

►Trois études françaises tirent la sonnette d'alarme sur les risques cardiovasculaires liés aux multithérapies antirétrovirales

11% des séropositifs français ont des risques cardiaques

par Yves Béhar
yjb@free.fr

La première étude a été menée sur des personnes qui prennent une multithérapie antirétrovirale dans un hôpital français. Elle a révélé que plus de 10% d'entre elles présentaient une atteinte cardiaque en l'absence de tout symptôme ; leur risque cardiaque était augmenté en raison plus précisément d'une Ischémie Myocardique Silencieuse, (ISM) détectée pendant un test d'effort cardiaque. Ce test montrait que la quantité d'oxygène parvenant au cœur était limitée, même si aucune douleur n'était ressentie. Il s'agit

aucun antécédent de problèmes cardiovasculaires. Le groupe était représentatif de la diversité de l'histoire individuelle des traitements. Il n'y a pas eu de comparaison des résultats du test d'effort cardiaque ni de l'incidence d'autres facteurs telle que le tabagisme et l'hypertension avec ceux d'un groupe de personnes séronégatives d'âge équivalent. Onze cas d'ISM ont été identifiés.

Dans deux cas, les personnes étaient à risque de diabète avant de commencer leur multi-thérapie. Sept personnes avaient une hypercholestérolémie (taux de cholestérol supérieur à 2.5g/L) sous traitement, mais seulement deux avaient des taux élevés de cholestérol avant de commencer

par un cardiologue chez les personnes en traitement qui présentent une lipodystrophie (obésité à prédominance abdominale) et une hypercholestérolémie^(a).

Syndrômes coronariens aigus chez des patients traités par antiprotéases

Cette seconde publication française traite des complications cardiovasculaires qui sont survenues chez huit personnes séropositives traitées par antiprotéases, rapportées entre février 1997 et février 1999. Les personnes étaient jeunes et présentaient des facteurs de risques cardiovasculaires : tabagisme, augmentation du taux de graisses dans le sang.

Six personnes ont eu un infarctus du myocarde et les deux autres avaient une angine de poitrine. Une élévation des triglycérides a été observée principalement sous Norvir® ainsi qu'une élévation du cholestérol total et du LDL cholestérol avec toutes les antiprotéases. Une augmentation du taux de sucre dans le sang a été observée avec la prise de Crixivan®. L'apparition d'événements coronariens aigus est survenue pendant le traitement par antiprotéase, lui-même à l'origine d'anomalies du



Facteurs de risques cardiovasculaires

Ce sont des éléments ou des comportements de la vie courante dont le caractère déclenchant, favorisant ou aggravant pour les maladies cardiovasculaires a été scientifiquement démontré. Mais le fait d'avoir un facteur de risque n'implique pas nécessairement la survenue de la maladie.

Certains de ces facteurs ne sont pas modifiables : âge et sexe, prédisposition génétique (antécédents de maladie cardiovasculaire précoce chez un ascendant ou un collatéral direct). Les quatre principaux facteurs de risque cardiovasculaires sont cependant modifiables :

- Hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie (excès de graisse dans le sang)
 - Hyperglycémie ou diabète (excès de sucre dans le sang)
 - Tabagisme (consommation régulière de tabac)
 - Hypertension artérielle
- Pris en compte simultanément, ces quatre facteurs de risque expliquent à eux seuls environ la moitié de l'évolution des maladies cardiovasculaires.

D'autres éléments doivent y être associés comme l'excès de poids et l'absence d'activité physique (sédentarité) ; la nutrition joue par ailleurs un rôle important.

Les auteurs recommandent qu'un test d'effort cardiaque soit réalisé par un cardiologue chez les personnes en traitement qui présentent une lipoatrophie et une hypercholestérolémie

alors d'un signe précurseur d'un risque d'infarctus du myocarde ou de maladie cardiaque due au rétrécissement des artères coronaires (irriguant le cœur). On avait déjà rapporté des cas de maladies cardiaques auparavant chez des personnes traitées par multithérapie, mais c'est la première étude qui montre le taux d'atteinte cardiaques silencieuse dans ce contexte.

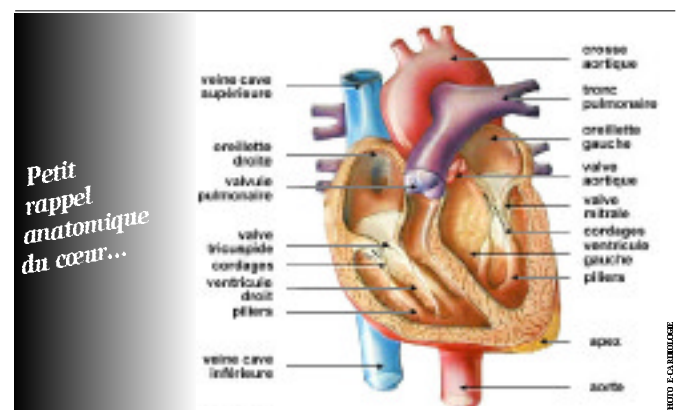
Un test d'effort cardiaque peut révéler une maladie des coronaires chez des patients qui n'avaient aucun antécédent ou symptôme. L'ISM est prédictif d'événements coronariens majeurs chez les adultes séronégatifs en l'absence de tout symptôme cardiaque.

Cette étude a été menée chez 99 personnes en traitement depuis plus de douze mois qui n'avaient

leur multithérapie.

Les anomalies de répartition des graisses (accumulation de graisse sur la partie centrale du corps) étaient plus fréquentes chez les personnes présentant une ISM (54% contre 17%), tout comme étaient plus fréquents des taux élevés de cholestérol et de glucose. L'ISM a été aussi associée à l'âge. Les personnes présentant une ISM étaient plus âgées que celles qui n'en présentaient pas (51 ans contre 42 ans); cela signifie vraisemblablement que le risque cardiovasculaire chez les personnes qui prennent une multithérapie aura logiquement tendance à augmenter avec l'âge, indépendamment du risque éventuel lié aux médicaments.

Les auteurs recommandent qu'un test d'effort cardiaque soit réalisé



Ischémie :

Diminution de l'apport sanguin due à une compression de la circulation artérielle (artériosclérose) ou à une diminution du débit sanguin (insuffisance cardiaque). L'ischémie aiguë est responsable des infarctus.

Test d'effort :

Electrocardiogramme qui enregistre l'onde de contraction des cycles cardiaques pendant un exercice intensif sur un vélo placé chez le cardiologue.

Infarctus du myocarde :

Destruction d'une partie du muscle cardiaque due à l'athérosclérose qui associe une diminution du calibre artérielle et la présence de plaques d'athérome (lésions de la paroi des artères). Il survient lors d'une douleur très intense et angineuse irradiant dans les mâchoires et les membres supérieurs, souvent en dehors de tout effort.

Groupe contrôle :

Groupe de patients qui a les mêmes caractéristiques que le groupe de l'étude, destiné à comparer les résultats.

Hypertension :

Élévation de la pression artérielle qui dépend de la quantité de sang pompé par le cœur rapportée au diamètre des artères à l'intérieur desquelles le sang pompé circule. L'excès de sel, le tabagisme, l'alcoolisme, l'obésité, le manque d'exercice physique accélèrent le processus d'athérosclérose chez les personnes atteintes d'hypertension.

Diabète :

Maladie qui se caractérise par la diminution de la tolérance de l'organisme par rapport aux sucres. Le diagnostic se fait par le dosage du sucre dans le sang (glycémie) et le test d'hyperglycémie provoquée qui consiste à doser la glycémie à jeun, puis toutes les demi-heures pendant deux heures après la prise d'une dose de sucre variant de 50 à 100 grammes selon le poids de la personne.

Cholestérol :

Graisse complexe, élaborée principalement par le foie, qui passe dans le sang avant d'être en partie éliminée par la bile. Le cholestérol se dépose sur les parois des vaisseaux sanguins. Le HDL-cholestérol (lipoprotéines de haute densité) joue un rôle de nettoyage alors que le LDL-cholestérol (lipoprotéines de basse densité) contribue à la production de l'athérosclérose.

Athérome :

Lésion de la paroi des artères caractérisée par des dépôts de cellules chargées de graisses et de cristaux de cholestérol.

Angine de poitrine :

Crise de douleur violente de la région du cœur survenant à l'effort (marche en côte, escalier ou froid) qui peut irradier les épaules, les bras, le dos, la mâchoire sans que ce soit non plus obligatoire. Toute personne souffrant d'angine de poitrine doit faire régulièrement des examens cardio-vasculaires qui comprennent un électrocardiogramme d'effort ou une coronarographie (radiographie des artères coronaires qui permet de localiser des lésions).

Triglycérides :

Graisses de réserve constituées de trois molécules d'acide gras, dont le rôle comme facteurs favorisant l'athérosclérose est possible mais controversé.

Statines :

Médicaments qui agissent directement sur la fabrication du cholestérol. Ils ont peu d'effet sur les autres graisses du sang et peuvent limiter la progression de l'athérosclérose.

métabolisme. Il n'est pas possible de dire si les antiprotéases ont contribué à accélérer la survenue d'un athérome précoce à l'origine de ces complications, mais le jeune âge des personnes atteintes pose question.

Le pronostic à moyen terme est bon quand sont prises des mesures de réduction des risques et des ajustements thérapeutiques: arrêt du tabac, exercice physique, régime approprié, changement d'antiprotéase ou réévaluation des doses, suivi régulier par un cardiologue et prise d'un traitement anti-angineux. Il est urgent de mener des études plus détaillées sur l'implication des traitements antirétroviraux comme facteurs de complications cardiovasculaires^(b).

Quel risque coronarien ?

La troisième étude française compare le risque de maladies coronariennes chez un groupe de personnes qui prennent des antiprotéases comparé à celui de la population générale.

Différents facteurs de risque sont analysés : hypertension artérielle, tabagisme, anomalie des graisses du sang, diabète.

Ces 233 hommes séropositifs âgés de 35 à 44 ans qui prennent une antiprotéase depuis douze à vingt mois sont comparés à 527 hommes du même groupe d'âge venant de la population générale. (Voir graphique).

Le risque de maladies coronariennes chez le groupe de personnes qui prennent des antiprotéases est augmenté de 20%, compte-tenu des modifications significatives de certains facteurs de risque. On remarquera en particulier que le tabagisme est plus fréquent, est que le HDL cholestérol (le « bon » cholestérol) est plus bas chez les personnes séropositives traitées par antiprotéases. Les triglycérides sont également augmentés.

Cela a d'importantes implications sur le suivi à long terme des personnes traitées : il faut évaluer les facteurs de risque de maladies coronariennes à l'introduction d'une multithérapie antirétrovirale. Il faut aussi prendre en considération la réduction de ces facteurs de risque (tabac, exercice, régime) et étudier le bénéfice des traitements qui agissent sur le métabolisme des lipides dans des études cliniques^(c).

Une étude nommée ATEMA

L'ANRS coordonne actuellement une étude appelée ATEMA qui se propose d'évaluer le risque de maladie athéromateuse en mesurant l'évolution de l'épaisseur carotidienne en trois ans chez cent personnes traitées par antirétroviraux et chez cent patients infectés par le VIH non-traités par antirétroviraux.

Les facteurs de risques cardio-vasculaires classiques (choles-

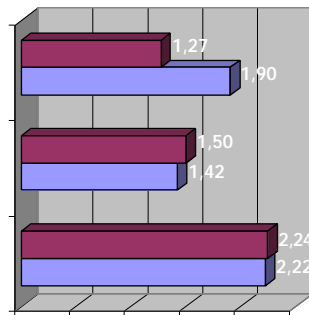
térol total, HDL et LDL-cholestérol, triglycérides), ainsi que l'incidence des événements cliniques cardiovasculaires seront bien-sûr également répertoriés. Les patients bénéficieront d'une échographie carotidienne pour évaluer l'athérome carotidien qui est un facteur prédictif de complications vasculaires.

L'investigateur principal est le Pr. Vittecoq (hôpital Paul Brousse, Villejuif)

Les patients traités, âgés de 20 à 60 ans, ne doivent pas avoir pris de statines depuis au moins trois mois. Ils prennent une association d'antirétroviraux contenant au moins une antiprotéase ou du Sustiva ou de la Viramune. depuis au moins six mois.

Les patients non-traités sont des personnes pour lesquelles un traitement antirétroviral n'est pas à priori envisagé dans les douze mois qui suivent. Les patients traités et non-traités sont comparés à un groupe contrôle composé de personnes séronégatives appariés selon les principaux facteurs de risque cardio-vasculaires (sexe, âge, tabagisme, pression artérielle, index de masse corporelle) aux patients séropositifs, issus de la cohorte AXA.

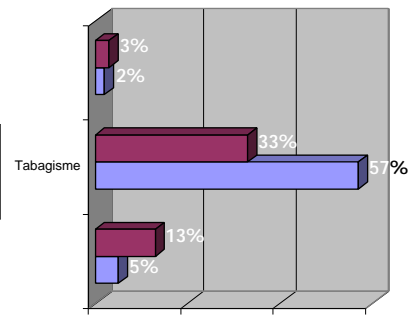
Cette étude devrait fournir des informations précieuses sur le rôle des différentes composantes du risque cardio-vasculaire (facteurs de risque « classiques », infection à VIH, traitements antirétroviraux).



(a) Exercise stress testing for detection of silent myocardial ischemia in human immunodeficiency virus-infected patients receiving antiretroviral therapy. Duong M, Cottin Y, Piroth L, Fargeot A, Lhuillier I, Bobillier M, Grappin M, Buisson M, Zeller M, Chavanet P, Wolf JE, Portier H. Service des Maladies Infectieuses, Hôpital du Bocage, Dijon 21034, France. Clin Infect Dis 2002 Feb 15;34(4):523-8

(b) Barthelemy O, Escaut L, Vayre F, Gallet B, Pulik M, Heloire F, Vittecoq D. Service de Cardiologie, Hôpital Cochin, 27 rue du Fg Saint-Jacques, 75679 Paris. Presse Med 2002 Mar 2;31(8):343-8

(c) Coronary Heart Disease Risk (CHD) in French HIV-Infected Men Started on a Protease Inhibitor Containing Regimen Compared to the General Population. Lepout1, M. Saves2, P. Ducimetiere3, G. Le Moal4, P. Amouyel5, D. Arveiller6, J. Ferrières7, J. Reynes8, S. Duran9, G. Chêne2 for the French MONICA Project, and APROCO (ANRS EP11) Study Group. 1Hosp. Bichat, Paris; 2INSERM U330, Bordeaux; 3INSERM U258, Villejuif; 4CHU, Poitiers; 5INSERM U508, Lille; 6Dept. d'Epidémiologie et Santé Publique, Strasbourg; 7INSERM U558, Toulouse; 8Hosp. Gui de Chauliac, Montpellier; and 9INSERM U379, Marseille.



<http://www.medisite.fr/prevention/cardiologie/calcul/index.html>

<http://perso.wanadoo.fr/francois.menciere/RCVex.html>

http://www.nephrohus.org/Risque_CV_index.html

