronaropathie
dépistage par épreuve d'effort obligatoire

- . **AUTRES** : phosphonoformate
association amphotericin B et antimoniés
raretés de prescriptions

**AU TOTAL : PROBLEME PEU IMPORTANT ++
QUASI DISPARITION DES
MYOCARDITES**

Hypertension Art. Pulmonaire

Incidence plus élevée chez le VIH

X 1000 1/200000 à 1/200

Soit 6 à 12 fois plus que dans la population générale

0,5% des HIV

Pas de relation avec le taux de CD4 mais avec la durée de la maladie

**Association avec toxicomanie iv (micro embols ?)
mais aussi avec hypertension portale (co infection
HVB et HVC**

Incidence du traitement ? Non prouvé

**Mais le traitement antirétroviral améliorerait la
maladie**

**Néanmoins pronostic moins bon (51 % de
survie versus 70% à 1 an)**

PLAN

EVOLUTION DE LA PAHOLOGIE

TROUBLES RYTHMIQUES ET HTA

MYOCARDIOAPATHIES ET HTAP

CORONAROPATHIES

TRAITEMENT ET PREVENTION

CORONAROPATHIES

**.PREMIERS IDM PUBLIES EN 1998
CIRCULATION ET LANCET**

Observations en petits nombres

Pas d'augmentation exponentielle

Sujets jeunes (40 +/- 6 ans)

Idm inaugural plutôt qu'angor instable

Concordance idm et traitement ?

FAITS CLINIQUES (1998) puis ETUDES PORTANT SUR UN NOMBRE CROISSANT DE PATIENTS

-BOZETTE (nejm 2003): rétrospective, 36000 pts, suivi 5,5 ans
MAIS traitement moyen faible (16 mois)
pas d ' augmentation significative du
risque , pas de corrélation notamment
avec les IP

- HOLMBERG (lancet 2002)**: prospective , 5672pts
durée de trt 46 mois
augmentation du risque cv
relation avec les IP
- KLEIN (j.aids 2002)** : rétrospective, 4159 pts,
suivie 2 ans , durée de trt 32 mois
augmentation du risque sans
relation avec les IP (5,2 idm/1000
pts année IP- versus 5,8 IP+ versus
2,8 VIH- (Framingham)

MARY KRAUSE (aids 2003) : rétrospective , 34976 pts
durée de trt 34 mois
augmentation du risque
relation avec les IP

Au total : résultats variables , études souvent rétrospectives
tendance à la relation avec le traitement
patients atteints souvent jeunes avec de multiples
facteurs de risque
relation avec CD4 bas
ainsi qu' avec la dyslipidemie

Tableau 9-IV Études épidémiologiques : événements cardiovasculaires et inhibiteurs de protéase

Études Période d'observation	Nbre VIH+	Nbre événements CV	Nbre IP	Durée IP+ (mois)	IP+ versus IP-
Bozzette, base de données, 1993-2001	36 766	1 207 (Admissions pour cause CV)	15 296	16	Pas de différence IP+ vs IP- HR 1,23 p = 0,57
Klein, base de données, 1996-2001	4 159	47 (IDM)	2 633	32	Pas de différence IP+ vs IP- 6,2 vs 6,7 événements CV pour 1 000 PA
Holmberg, base de données, 1993-2002	5 672	21 (IDM)	3 247	42	Risque augmenté IP+ vs IP- OR 7,1 (95 p. 100 CI 1,6-44,3)
DAD, prospective, 1999-2002	23 468	129 (IDM)	15 723	30	RR augmenté de 26 p. 100 par année d'exposition aux IP
Mary-Krause, base de données avec validation, 1996-1999	34 976	60 (IDM)	21 906	34	SMR 3,6 IP > 30 mois vs 18 mois

CV : cardiovasculaire, IP : inhibiteurs de protéase, IDM : infarctus du myocarde, HR : *hazard ratio*, OR : odds-ratio, RR : risque relatif, SMR : *standard mortality ratio*.

DAD STUDY GROUP

NEJM 2003

Étude observationnelle prospective multicentrique

11 cohortes

Dec 1999 à Fev 2002

23468 pts soit 36199 pts années

126 idm (0,5 % , 3,5 / 1000 pts années) dont 29 décès
soit 6 % des décès de l ' étude

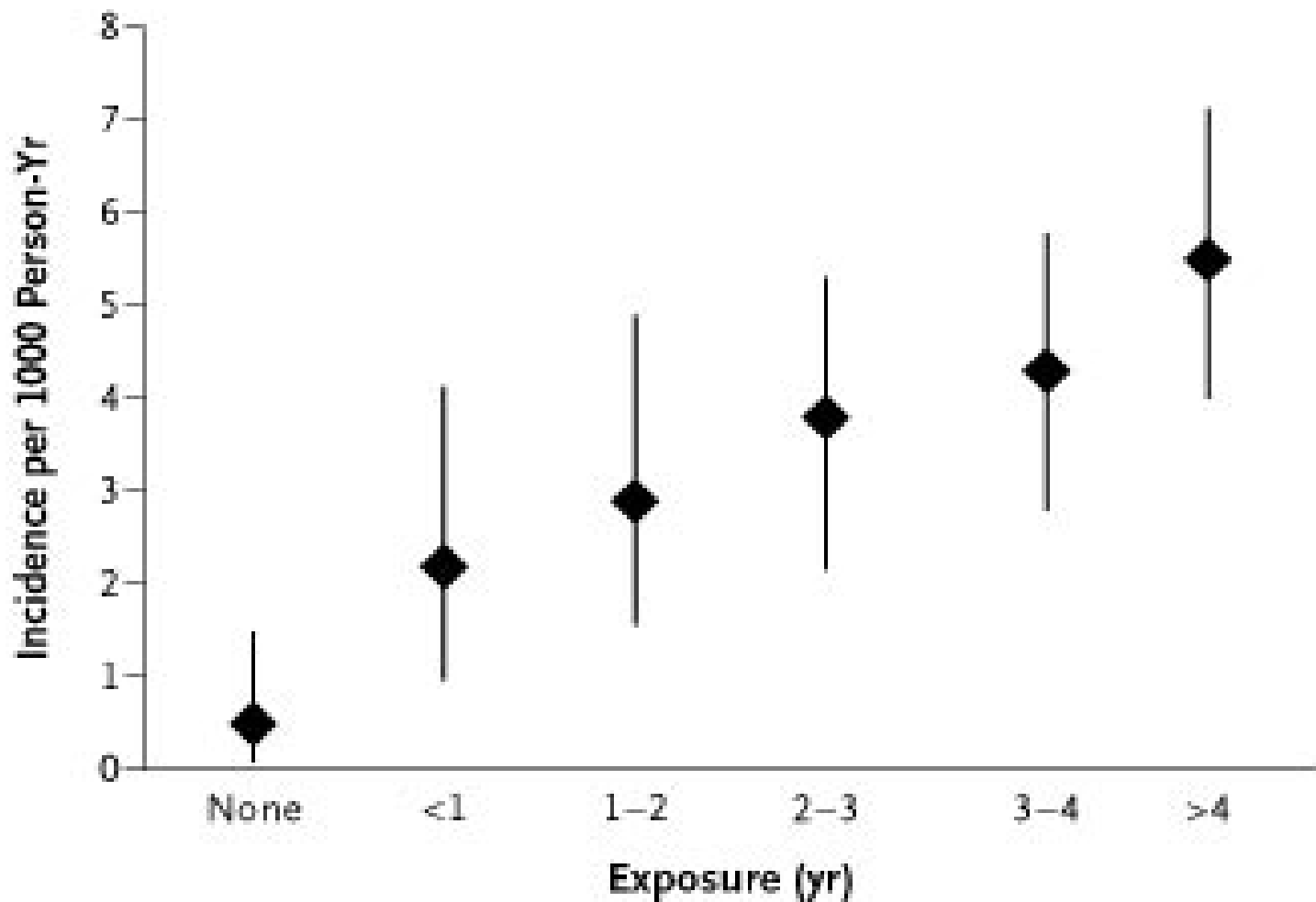
77 évènements ischémiques coronariens , périphériques
(ait , avc, artérite)

Table 1. Base-Line Demographic and Clinical Characteristics of the 23,468 Patients with HIV-1 Infection.*

Characteristic	Value	Characteristic	Value
Female sex — no. (%)	5,652 (24.1)	Exposure to combination antiretroviral therapy§¶	
Age — yr		Patients exposed — no. (%)	17,484 (74.5)
Median	39	Cumulative exposure — yr	
Interquartile range	34–45	Median	1.9
Mode of HIV-1 transmission — no. (%)		Interquartile range	0–3.2
Homosexual transmission	10,563 (45.0)	Exposure to nucleoside reverse-transcriptase inhibitors§	
Heterosexual transmission	6,142 (26.2)	Patients exposed — no. (%)	18,915 (80.6)
Intravenous drug use	4,578 (19.5)	No. of drugs per patient	
Other or unknown	2,185 (9.3)	Median	2
Known duration of HIV-1 infection — yr		Range	0–7
Median	3.5	Cumulative exposure — yr	
Range	0–20.3	Median	2.7
Previous AIDS — no. (%)	6,152 (26.2)	Interquartile range	0.6–4.4
CD4+ cell count — per mm ³ ‡		Exposure to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors§	
Nadir before base line		Patients exposed — no. (%)	7,979 (34.0)
Median	226	No. of drugs per patient	
Interquartile range	94–398	Median	0
At base line		Range	0–3
Median	418	Cumulative exposure — yr	
Interquartile range	255–612	Median	0
HIV-1 RNA level — log ₁₀ copies/ml‡		Interquartile range	0–0.5
Maximum before base line		Exposure to protease inhibitors§	
Median	4.6	Patients exposed — no. (%)	15,747 (67.1)
Range	3.6–5.2	No. of drugs per patient	
At base line		Median	1
Median	<2.7	Range	0–6
Range	<2.7–6.9	Cumulative exposure — yr	
No previous antiretroviral therapy — no. (%)	4,506 (19.2)	Median	1.6
Exposure to antiretroviral drugs§		Interquartile range	0–3.0
Patients exposed — no. (%)	18,962 (80.8)		
No. of drugs per patient			
Median	4		
Range	0–15		
Cumulative exposure — yr			
Median	2.8		
Interquartile range	0.6–4.5		

Table 2. Cardiovascular Risk Factors at Base Line.*

Variable	Value	Variable	Value
Body-mass index†		Total cholesterol††	21.1
>30 (% of patients)	4.8	≥6.2 mmol/liter (% of patients)	5.0
Median	23.0	Median (mmol/liter)	4.2–6.0
Interquartile range	21.0–25.2	Interquartile range (mmol/liter)	
Current or former smoker (% of patients)‡	56.2	HDL cholesterol††	
Family history of coronary heart disease (% of patients)§	11.7	≤0.9 mmol/liter (% of patients)	26.1
Previous cardiovascular disease (% of patients)¶	1.5	Median (mmol/liter)	1.1
Hypertension (% of patients)∥	7.2	Interquartile range (mmol/liter)	0.9–1.4
Systolic pressure (mm Hg)		Ratio of total to HDL cholesterol††	
Median	120	≥6.5 (% of patients)	18.6
Interquartile range	110–130	Median	4.5
Diastolic pressure (mm Hg)		Interquartile range	3.5–6.0
Median	80	Triglycerides ‡‡	
Interquartile range	70–80	≥2.3 mmol/liter (% of patients)	32.2
Diabetes mellitus (% of patients)**	2.8	Median (mmol/liter)	1.7
		Interquartile range (mmol/liter)	1.1–2.7
		Dyslipidemia (% of patients)§§	45.9
		Lipodystrophy (% of patients)¶¶	21.9
		Use of lipid-lowering agents (% of patients)∥∥	3.7



No. of events	3	9	14	22	31	47
No. of person-years	5714	4140	4801	5847	7220	8477

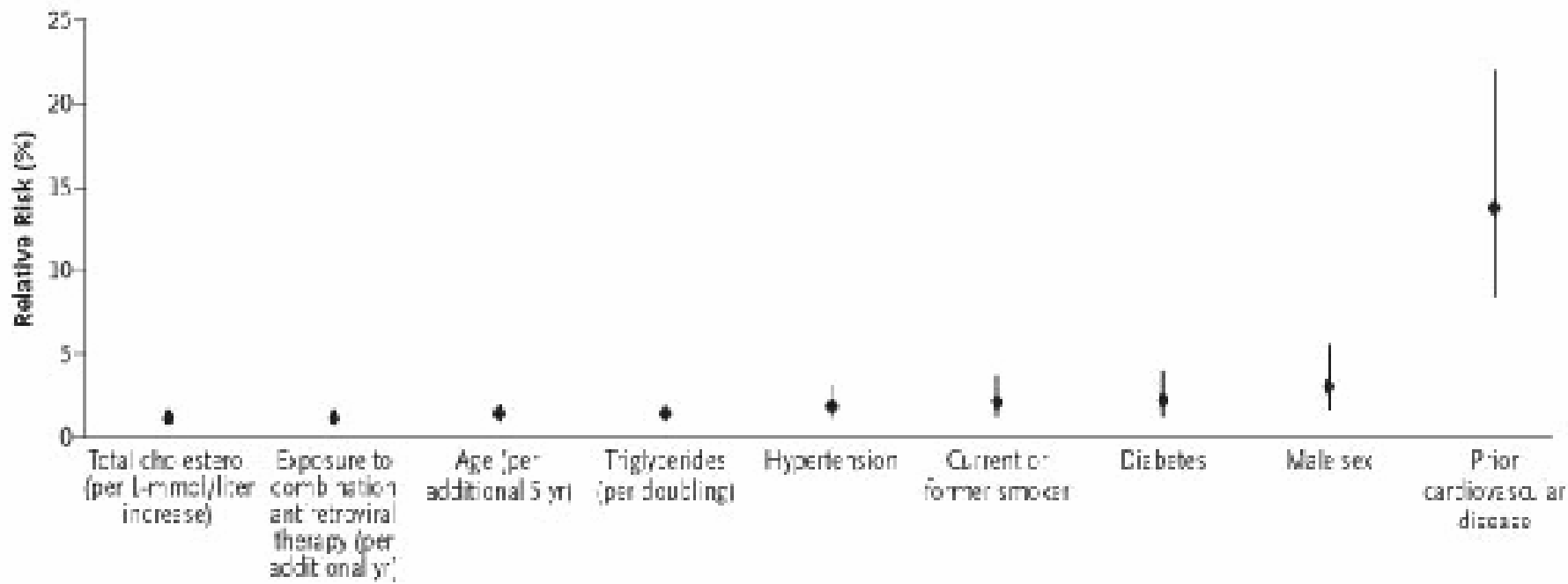
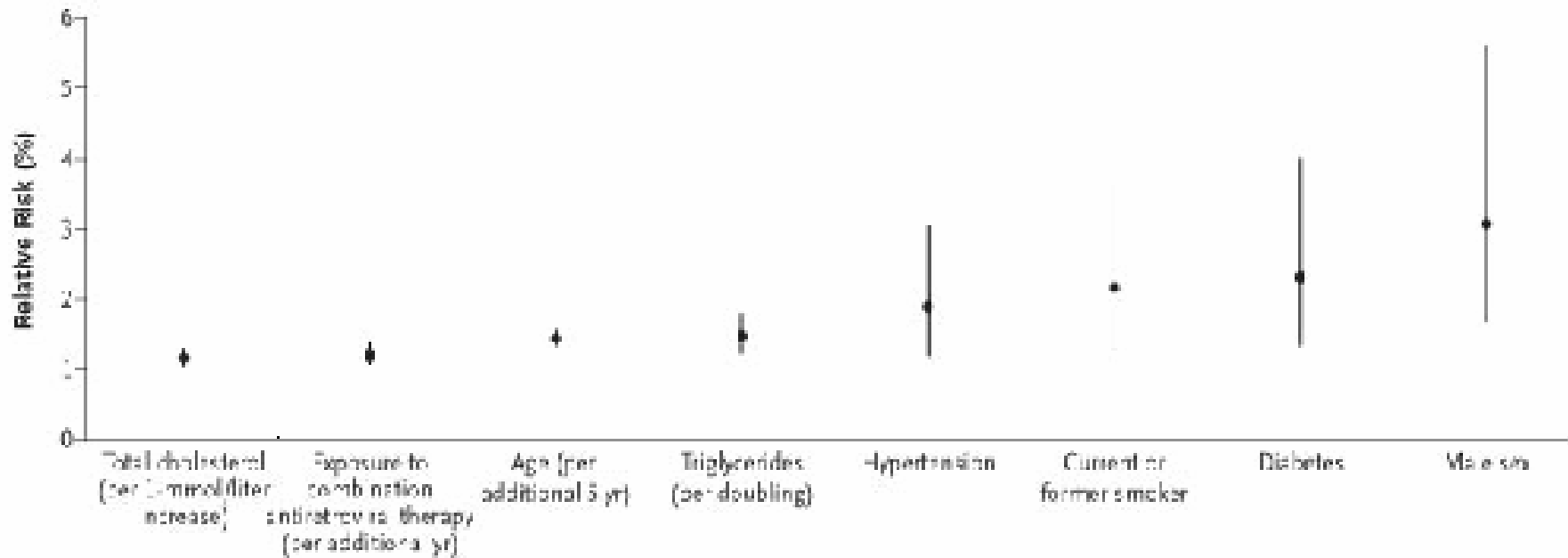


Table 2. Estimated Risks of Myocardial Infarction at 10 Years and of AIDS or Death at 3 Years among Men Initiating Highly Active Antiretroviral Therapy, According to Cardiovascular Risks and HIV Disease Status.*

Characteristic	Average Risk of Cardiovascular Disease		Increased Risk of Cardiovascular Disease	
	Before Antiret- roviral Therapy	After Antiret- roviral Therapy	Lipodystrophy	No Lipodystrophy
Age (yr)	36	36	50	50
AIDS illness	No	No	No	No
Time relative to initiation of antiretroviral therapy that includes a protease inhibitor	Before	>6 mo after	>6 mo after	>6 mo after
Lipodystrophy	No	No	Yes	No
Injection-drug user	No	No	No	No
Smoker	Yes	Yes	Yes	Yes
Blood pressure (mm Hg)	120/80	120/80	120/80	120/80
Antihypertensive therapy	No	No	No	No
CD4+ lymphocyte count (per mm ³)	200–350†	>350	>350	>350
HIV-1 RNA load (copies/ml of plasma)	<100,000†	<500	<500	<500
Cholesterol (mg/dl)				
Total	171	217	250	217
HDL	39	39	30	39
Absolute risk of AIDS or death at 3 yr (%)‡	4.7§	2.4	4.1	4.1
Absolute risk of myocardial infarction at 10 yr (%)¶				
No cardiovascular-risk intervention	3	7	23	14
Use of a statin or switch in protease inhibitor	—	3	14	8
Smoking cessation	—	1	9	6
Use of a statin or switch in protease inhibitor plus smoking cessation	—	<1	5	3

Hypothèses physiopathologiques sur la maladie coronarienne

- FACTEURS DE RISQUES CLASSIQUES OU INDUITS
- AUTRES FACTEURS DE RISQUES

Autres facteurs de risques

- Rôle de l' infection et de l' inflammation chronique

Étude post mortem(TAIEB 2000): épaissement important de l' intima et de la media associé à une prolifération de cellules musculaires et de fibrose présence de TNF et d' interleukine

Lésions intermédiaires entre l'athérosclérose classique et les lésions du transplanté cardiaque

Facteurs de risque classiques et induits

FRAMINGHAM :

- Tabac : plus actif chez le VIH ++
- Age : jeune
- Surpoids
- Atcd familiaux
- Diabète : intolérance au glucose avec insuline résistance, hyperinsulinisme
- Hta : induite?
- Dyslipidémie +++:

- . **Dysfonction endothéliale** : mise en évidence chez le VIH par diminution de la réactivité vasculaire par rapport au non VIH (circulation 2001)
rôle prépondérant des IP?

- . Étude par échographe vasculaire du rapport intima media (aids 2001) : plaques et rapport plus élevées chez le VIH mais pas d'association au traitement notamment par IP

PLAN

EVOLUTION DE LA PAHOLOGIE

TROUBLES RYTHMIQUES ET HTA

MYOCARDIOAPATHIES ET HTAP

CORONAROPATHIES

TRAITEMENT ET PREVENTION

TRAITEMENT

- . **Traitement de la maladie VIH +++**
relation forte avec un taux bas de CD4

- . **PREVENTION SECONDAIRE :**

- **REGIME , DIETETIQUE et ACTIVITE PHYSIQUE**
action forte sur la dyslipidemie (10 et 23% de réduction
du CT et TG chez le HIV)
en fait associé au traitement hypolipémiant
pas d' action vrai sur la lipodystrophie

. **Sevrage du tabac +++++**

57 à 61% de fumeurs VIH+ / 33 à 46% VIH-
il est vrai échec plus fréquent chez le VIH
enjeu majeur ++

TRAITEMENT DE CHOIX EN 1 iere ou 2 ieme
intention

. **‘INTERVENTIONS METABOLIQUES’**

- DIABETE et insulioresistance : REGIME
DIETETIQUE , SPORT

intérêt des glitazones , de la metformine ?
action sur la dyslipidemie ?

STATINES ET FIBRATES

**Toujours associées au REGIME ++
JAMAIS ISOLEES ++++**

**STATINE : si CT et LDL élevés , si HDL bas
laquelle ?**

**INTERACTION MAJEUR AVEC IP ++
(métabolisme par le CP 450) sauf**

pravastatine

atorvastatine + 720% !!

simvastatine + 2676% !!!!

pravastatine – 46%

Risque de myopathie surtout si association avec IP
mais aussi FIBRATE et itraconazole

FIBRATE : si élévation isolée des TG
en association avec statine si échec sur TG
surveillance clinique et biologique ARMEE

AUCUNE ACTION SUR LA LIPODYTROPHIE

EZETIMIDE : pas d'étude chez le VIH
probable efficacité en association

RECOMMANDATIONS pour le choix du traitement hypolipémiant chez le VIH

Anomalies lipidiques	<u>1 iere intention</u>	<u>2 ieme intention</u>
Élévation isolée du LDL CH	STATINE	FIBRATE
Hyperlipidémie mixte	FIBRATE ou STATINE	si échec FIBRATE associer ! STATINE
Hypertriglyceremie isolée	FIBRATE	STATINE

Tableau 9-II Proposition de niveaux d'intervention pour les troubles métaboliques

Triglycérides	< 2 g/l > 2 g/l > 10 g/l ou HDL-C < 0,35 g/l	Pas de traitement Mesures diététiques Fibrates
Cholestérol	LDL-C > 1,60 g/l LDL-C > 1,30 g/l HDL-C < 0,35 g/l	Statines Statines si facteur de risque associé Fibrates
Glucose	< 1,10 g/l Entre 1,10 g et 1,26 g/l Entre 1,26 et 1,40 g/l > 1,40 g/l	Pas de traitement Mesures diététiques Metformine Avis d'un spécialiste

Tableau 9-III Valeurs du LDL-cholestérol (valeurs exprimées en g/l [mmol/l]), décision du niveau d'intervention : critères ANAES-ANDEM

Situation	Traitement diététique		Traitement médicamenteux	
	Valeur d'instauration	Valeur cible	Valeur d'instauration	Valeur cible
Prévention primaire H < 45 ans ou F non ménopausée Sans FR	> 2,20 (5,7)	< 1,60 (4,1)	Pas d'indication	
Prévention primaire H < 45 ans ou F non ménopausée Sans FR Échec diététique			> 2,20 (5,7) après diététique 6 mois	< 1,60 (4,1) après diététique 6 mois
Prévention primaire Un FR	> 1,60 (4,1)	< 1,60 (4,1)	> 1,9 (4,9)	< 1,60 (4,1)
Prévention primaire Deux FR	> 1,30 (3,4)	< 1,30 (3,4)	> 1,60 (4,1)	< 1,30 (3,4)
Prévention secondaire	> 1,30 (3,4)	< 1,00 (2,6)	> 1,30 (3,4) après diététique 3 mois	< 1,00 (2,6)

FR : facteurs de risque.

Facteurs de risque

- Âge :
 - homme de 45 ans ou plus ;
 - femme de 55 ans ou plus ou ménopausée.
- Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce :
 - infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 55 ans chez le père ou chez un parent du premier degré de sexe masculin ;
 - infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 65 ans chez la mère ou chez un parent du premier degré de sexe féminin.
- Tabagisme actuel.
- Hypertension artérielle permanente.
- Diabète sucré.
- HDL-cholestérol inférieur à 0,35 g/l (0,9 mmol/l), quel que soit le sexe.

Facteur « protecteur »

- HDL-cholestérol supérieur ou égal à 0,60 g/l (1,5 mmol/l) : soustraire alors un risque au score de niveau de risque.

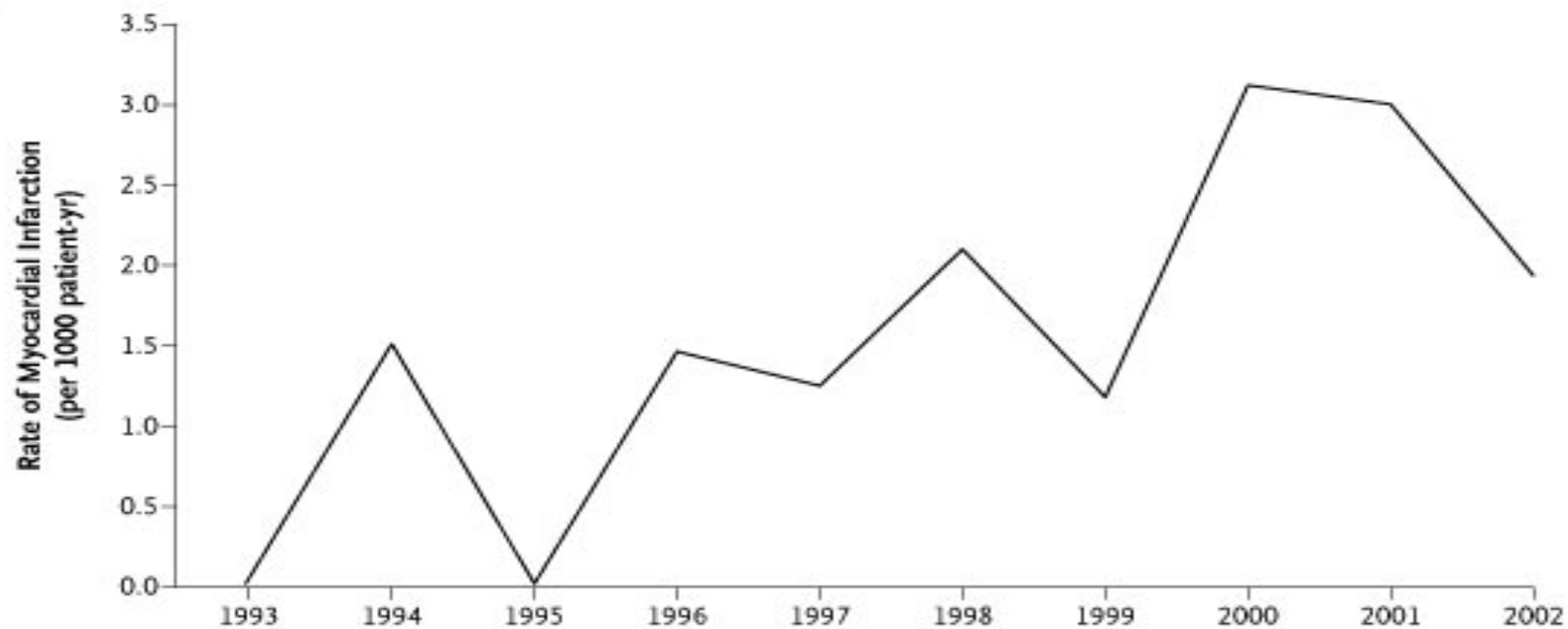
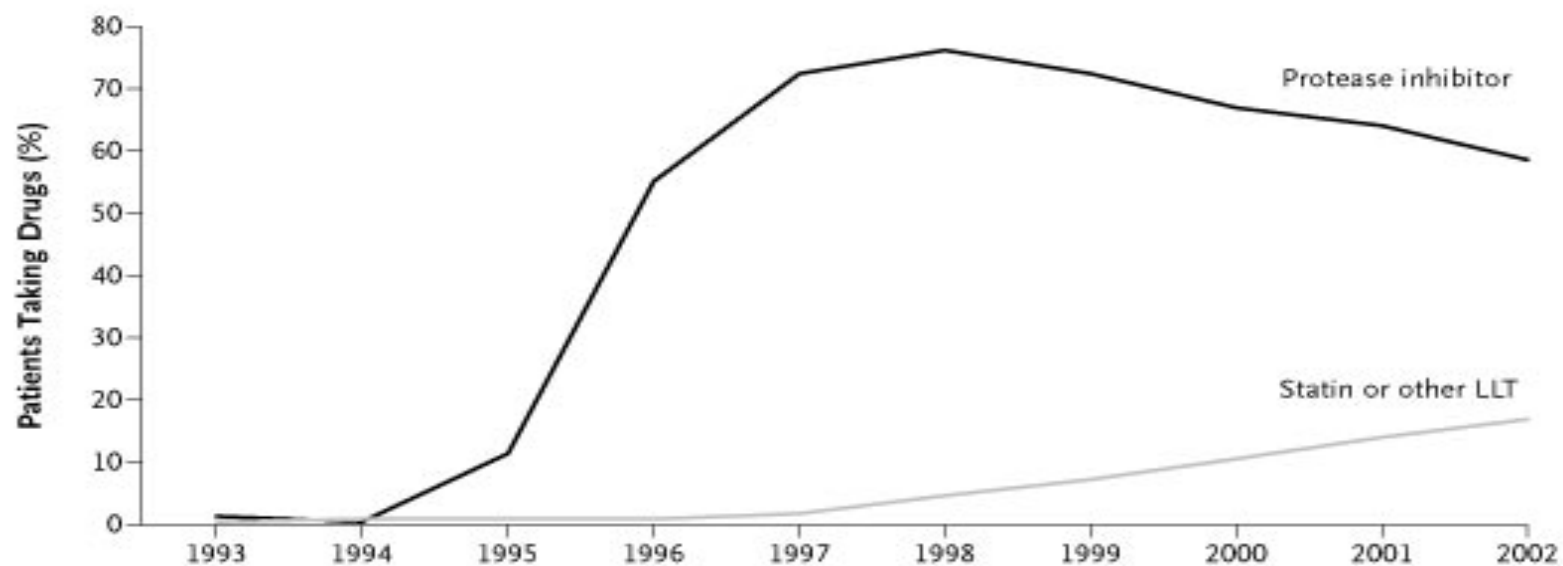
A**B**

Table 3. Potential Interventions for Anthropometric and Metabolic Abnormalities in HIV-Infected Patients.*

Intervention	Anthropometric Changes		Metabolic Changes			Comments
	Lipoatrophy	Central Fat Accumulation	Hyperlipidemia	Low HDL Cholesterol	Insulin Resistance	
Changes in antiretroviral therapy						
tNRTI cessation, without switch to abacavir	Improvement	No effect	No effect	No effect	No effect	High risk of virologic failure without substitution; no excess risk of virologic failure with switch to abacavir Risk of hypersensitivity to abacavir in about 4% of patients
Protease inhibitor switched to NNRTI or abacavir	No effect	Possible improvement	Improvement	No effect	Possible improvement, if no lipoatrophy	Reduced visceral abdominal fat in one randomized study; risks of virologic failure or resistance with use of new antiretroviral drug
Protease inhibitor switched to atazanavir or saquinavir	Unknown	Unknown	Improvement	No effect	Improvement or no effect	Unknown whether different protease inhibitors incur different risks of lipodystrophy
Metabolic interventions						
Lifestyle changes (diet and exercise)	Unknown	Improvement with exercise	Possible improvement	No effect	Improvement	Diet should not affect meals necessary for absorption of antiretroviral therapy; exercise reduces blood pressure
Fibrate	No effect	No effect	Decrease in triglycerides by 20% to 25%; possibly greater decrease with fenofibrate	Improvement	No effect	Minimal effect on total and LDL cholesterol but possible improvement in LDL particle size May be less effective than in adults without HIV infection
Statins	No effect	No effect	Decrease in total and LDL cholesterol by about 25%	Improvement	No effect	Pravastatin or fluvastatin preferred, since they have no significant cytochrome P-450-mediated interaction with antiretroviral therapy; may be less effective than in adults without HIV infection
Metformin	Possible worsening; associated weight loss	Improvement	Possible improvement in hypertriglyceridemia	No effect	Improvement	Also reduces plasminogen-activator inhibitor 1 and blood pressure; theoretical risk of lactic acidosis
Thiazolidinediones	No effect on lipoatrophy alone; potential benefit for adults with lipoatrophy and insulin resistance	No effect	Increase in triglycerides and LDL cholesterol	No effect	Improvement	Increase in serum adiponectin levels and reduction in liver fat; no significant improvement in arterial endothelial reactivity; possible reduction in blood pressure
Growth hormone (4–6 mg/day)	Possible worsening at higher doses	Improvement	No effect on triglyceride levels; improvement in total and LDL cholesterol	Possible improvement	Worsens, at least initially	Risks of fluid retention and arthralgias Maintenance therapy required to sustain effect on intraabdominal fat
Growth hormone-releasing hormone	Possible improvement	Improvement	Possible improvement	No effect	No effect	Minimal safety risk with achievement of physiologic growth hormone levels

* tNRTI denotes thymidine-based nucleoside analogue reverse-transcriptase inhibitor (generally stavudine or zidovudine), NNRTI nonnucleoside analogue reverse-transcriptase inhibitor (efavirenz or nevirapine).

. Modification de la trithérapie ? :

tous les traitements modifient le métabolisme

IP , RITONAVIR > les autres ?

intérêt supérieur de l'ATAZANAVIR ?

INTERFERENCES MEDICAMENTEUSES ++

. STATINE , HAART , FIBRATE , ITRACONAZOLE : myopathie

**. STATINE , HAART, ITRACONAZOLE , NEUROLEPTIQUE
MACROLIDE : torsade de pointe**

Prévention et dépistage

- **Si signes fonctionnels** (angor) : soit épreuve d 'effort ou coro

OBJECTIFS : CT < 2G/L

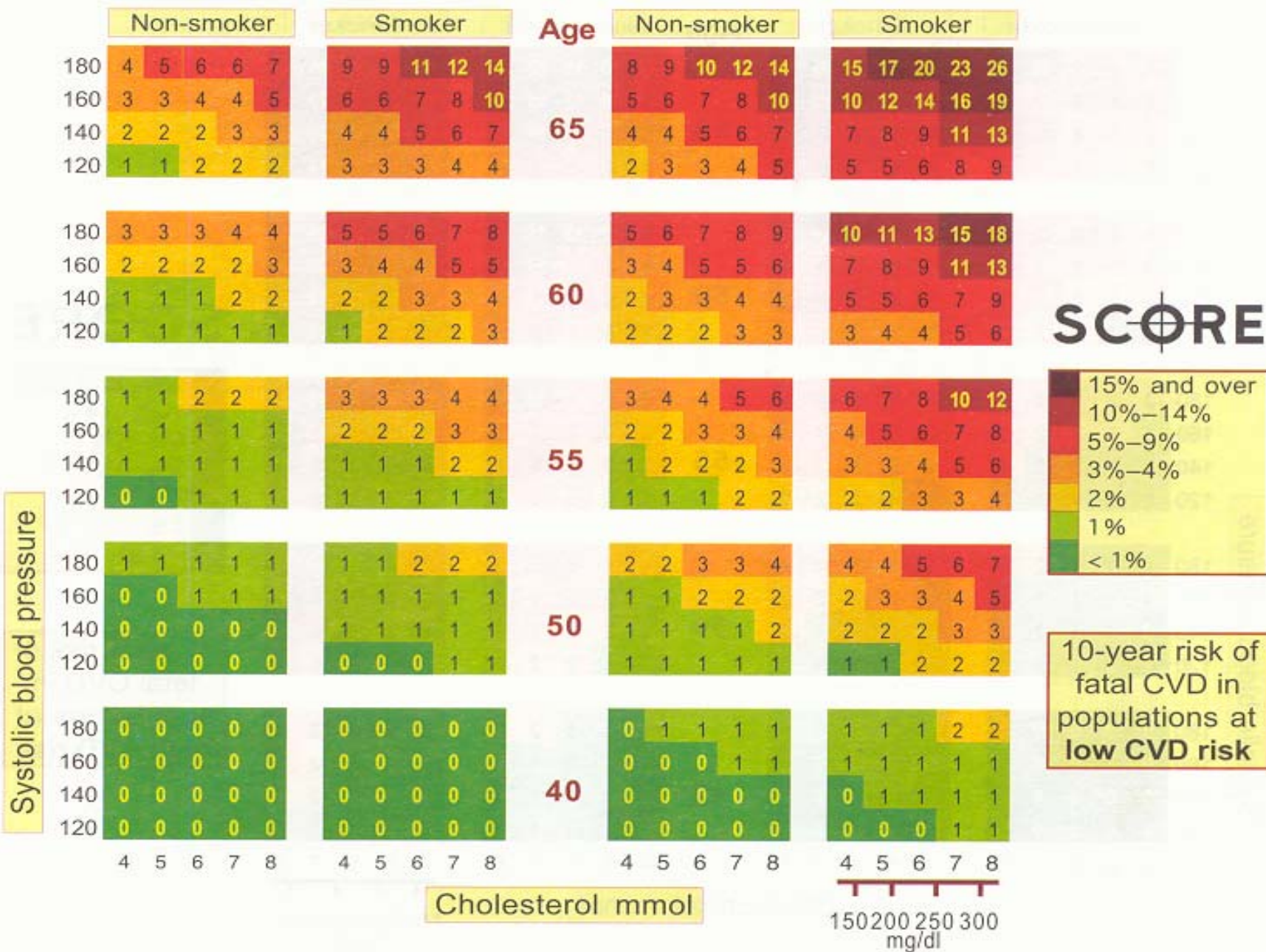
LDL < 1G/L

ABS+++ du coronarien

- . **Si asymptomatique** : pas de recommandation forte
mais à considérer comme un diabétique ou
syndrome métabolique
selon les facteurs de risque associés
épreuve d ' effort tous les 5 ANS

Women

Men



RISQUE FAIBLE SI $< 10\%$

**RISQUE INTERMEDIAIRE ENTRE
10 ET 20%**

RISQUE ELEVEE SI $> 20\%$

Table 1. Suggested Cardiovascular and Body-Composition Assessments for Adults Receiving Antiretroviral Therapy.*

Cardiovascular assessment — Assess cardiovascular risk factors before initiation of antiretroviral therapy and annually during stable therapy or at the time of changes to antiretroviral therapy†

Fasting metabolic assessments

Cholesterol (total,‡ HDL,‡ and LDL) and triglycerides

Glucose

Oral glucose tolerance§

Other assessments

Age‡

Sex‡

Smoking status‡

Blood pressure and use or nonuse of antihypertensive therapy‡

Family history of cardiovascular disease

Body-composition assessment — Assess body composition before the initiation of antiretroviral therapy and annually during stable therapy or at the time of changes to antiretroviral therapy

Weight

Waist and hip circumferences

Lipoatrophy and fat accumulation, with use (by patient or physician) of standardized data-collection form¶

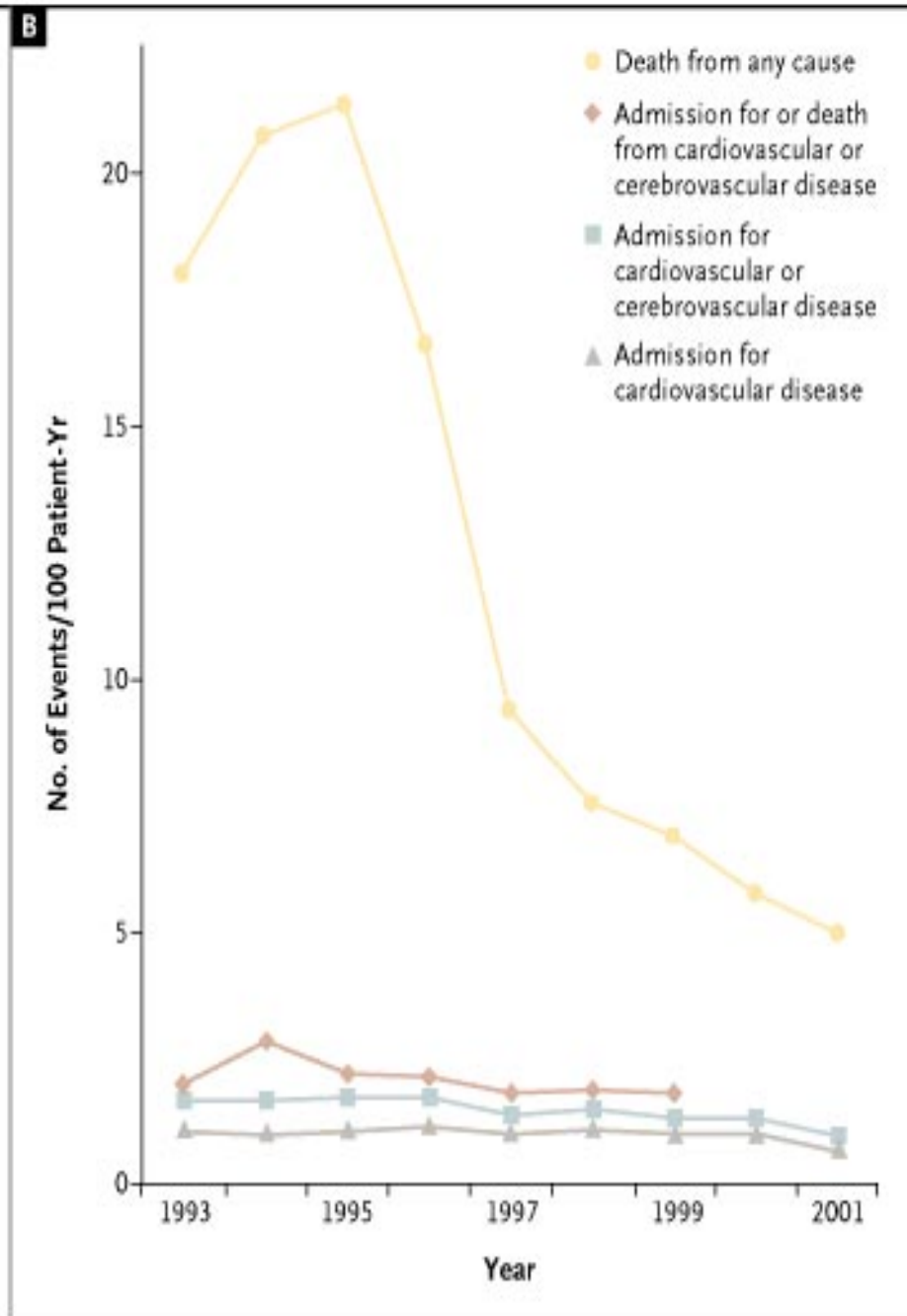
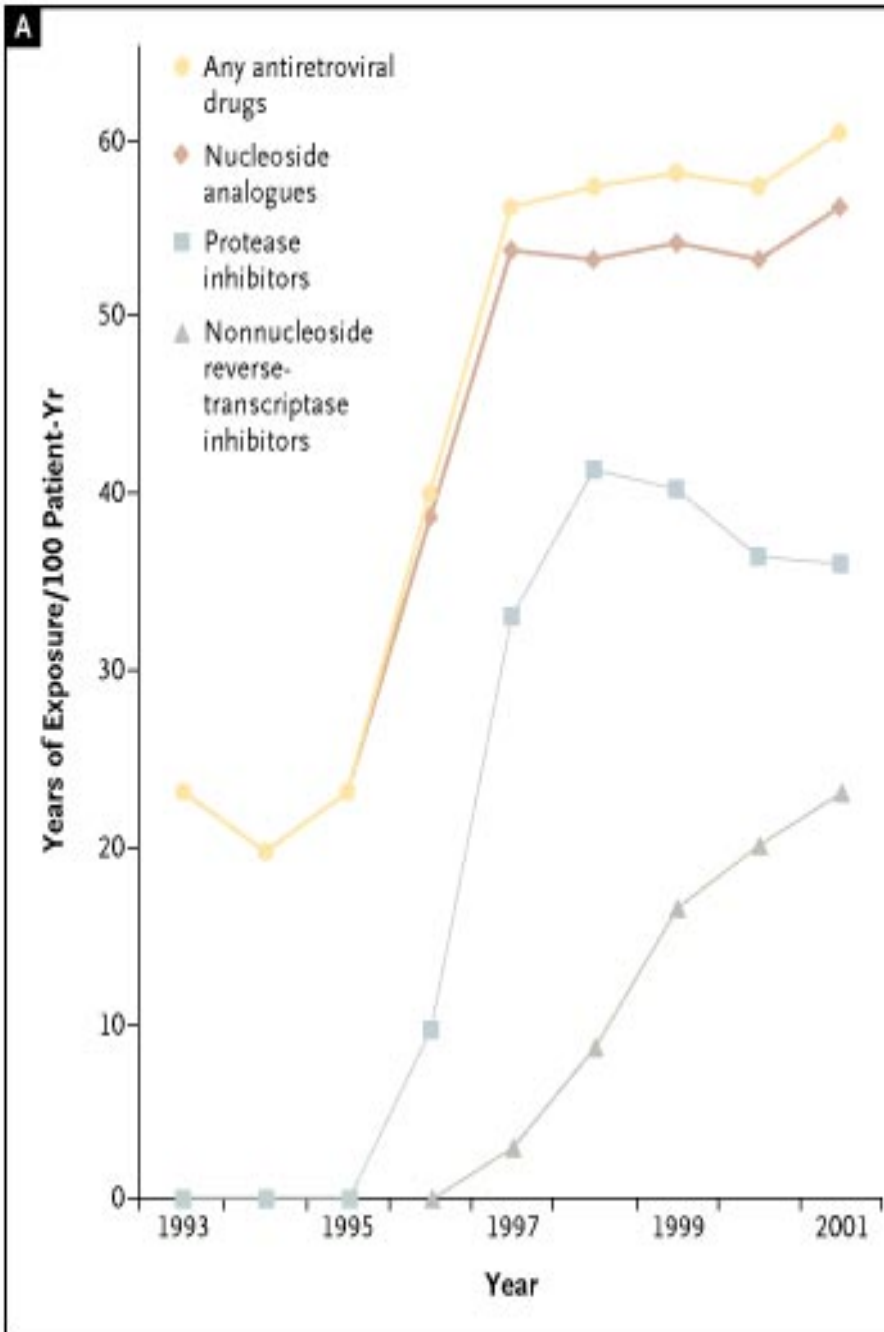
Limb fat mass and percentage by dual-energy x-ray absorptiometry, if available||

Conclusions 1

- . **Rançon d'un traitement efficace : augmentation des complications cardio vasculaires en valeur relative mais pas d'impact en valeur absolue**
- . **4 éme cause de mortalité après l' infection elle même , les cancers et les hépatopathies**
- . **Toxicité médicamenteuse en partie seulement responsable derrière les autres facteurs de risques notamment le tabac**
- . **Apparition d' un syndrome métabolique induit par le le traitement**
- . **Le patient VIH doit il être pris en charge comme un ' diabétique'?**

Conclusions 2

- . **Influence forte de la durée du traitement notamment par IP**
- . **Traitement et prévention avant tout par le régime , le sevrage du tabac , l' activité physique puis par le traitement médical**
- . **Prévention par le traitement de la maladie elle même**
HAART : si IP : efficace , peu de résistance mais effets secondaires
si INNRT: résistance augmente , moins d 'effets secondaires
si INRT:résistance ? , diminution des effets secondaires



CONCLUSIONS 3

Il semble exister une diminution des SCA depuis quelques années

Mais persistent des évènements périphériques

Globalement les complications cardiaques doivent être considérées comme secondaires par rapport au bénéfice apporté

Le VIH et son traitement n' accélère l' athérosclérose que chez le sujet à risque

Attention à la cocaïne

