

# Le point sur l'administration de l'abacavir et le risque cardiovasculaire

Laurence Weiss

Service d'immunologie clinique,  
HEGP (Paris)

Dominique Costagliola

Inserm UMR S 720 (Paris)

**Les communications en « late breaker » de la conférence de Mexico sur l'association récemment retrouvée de manière inattendue entre abacavir et risque cardiovasculaire permettent de faire le point sur cette question.**

La mortalité des patients infectés par le VIH a spectaculairement chuté depuis la mise à disposition de combinaisons antirétrovirales efficaces et actuellement d'autres problématiques ont émergé dans la population plus âgée des personnes infectées par le VIH, et en particulier les maladies cardiovasculaires qui constituent la quatrième cause de décès (8 %) des personnes infectées.

Chez les patients infectés par le VIH, le risque de maladies cardiovasculaires, et en particulier d'infarctus, est plus élevé que dans la population générale, le risque n'étant franchement augmenté que sous traitement antirétroviral<sup>1</sup> et en particulier en fonction de

la durée d'exposition aux inhibiteurs de protéase<sup>2,3</sup> (lire *Transcriptases* n° 115, avril-mai 2004).

Cet effet s'explique en partie par les effets métaboliques des antirétroviraux, la dyslipidémie, l'insulino-résistance et le diabète de type 2. L'effet de l'exposition aux inhi-

biteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) n'est pas mis en évidence dans l'étude D:A:D, mais la durée d'exposition à cette famille est encore faible dans le travail publié en 2007<sup>4</sup>.

## Didanosine et abacavir

Une étude communiquée à la CROI 2008 et publiée depuis<sup>5</sup> a montré de façon inattendue que le risque de survenue d'un infarctus du myocarde était augmenté chez les patients qui avaient récemment utilisé de la didanosine et surtout de l'abacavir.

D:A:D est une collaboration internationale de 11 cohortes ayant inclus 33 347 personnes infectées par le VIH dans 212 sites en Europe, aux Etats-Unis et en Australie. Le rationnel de cette analyse était le suivant : les précédentes études avaient montré une association entre le risque augmenté d'infarctus du myocarde et une

exposition aux inhibiteurs de protéase (IP) ; ces dernières molécules induisent souvent des dyslipidémies, mais sont en général associées à des molécules de la classe des analogues nucléosidiques. L'hypothèse initiale était que l'exposition à la stavudine ou la zidovudine pouvait

influencer le risque cardiovasculaire. Les résultats de cette analyse indiquent que sur un suivi total de 157 912 personnes-année, 509 individus qui ont présenté un infarctus du myocarde ont été exposés aux traitements antirétroviraux dont 59 avaient arrêté le traitement au moment de l'infarctus du myocarde. Les facteurs de risques classiques étaient retrouvés dans la population des patients ayant eu un infarctus du myocarde ; il s'agissait d'hommes, fumeurs, ayant plus souvent une histoire familiale de maladie cardiovasculaire et plus souvent diabétiques, hypertendus, atteints de lipodystrophies et présentant une dyslipidémie, comparés aux individus sans événement d'infarctus du myocarde. Ainsi, les personnes ayant présenté un infarctus du myocarde étaient plutôt des patients à risque modéré ou élevé de maladies cardiovasculaires à 10 ans.

Dans un modèle de régression de Poisson incluant l'expression cumulative à chaque INTI, il n'a pas été trouvé d'association significative entre la survenue d'un infarctus du myocarde et l'exposition à la zidovudine, à la stavudine ou à la lamivudine. Par contre, l'exposition récente (actuelle ou arrêtée depuis moins de 6 mois) à la didanosine et à l'abacavir a été trouvée associée à une augmentation des

**Il est frappant de constater que les associations trouvées concernent des médicaments qui sont souvent utilisés en relais.**

taux de l'infarctus du myocarde. Cette augmentation du risque a été observée pour une exposition récente mais non cumulée à ces deux molécules.

Il est clair que puisque l'abacavir était connu pour induire moins de dyslipidémies que d'autres molécules, les patients ayant un plus grand nombre de facteurs de risque cardiovasculaire avaient plus de probabilités de débiter l'abacavir comparé aux autres analogues nucléosidiques. Effectivement, les patients ayant une exposition récente à l'abacavir étaient plus souvent des hommes plus âgés ayant plus souvent diabète, hypertension, dyslipidémie, antécédents personnels ou familiaux de maladies cardiovasculaires que ceux qui n'avaient pas eu d'exposition récente à l'abacavir.

Néanmoins, les auteurs soulignent que même après ajustement au risque à dix ans de maladie cardiovasculaire, l'exposition récente à la didanosine et l'abacavir reste significativement associée à un taux augmenté d'infarctus du myocarde. L'effet de l'utilisation récente d'abacavir était plus important chez ceux qui avaient plutôt moins de facteurs de risques cardiovasculaires.

### Des médicaments souvent utilisés en relais

Ces résultats étaient complètement inattendus. Les auteurs soulignent que ces résultats doivent être interprétés avec prudence dans la mesure où même si le risque est accru, d'une part ce risque reste faible et d'autre part ils ne peuvent pas éliminer un biais de sélection ou d'indication incomplètement pris en compte par l'analyse. En effet, seule une étude contrôlée randomisée incluant un grand nombre de patients permettrait une interprétation causale fiable de l'association exposition à l'abacavir et risque d'infarctus du myocarde.

Toutefois, des analyses complémentaires permettraient de se faire une opinion. Il est en effet frappant de constater que les associations trouvées concernent des médicaments qui sont souvent utilisés en relais chez les patients particulièrement pré-exposés ayant une lipotrophie

(abacavir) et/ou un virus résistant (abacavir et ddl). Il serait donc utile de connaître la valeur du paramètre obtenu pour le ténofovir, qui lui aussi, quoique plus récemment, a été beaucoup utilisé en relais. Bien sûr, compte tenu d'une utilisation plus récente, l'intervalle de confiance serait grand, mais si la valeur du paramètre était proche de celle observée pour abacavir, cela plaiderait contre l'association causale.

De même, on aimerait voir le paramètre obtenu pour l'abacavir dans une analyse limitée aux patients naïfs initiant un traitement, mais il est probable que le nombre de patients concernés est encore trop limité (suivi jusqu'en février 2007) et seul un suivi plus long au sein de D:A:D permettrait cette analyse.

En l'absence de données complémentaires, il est donc difficile de trancher sur le caractère causal de l'association, ce qui explique que ni la FDA ni l'EMA n'ait demandé de changement du résumé des caractéristiques des produits suite à la publication de cette étude.

### La « late breaker » de l'étude Smart

Lors de la conférence de Mexico, deux communications ont porté sur le thème de l'utilisation d'analogues nucléosidiques et le risque d'infarctus du myocarde, d'une part dans la population incluse dans l'étude Smart et d'autre part par l'équipe de GSK. Jens Lundgren a présenté en « late breaker » les résultats obtenus dans l'étude Smart<sup>6</sup> (étude d'interruption de traitement antirétroviral guidée sur les CD4 et ayant inclus un total de près de 5 500 patients). Cette étude avait été interrompue prématurément compte tenu de la survenue plus fréquente d'événements dans le groupe stratégie « traitement ARV intermittent » que dans le groupe stratégie « traitement ARV continu »<sup>7</sup>.

Dans l'analyse sur le risque d'infarctus selon l'exposition aux INTI, 4 544 patients ont été inclus, parmi lesquels 1 019 recevaient de l'abacavir sans didanosine au moment d'entrer dans l'étude, 643 de la

didanosine avec ou sans abacavir et 2 882 d'autres INTI. Les patients recevant d'autres INTI étaient plus souvent des femmes et étaient moins souvent traités pour une hypertension ou une hyperlipidémie que les deux autres groupes. Les populations étaient relativement équilibrées en termes de charge virale indétectable, de nombre de lymphocytes CD4 circulants, d'antécédents de maladie cardiovasculaire, de tabagisme actif, d'anomalies ischémiques à l'ECG (relativement fréquentes dans cette population : 36 %) et de diabète (environ 7 %).

A l'inclusion dans Smart et donc au moment de cette analyse, une proportion beaucoup plus importante de patients recevant de l'abacavir était sous trithérapie d'INTI (39 % versus 4 % dans le groupe « autres INTI », 18 % avaient plus de 5 facteurs de risque cardiovasculaire versus 14 % dans le groupe « autres INTI »). Les événements cardiovasculaires ont été classés en événements majeurs (ceux-ci étaient seuls considérés dans l'étude D:A:D) : infarctus du myocarde clinique ou silencieux, accident vasculaire cérébral, chirurgie pour maladie coronaire ou décès d'origine cardiovasculaire. Dans une analyse secondaire, les maladies vasculaires périphériques, insuffisances cardiaques congestives, la mise en route d'un traitement pour coronaropathie et les décès de cause inconnue ont aussi été pris en compte.

Au total, 70 événements majeurs dont 19 infarctus cliniques ont été observés au cours du suivi ainsi que 58 événements mineurs, soit 112 événements au total.

Le risque de survenue d'événements cardiovasculaires, quelle que soit la classification (majeur, mineur) a été retrouvé augmenté chez les patients sous abacavir après ajustement ou non aux facteurs de risque cardiovasculaire, alors qu'aucune augmentation n'a été mise en évidence sous ddl.

Ainsi, dans le modèle ajusté, le « hazards ratio » (HR) d'infarctus était de 4,25 (IC à 95 % : 1,39-13,0) en cas d'exposition à

**Dans l'étude Smart, le risque de survenue d'événements cardiovasculaires a été retrouvé augmenté chez les patients sous abacavir.**

abacavir *versus* autres INTI, celui d'événement majeur était de 1,80 (IC à 95 % : 1,04-3,11) et celui d'événement majeur ou mineur de 1,91 (IC à 95 % : 1,25-2,92). A titre d'exemple, le HR d'événement majeur était de 1,06 (IC à 95 % : 0,43-2,58) pour l'exposition à ddl.

En revanche, contrairement à l'étude D:A:D, les HR en cas d'exposition à l'abacavir *versus* autres INTI étaient plus élevés pour les patients qui avaient plus de cinq facteurs de risque cardiovasculaire (3,06 *versus* 1,34 pour le HR d'événement majeur ou mineur chez les sujets ayant 5 facteurs de risque ou plus *versus* 4 ou moins,  $p = 0,10$ ), ou des anomalies ischémiques à l'électrocardiogramme.

### Un effet pro-inflammatoire de la molécule ?

Dans l'article qui vient d'être publié en fast-track dans *AIDS*, une note donne le résultat obtenu en prenant comme référence le groupe des patients exposés au ténofovir, plutôt qu'aux autres INTI globalement, et les trois HR sont 8,90 pour infarctus clinique, 1,50 pour événement majeur, et 1,55 pour événement majeur ou mineur. Afin d'essayer d'approcher un mécanisme par lequel l'abacavir pourrait être à l'origine d'un risque accru de maladies cardiovasculaires, des marqueurs d'inflammation ont été étudiés dans les différents groupes et ont été observés un taux de CRP (technique de haute sensibilité) et un taux d'IL-6 plus élevés chez les patients recevant de l'abacavir comparés à ceux recevant d'autres INTI. Ces résultats sont consistants avec ceux rapportés dans l'étude

D:A:D. Les auteurs concluent que l'utilisation de l'abacavir à l'entrée dans l'étude était associée à des taux plus élevés d'IL-6 et de CRP, suggérant que le mécanisme pourrait être un effet pro-inflammatoire de la molécule et qu'il n'y avait pas d'argument pour un effet de l'abacavir sur le développement de l'athérosclérose.

Dans l'analyse de Smart, contrairement à l'étude D:A:D, il semble que l'effet sur le

risque cardiovasculaire n'apparaît cliniquement relevant que pour les patients qui ont un nombre élevé de facteurs de risque cardiovasculaire.

Cette analyse de Smart a les mêmes limitations que celle réalisée dans la cohorte D:A:D, puisqu'il s'agit d'une analyse de données observationnelles sans sélection du traitement par tirage au sort. Toutefois, l'analyse complémentaire relative au ténofovir plaide en faveur d'un effet causal sans le démontrer et les résultats sur les marqueurs d'inflammation offrent un mécanisme d'action plausible, sans là aussi que cela soit déterminant, puisque l'histoire thérapeutique et les facteurs de risque des patients pourraient expliquer la différence observée sur les marqueurs d'inflammation plutôt que l'exposition à l'abacavir. Dans ce contexte, il serait important de réaliser une analyse dans une étude où les patients seraient inclus et suivis avant l'initiation du premier traitement antirétroviral, pour mieux contrôler l'histoire thérapeutique et son éventuelle influence sur le résultat.

### Forces et limites des essais GSK

Dans cette même session, A. Cutrell<sup>8</sup> a présenté au nom de l'équipe GSK les résultats obtenus dans une étude « poolée » de 54 essais cliniques. Les essais cliniques sélectionnés étaient ceux qui avaient un suivi de plus de 24 semaines réalisés

entre 1995 et 2006. Douze sur 54 essais cliniques adultes étaient randomisés abacavir *versus* contrôle, 33 sur 54 essais incluaient l'abacavir dans « background ART » et 8 sur 54 n'incluaient pas

l'abacavir. Les données provenaient de 14 683 sujets dont 14 174 adultes. Les événements considérés étaient l'ischémie myocardique ou l'infarctus du myocarde. Tous les facteurs de risques n'avaient pas été collectés en routine à l'inclusion. Les patients étaient majoritairement des hommes. Très peu d'événements sont survenus chez les patients inclus dans ces essais puisqu'au total 18 infarctus du myocarde sont surve-

**Il semble que l'effet sur le risque cardiovasculaire n'apparaît cliniquement relevant que pour les patients qui ont un nombre élevé de facteurs de risque.**

### Enfurvitide et infection pulmonaire

Le travail présenté par Isabelle Kousignian était issu de la base de données française DMI2 coordonnée par Dominique Costagliola. L'objectif de cette analyse était de mesurer l'impact des combinaisons d'antirétroviraux contenant du T20 (enfurvitide) en termes de survenue d'infections pulmonaires bactériennes.

Même s'il apparaît une différence de CD4 dans les deux groupes avec ou sans T20 qui n'était pas l'objectif de l'étude, la réponse est assez claire : après ajustement sur les CD4, il n'y a pas, contrairement aux données préalables, d'augmentation du taux d'incidence des pneumonies dans le groupe qui recevait du T20. Reste à connaître les résultats de l'analyse multivariée qui est en cours. - GP

Kousignian I et al., « Is bacterial pneumoniae occurrence increased among Enfuvirtide-containing cART treated patients ? », *THPE0195*

nés, sept chez les patients non exposés à l'abacavir, soit un taux de 2,36 pour 1 000 personnes-années, et 11 parmi les patients sous abacavir, soit un taux de 2,04 pour 1 000 personnes-années. Le risque relatif sous abacavir était de 0,86 (intervalle de confiance à 95 % : 0,40-1,86). Si on se restreint aux 12 essais qui ont alloué abacavir ou non par tirage au sort (3 600 patients-années de suivis), les taux sont respectivement de 4,10 pour les patients ne recevant pas d'abacavir *versus* 2,15 chez ceux qui en ont reçu, soit un risque relatif de 0,52 (IC à 95 % 0,15-1,79).

Les auteurs soulignent la force et la limitation de ce type d'étude. Il s'agit de résultats d'essais cliniques prospectifs ayant inclus un grand nombre de patients exposés à l'abacavir. Le monitoring a été fait en temps réel avec un suivi de tous les effets indésirables. Néanmoins, il s'agit d'une analyse post-hoc avec une durée d'exposition relativement courte, en moyenne 24 à 48 semaines. Les études n'ont pas été conçues pour détecter spécifiquement un

risque cardiovasculaire et le taux d'événements est faible, ce qui peut diminuer la puissance de l'étude. Il faut noter que l'estimation du risque relatif est  $< 1$  ce qui ne plaide pas pour l'augmentation du risque, sans pouvoir l'exclure compte tenu de la borne supérieure des intervalles de confiance.

Parmi les patients inclus dans l'étude HEAT, comparant abacavir plus lamivudine à ténofovir plus FTC, il n'y pas de différence significative des taux d'IL-6 ou de CRP à S48 ou à S96 entre les 2 bras à la différence du résultat observé dans les données d'inclusion de Smart. Les auteurs concluent que l'incidence d'infarctus du myocarde et d'anomalies coronariennes dans cette base de données de GSK est faible et qu'il n'y a pas de différence parmi les sujets qui reçoivent ou non une combinaison antirétrovirale contenant de l'abacavir.

### La faisabilité d'un essai prospectif est limitée

En conclusion, il y a un consensus sur la nécessité de mieux évaluer l'association entre l'exposition à l'abacavir et le risque de maladies cardiovasculaires. L'idéal serait bien entendu un essai prospectif qui aurait pour objectif principal de poser la question : « L'utilisation de l'abacavir est-elle associée à un risque cardiovasculaire accru ? ».

La faisabilité de ce type d'essai est limitée car il faudrait environ 40 000 patients-années de suivi pour avoir la puissance nécessaire (soit dix fois la taille de l'étude poolée des 12 essais avec un tirage au sort d'abacavir *versus* autre ARV). Il est plus probable que des informations complémentaires pourront venir d'essais randomisés de taille plus raisonnable évaluant non des critères cliniques mais des marqueurs d'inflammation et des marqueurs infra-cliniques d'artério-sclérose<sup>9</sup>. Pour une évaluation du risque en utilisant des critères de jugement cliniques, seules d'autres études observationnelles bien analysées pourront apporter des compléments d'information. Une étude cas-témoin portant sur les facteurs de risque de l'infarctus du myocarde emboîtée

dans la cohorte ANRS CO4 FHDH est ainsi en cours, et ses résultats concernant les INTI devraient être disponibles au début 2009.

1 - Obel N et al. « Ischemic heart disease in HIV-infected and HIV-uninfected individuals : a population-based cohort study », *Clin Infect Dis*, 2007, 44, 1625-31

2 - Mary-Krause M et al. « Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men », *AIDS*, 2003, 17, 2479-86

3 - Friis-Moller N et al., « Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction », *N Engl J Med*, 2003, 349, 1993-2003

4 - DAD Study Group, « Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction », *N Engl J Med*, 2007, 356, 17, 1723-35

5 - Sabin CA et al., « Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study : a multi-cohort collaboration », *Lancet*, 2008, 371, 1417-26

6 - Lundgren J, « SMART/INSIGHT and D:A:D study group. Use of nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the SMART study », *THAB0305 et AIDS*, 2008, 22, F17-F24

7 - El-Sadr WM et al., « CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment », *N Engl J Med*, 2006, 355, 2283-96

8 - Cutrell A, « Is abacavir-containing combination antiretroviral therapy associated with myocardial infarction ? No association identified in pooled summary of 54 clinical trials », *THAB0306*

9 - Murphy R, Costagliola D, « Increased Cardiovascular Risk in HIV Infection : drugs, virus and immunity », *AIDS*, 2008, 22, 1625-7