

## COMMENTAIRE ÉDITORIAL

### **Risque cardiovasculaire dans l'infection par le VIH : médicaments, virus et immunité .**

**Robert Murphy<sup>a</sup> et Dominique Costagliola<sup>a,b,c</sup>**

*AIDS* 2008, **22**:1625-627

Des études récentes ont mis en évidence une association entre l'utilisation de médicaments ou de classes de médicaments anti-rétroviraux et une augmentation du risque d'athérosclérose infraclinique ou d'infarctus du myocarde. Les inhibiteurs de protéase ont été la première classe identifiée comme associée à une augmentation de ce risque ; cependant, les résultats de différentes études apparaissent contradictoires [1-4]. Plus récemment, il a été montré que certains inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse - l'abacavir et la didanosine- dont on considérait initialement qu'ils n'avaient pas d'effets nocifs sur le système cardiovasculaire, étaient associés à une augmentation respective de 90 % et 49 % du risque d'infarctus du myocarde dans une

grande cohorte de patients, avec un suivi de plus de 150 000 personnes-années [5]. L'abacavir a longtemps été considéré comme un médicament au profil métabolique favorable. Dès 2005, le Centre de pharmacovigilance de l'OMS à Uppsala, qui analyse les réactions indésirables signalées dans la base de données de l'OMS signale un excès de cas d'infarctus du myocarde en cas d'exposition à l'abacavir. ; ceci contrastait avec les essais réalisés par le laboratoire chez plus de 9 600 patients qui ne montrent aucune augmentation du risque d'infarctus du myocarde [6]. Même si les données sont contradictoires, pouvons nous ignorer un facteur associé à une augmentation de 90 % d'un diagnostic aussi grave que l'infarctus du myocarde ?

Pour compliquer le problème, le VIH a été lui-même associé à une augmentation d'un facteur 2 du risque d'infarctus du myocarde chez les personnes infectées par le VIH par rapport aux témoins non infectés par le VIH [7]. Ainsi, des données récentes issues de l'étude SMART (Strategies for Management of Antiretroviral Therapy) comparant deux stratégies antirétrovirales – l'une maintenant ce traitement antirétroviral en continu et l'autre l'interrompant puis le reprenant en si les lymphocytes CD4 baissaient en dessous de 250/mm<sup>3</sup>, ont montré que le nombre des événements cliniques majeurs dont les événements cardio-vasculaires étaient deux fois plus fréquents chez les patients ayant interrompu leur traitement antirétroviral, ceci conduisant à l'interruption prématurée de l'étude [8]. Alors les antirétroviraux, un bien ou un malfont-ils du bien ou du mal ?

Les études qui ont évalué le risque d'infarctus du myocarde ont leurs limites :

La plupart sont des études observationnelles, leur suivi est relativement court, les antécédents d'utilisation d'un antirétroviral spécifique sont peu clairs et la plupart d'entre elles ne disposent pas de témoins non infectés par le VIH.

Pour répondre à la question très importante du risque cardiovasculaire précis chez les patients infectés par le VIH et sous antirétroviraux, il faudrait disposer d'une énorme étude aux paramètres cliniques objectifs bien documentés.

L'étude DAD (Data Collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs), bien qu'énorme, n'est pas une étude randomisée mais une analyse de données provenant de

cohortes observationnelles dont chacune présente ses propres biais potentiels. Dans cette analyse de D:A:D, 517 patients ont eu un infarctus du myocarde [5]; dans la mesure où le traitement n'est pas été randomisé, on ne peut éliminer un biais d'indication dans la mesure où un antirétroviral comme l'abacavir aurait pu être préféré comme agent antirétroviral chez des patients ayant des facteurs de risque

L'étude idéale pour répondre à cette question serait un essai thérapeutique, randomisé, qui nécessiterait plusieurs dizaines de milliers de patients et en cela n'est pas envisageable.

Peut-on cependant essayer de répondre à cette question ?

Une option est de prendre en compte les données des études associant des paramètres cliniques bien documentés et des moyens de détection de l'athérosclérose infraclinique par des mesures à forte valeur prédictive, tels que la vasodilatation dépendante du flux sanguin (FMD) de l'artère brachiale, l'épaisseur intima-média carotidienne (CIMT) et le score du calcium dans les artères coronaires (CAC).

Le recours à ces évaluations du risque cardiovasculaire offre la possibilité d'effectuer des études randomisées avec témoins dans un environnement réaliste et réalisable, en particulier dans des sous études d'essais thérapeutiques chez des patients initiant un traitement antirétroviraux. La principale critique de cette approche, bien sûr, est la rareté, voire l'absence de l'événement clinique – ici l'infarctus du myocarde ; il faut avoir foi dans le fait que les critères de substitution sont réellement prédictifs dans la population étudiée.

Les études évaluant les critères de substitution des maladies cardiovasculaires chez des patients avec et sans traitement antirétroviral ont montré des résultats souvent équivoques et, en général, exonèrent les médicaments antirétroviraux spécifiques comme principale risque pour le système

<sup>a</sup>UPMC Univ Paris 06, <sup>b</sup>INSERM et <sup>c</sup>AP-HP, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Paris, France.

Correspondance à Robert Murphy, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, 47-83 blvd de

cardiovasculaire. Les études utilisant comme paramètre l'épaisseur intima-média carotidienne ont pour la plupart retrouvé les facteurs de risques cardio-vasculaires traditionnels. Ainsi, dans l'étude ACTG 5078 si l'on compare des patients traités par IP, des patients traités sans IP et des témoins appariés sur l'âge, le sexe, la race, l'usage du tabac, la pression artérielle et la ménopause chez les femmes, il n'y a pas d'association entre l'exposition à l'inhibiteur de protéase ou l'infection par le VIH et l'épaisseur intima-média carotidienne [9,10].

Une sous étude de l'essai ACTG 5152 qui testait différentes stratégies antirétrovirales chez des patients naïfs a montré d'une part qu'une grande majorité des patients présentaient une FMD très anormale avant tout traitement, et d'autre part que tous présentaient une amélioration rapide et marquée une fois le traitement débuté, suggérant par là même le rôle déterminant du VIH dans la genèse de ces modifications de la fonction endothéliale et pas celui des médicaments chez ces patients [11]. Le principal problème de cette étude était sa durée relativement courte de six mois ; il est certain qu'un suivi plus long est nécessaire. On peut cependant conclure que le fait de ne pas être sous traitement antirétroviral permettant le contrôle de la charge virale, qu'on n'ait jamais été traité ou qu'on interrompe un traitement, peut s'avérer délétère en terme de risques cardiovasculaires.

Ce numéro de *AIDS*, présente les données sur l'athérosclérose infraclinique provenant de deux grandes cohortes prospectives, celles de l'étude MACS (Multicenter AIDS Cohort Study) chez les hommes, et celles de l'étude WIHS (Women's Interagency HIV Study) chez les femmes. Il existe d'importantes analyses croisées de cohortes bien décrites incluant tant des hommes que des femmes, des patients infectés par le VIH et non infectés, et des patients sous HART TARHA ou non. Dans l'étude MACS, 947 patients, dont 332 non infectés, 84 sans TARHA et 531 avec HAART ont été évalués par mesure du score de calcium dans les artères coronaires. Bien que ce score soit légèrement augmenté chez les patients sous HAART /TARHA, l'étendue des lésions était infiniment moindre chez ceux-ci que chez les témoins non infectés par le VIH, en particulier ceux qui étaient sous traitement anti-lipidémiant [12].

Dans l'étude combinée WIHS/MAC, 1331 femmes VIH+ et 600 hommes VIH+ plus 534 non infectées et 325 hommes non infectés ont eu une évaluation de l'épaisseur de leur intima-média carotidienne (CIMT). Chez les patients infectés par le VIH ayant moins de 200 lymphocytes CD4, le risque d'athérosclérose infraclinique était multiplié par 2 pour les femmes et 1,74 fois plus pour les hommes. Parmi les patients infectés par le VIH, un nombre faible de lymphocytes CD4, un antécédant de sida, ou la charge virale n'étaient pas prédictifs d'une augmentation de risque. Il y avait cependant un risque marginal associé à l'utilisation d'un IP chez les hommes mais pas chez les femmes, du fait peut être d'une exposition de celles-ci aux IPs bien inférieure [13].

Naturellement, ces études ont leurs limites : il s'agit d'études transversales, qui concernent des marqueurs de substitution de l'athérosclérose infraclinique, en l'absence de pathologie clinique. Cependant, ces données sont générées à partir de cohortes prospectivement suivies, incluant des hommes, des femmes, des patients traités et non traités et, plus important, elles incluent des témoins non infectés.

Les deux études démontrent que les facteurs de risques traditionnels de maladie cardiovasculaire sont les facteurs les plus importants. Tout traitement antirétroviral engendrant des effets délétères sur les lipides peut contribuer à expliquer en partie l'augmentation du risque cardiovasculaire.

Les essais thérapeutiques à venir se doivent d'évaluer dans des sous études ces marqueurs de substitution de la maladie athéroscléreuse. Nous savons d'ores et déjà que la tâche ne sera pas simple puisque à la fois le VIH non traité mais aussi les traitements peuvent jouer un rôle dans l'augmentation du risque cardio-vasculaire observée chez les patients infectés par le VIH.

## Références

1. Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, Partisani M, Costagliola D, et le

- Groupe d'épidémiologie clinique de la Base de données hospitalière française. **Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men.** (Risque accru d'infarctus du myocarde sur la durée du traitement inhibiteur de protéase chez les hommes infectés par le VIH.) *AIDS* 2003; **17**:2479-2486.
2. Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Louis TA. **Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection.** (Événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires chez les patients traités contre l'infection par le virus de l'immunodéficience.) *N Engl J Med* 2003; **348**:702-710.
  3. Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte A, El-Sadr W, et al. **Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction.** (Classe de médicaments antirétroviraux et risque d'infarctus du myocarde.) *N Engl J Med* 2007; **356**:1723-1735.
  4. Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, Weber R, Monforte A, El-Sadar W, et al. **Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1.** (Inhibiteurs de la protéase et effets cardiovasculaires chez les patients porteurs du VIH-1.) *Lancet* 2002; **360**:1747-1748.
  5. D:A:D Study Group. **Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multicohort collaboration.** (Utilisation des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse chez les patients infectés par le VIH enrôlés dans l'étude D:A:D., collaboration multicohorte.) *Lancet*. 2008. [Accès le 1er avril 2008] doi:10.1016/S0140-6736(08)60423-7.
  6. Sanz E. Abacavir - myocardial infarction. (Abacavir – Infarctus du myocarde.) WHO Signal. May 4-6, 2005; <http://www.who-umc.org/graphics/15962.pdf>. [Accès le 10 avril 2008].
  7. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. **Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease.** (Augmentation du taux d'infarctus du myocarde aigu et des facteurs de risque chez les patients porteurs de la maladie de l'immunodéficience humaine.) *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92**:2506-2512.

8. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, *et al.* **CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment.** (Interruption du traitement antirétroviral basé sur le nombre de lymphocytes CD4+.) *N Engl J Med* 2006; **355**:2283-2296.
9. Currier JS, Kendall MA, Zackin R, *et al.* **Carotid intima-media thickness and HIV infection: traditional risk factors overshadow impact of protease inhibitor exposure.** (Épaisseur intima-média de la carotide et infection par le VIH : les facteurs de risques traditionnels masquent l'impact de l'exposition à l'inhibiteur de protéase.) *AIDS* 2005; **10**:927-933.
10. Mangili A, Gerrior J, Tang AM, *et al.* **Risk of cardiovascular disease in a cohort of HIV-infected adults: a study using carotid intima-media thickness and coronary artery calcium score.** (Risque de maladie cardiovasculaire dans une cohorte d'adultes infectés par le VIH : étude utilisant l'épaisseur intima-média de la carotide et le scoring du calcium dans les artères coronaires.) *Clin Infect Dis* 2006; **43**:1482-1489.
11. Torriani F, Komarow L, Cotter B, *et al.* **Control of HIV viral replication is associated with rapid improvement in endothelial function sustained over twenty-four weeks: A5152s, a substudy of A5142.** (Le contrôle de la réplication virale du VIH est associé à l'amélioration rapide de la fonction endothéliale prolongée pendant vingt-quatre semaines : A5152s, étude secondaire de l'étude A5142.) In: *Abstracts of the 4<sup>th</sup> IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention incorporating the ASHM Conference. 22-25 July 2007. Sydney, Australia, (abstract WEAB302) p. 177.*
12. Kingsley LA, Cuervo-Rojas J, Munoz A, *et al.* **Subclinical atherosclerosis, HIV infection and antiretroviral therapy: results from the Multicenter AIDS Cohort Study.** (Athérosclérose infraclinique, infection par le VIH et traitement antirétroviral : résultats de l'étude multicentrique AIDS Cohort Study.) *AIDS* 2008.
13. Kaplan R, Kingsley L, Gange S, *et al.* **Low CD4+ T cell count as a major atherosclerosis risk factor in HIV-infected women and men.** (Faible nombre de lymphocytes CD4+ T en tant que facteurs de risques majeurs de l'athérosclérose chez les hommes et les femmes infectés par le VIH.) *AIDS* 2008.