

Disponible sur le World Wide Web à l'adresse
www.catie.ca/fr/traitementactualites

Table des matières

I ENJEUX LIÉS AU CŒUR ET AU VIEILLISSEMENT

- | | |
|---|-----------|
| A. Faire face aux enjeux liés au cœur et au vieillissement | 1 |
| B. La combinaison de l'exercice et des statines améliore les bienfaits | 2 |
| C. Qu'est-ce qui réduit la survie 10 ans après l'amorce du TAR en Amérique du Nord et en Europe? | 4 |
| D. Une étude néerlandaise examine le vieillissement et les maladies cardiovasculaires | 6 |
| E. Des chercheurs américains explorent l'impact de la dépression sur le risque de crise cardiaque | 7 |
| F. Saturn — résultats finaux d'une étude sur la rosuvastatine (Crestor) | 9 |
| G. L'étude Reprieve arrive au Canada | 11 |
| H. Amélioration de la survie à la suite d'une crise cardiaque | 12 |
| I. Le rapport des triglycérides au bon cholestérol peut-il aider à prévoir le diabète? | 14 |
| J. Des chercheurs américains constatent une augmentation des cas d'hypertension parmi les personnes vivant avec le VIH | 16 |

I ENJEUX LIÉS AU CŒUR ET AU VIEILLISSEMENT

A. Faire face aux enjeux liés au cœur et au vieillissement

L'infection chronique au VIH cause l'activation et l'inflammation du système immunitaire. La prise quotidienne d'un traitement antirétroviral (TAR) et l'atteinte et le maintien d'une charge virale indétectable qui en résultent contribuent énormément à réduire l'activation et l'inflammation immunitaires. Par conséquent, les utilisateurs du TAR au Canada et dans les autres pays à revenu élevé vivent plus longtemps de nos jours, soit jusqu'à l'âge de 60, 70 ou 80 ans, sinon plus.

Il reste toutefois que le TAR ne peut guérir l'infection chronique au VIH; même en présence de ces médicaments, le virus continue à causer une infection de faible intensité dans les ganglions et tissus lymphatiques. Dans ces parties de l'organisme, la production continue de VIH et de ses protéines provoque l'activation des cellules du système immunitaire, et une inflammation de faible degré s'ensuit. Ces cellules activées du système immunitaire voyagent aussi vers d'autres systèmes organiques, y propageant peut-être des signaux inflammatoires et nuisant à la santé de ces systèmes.

On appelle le cœur et ses vaisseaux sanguins le système cardiovasculaire. Les rapports présentés dans ce numéro de *TraitementActualités* portent à croire que le système cardiovasculaire en particulier subit les effets nuisibles du VIH. À mesure que les personnes séropositives vieillissent, le maintien d'un bon état de santé général et de la santé du

produit par



La source canadienne
de renseignements sur
le VIH et l'hépatite C

555, rue Richmond Ouest, bureau 505, boîte 1104
Toronto (Ontario) M5V 3B1 Canada
téléphone : 416.203.7122
sans frais : 1.800.263.1638
télécopieur : 416.203.8284
site Web : www.catie.ca
numéro d'organisme de bienfaisance : 13225 8740 RR

système cardiovasculaire devient particulièrement important. Tout ce qui est bon pour le cœur est également bon pour le cerveau et l'ensemble du corps. Pour en apprendre plus sur l'amélioration et le maintien de la santé cardiaque, le feuillet d'information nouvellement révisé de CATIE Le VIH et la maladie cardiovasculaire est un bon point de départ. Il contient des conseils utiles et des liens vers des sources d'information et de soutien sur la cessation du tabagisme, les modifications alimentaires, l'incorporation de l'exercice dans sa vie et, si nécessaire, les options en matière d'interventions médicales.

Dans ce numéro de *TraitementActualités*, nous examinons des études se rapportant au vieillissement, à la survie et aux maladies cardiovasculaires.

Ressource :

Le VIH et la maladie cardiovasculaire — Feuillet d'information de CATIE

RÉFÉRENCES :

1. Panigrahi S, Freeman ML, Funderburg NT, et al. SIV/SHIV infection triggers vascular inflammation, diminished expression of Krüppel-like factor 2 and endothelial dysfunction. *Journal of Infectious Diseases*. 2016 May 1;213(9):1419-27.
2. Helleberg M, May MT, Ingle SM, et al. Smoking and life expectancy among HIV-infected individuals on antiretroviral therapy in Europe and North America. *AIDS*. 2015 Jan 14; 29(2):221-9.
3. Lorenzo-Redondo R, Fryer HR, Bedford T, et al. Persistent HIV-1 replication maintains the tissue reservoir during therapy. *Nature*. 2016 Feb 4;530(7588):51-6.
4. Fletcher CV, Staskus K, Wietgreffe SW, et al. Persistent HIV-1 replication is associated with lower antiretroviral drug concentrations in lymphatic tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2014 Feb 11;111(6):2307-12.

B. La combinaison de l'exercice et des statines améliore les bienfaits

L'exercice régulier procure des bienfaits nombreux et divers aux gens, de l'amélioration de la santé générale à des effets plus spécifiques comme l'amélioration de l'énergie et de l'humeur, l'augmentation de l'endurance, la perte de poids et l'amélioration du contrôle de la glycémie et de la santé cardiaque.

Le cœur est une pompe musculaire qui envoie du sang vers les différentes parties de l'organisme. L'exercice peut renforcer l'action de pompage du cœur, mais il est possible d'en tirer d'autres bienfaits aussi. Par exemple, lors d'expériences menées auprès de personnes séronégatives, l'exercice aérobique (marche rapide, randonnée pédestre, jardinage, cyclisme, danse, jogging, natation, sports, yoga intensif) et l'entraînement contre résistance (musclature), ou encore une combinaison des deux, pouvaient avoir les effets suivants :

- améliorer la circulation
- améliorer le contrôle de la glycémie
- améliorer les taux de lipides (cholestérol et triglycérides) dans le sang
- accroître la masse musculaire
- réduire la masse grasse

Des études de faible envergure ont laissé croire que l'exercice était également bénéfique pour les personnes séropositives.

Étude Saturn

Des chercheurs aux États-Unis ont mené une étude contrôlée contre placebo de 96 semaines sur la rosuvastatine (Crestor), un médicament hypolipidémiant (qui réduit les taux de lipides). Dans le cadre d'une sous-étude de Saturn, on a exploré l'impact de l'exercice non supervisé (tel que rapporté par les participants). L'équipe Saturn a constaté que les participants qui disaient « faire au moins deux heures et demie d'exercice d'intensité modérée par semaine étaient susceptibles de présenter un niveau d'inflammation plus faible et [une santé cardiovasculaire améliorée] ». Deux heures et demie d'exercice par semaine équivalent plus ou moins à 22 minutes par jour.

Détails de l'étude

Tous les participants à l'étude Saturn prenaient une combinaison de médicaments anti-VIH (TAR) et avaient une charge virale indétectable ou faible dans leur sang. Nous présentons d'autres détails sur l'étude Saturn plus loin dans ce numéro de *TraitementActualités*.

Les chercheurs ont évalué l'activité physique des participants à l'aide de questionnaires qui avaient été développés et validés lors d'études antérieures. Les questions portaient sur plusieurs sortes

d'activités physiques différentes et le temps que les participants consacraient aux activités en question.

De plus, des échantillons de sang ont été prélevés et analysés de façon régulière.

Résultats

Un total de 110 participants ont rempli les questionnaires pour la sous-étude sur l'exercice. Dans l'ensemble, les participants prenant la rosuvastatine disaient faire plus d'exercice que les participants du groupe placebo.

On a associé l'activité physique à l'amélioration de diverses mesures de la santé générale. Cependant, on a seulement constaté des améliorations statistiquement significatives des évaluations suivantes chez les utilisateurs de statines qui faisaient également de l'exercice :

- réduction du volume des tissus gras autour du cœur
- réduction de l'inflammation
- réduction du taux du messager chimique IL-6 (interleukine-6; d'autres études ont révélé qu'un taux élevé d'IL-6 était associé à un risque accru d'inflammation et d'événements défavorables, y compris des maladies cardiovasculaires et une réduction de la survie)

Les chercheurs ont constaté que les participants qui faisaient deux heures et demie d'exercice modéré par semaine étaient « susceptibles de présenter un taux d'inflammation plus faible et [d'avoir des artères qui devenaient plus souples] ».

Il est donc clair que l'exercice a un rôle important à jouer pour réduire l'inflammation excessive.

Bien que l'on considère surtout le cœur comme une pompe musculaire, l'organe conserve une certaine quantité de tissu gras comme source d'énergie. Chez les personnes atteintes de maladies cardiovasculaires, cette couche de graisse peut s'épaissir et devenir trop volumineuse relativement à la taille du cœur. Lors de la présente étude, les personnes qui prenaient une statine et qui faisaient de l'exercice ont perdu une plus grande quantité de cette couche graisseuse que les personnes sous placebo qui faisaient de l'exercice.

Point à retenir

Il faut souligner que cette sous-analyse de l'exercice a des limitations, telles les suivantes :

- Le temps que les participants ont réellement passé à faire de l'exercice n'a pas été supervisé, et il arrive parfois que les personnes inscrites à une étude exagèrent leur participation à des activités perçues comme socialement désirables. Cependant, lors de cette étude contrôlée contre placebo, il semble y avoir eu des bienfaits clairs qui ne se soient accumulés que chez les personnes qui faisaient de l'exercice *et* qui utilisaient une statine. Il paraît donc que, dans l'ensemble, les personnes qui disaient faire une quantité considérable (deux heures et demie par semaine) d'exercice modéré ont bel et bien connu des changements mesurables sur les plans de l'inflammation et de la santé cardiaque.

L'équipe de recherche encourage la tenue d'autres études sur l'exercice chez les personnes séropositives. Elle recommande aussi que les responsables de telles études envisagent l'usage « de mesures objectives de l'exercice, tels des moniteurs de l'activité et de la fréquence cardiaque ».

Il faudra que les études futures incluent davantage de femmes, car les hommes constituaient près de 80 % des participants à l'étude Saturn.

Ressource :

Le VIH et la maladie cardiovasculaire — Feuillet d'information de CATIE

RÉFÉRENCES :

1. Dirajlal-Fargo S, Webel AR, Longenecker CT, et al. The effect of physical activity on cardiometabolic health and inflammation in treated HIV infection. *Antiviral Therapy*. 2016;21(3):237-45.
2. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *New England Journal of Medicine*. 2002 Nov 7;347(19):1483-92.
3. Slentz CA, Tanner CJ, Bateman LA, et al. Effects of exercise training intensity on pancreatic beta-cell function. *Diabetes Care*. 2009 Oct;32(10):1807-11.
4. AbouAssi H, Slentz CA, Mikus CR, et al. The effects of aerobic, resistance, and combination training on insulin sensitivity and secretion in overweight adults from STRRIDE AT/RT: a randomized trial. *Journal of Applied Physiology*. 2015 Jun 15;118(12):1474-82.

5. Kelesidis T, Jackson N, McComsey GA, et al. Oxidized lipoproteins are associated with markers of inflammation and immune activation in HIV-1 infection. *AIDS*. 2016; *in press*.
6. Bahrami H, Budoff M, Haberlen SA, et al. Inflammatory markers associated with subclinical coronary artery disease: The Multicenter AIDS Cohort Study. *Journal of the American Heart Association*. 2016 Jun 27;5(6). pii: e003371.

C. Qu'est-ce qui réduit la survie 10 ans après l'amorce du TAR en Amérique du Nord et en Europe?

En 1996, la thérapie antirétrovirale hautement efficace (autrefois appelée HAART, mais simplement traitement antirétroviral ou TAR de nos jours) est devenue largement accessible en Amérique du Nord et en Europe. Pour la première fois depuis le début de l'épidémie du sida, le système immunitaire des personnes séropositives s'est mis à se renforcer et les taux de mortalité ont commencé à chuter.

Il est important de découvrir ce qui est arrivé aux personnes qui ont commencé le TAR lors de son émergence, car ces personnes ont reçu initialement des médicaments qui seraient considérés comme moins efficaces et moins tolérables que les options recommandées pour le traitement initial du VIH en 2016.

Des chercheurs au Canada (Colombie-Britannique et sud de l'Alberta), aux États-Unis et en Europe occidentale ont réuni des données de santé se rapportant à près de 13 000 personnes séropositives qui avaient commencé le TAR entre 1996 et 1999. Les participants figurant dans cette analyse étaient encore en vie 10 ans après avoir commencé le TAR.

Dix ans plus tard

Les chercheurs ont découvert que 5 % des participants étaient décédés 10 ans ou plus après avoir commencé le TAR. Par ordre décroissant d'importance, les causes de décès les plus fréquentes ont été des cancers non liés au sida, le sida, des maladies cardiovasculaires et des maladies hépatiques. Les personnes âgées semblaient particulièrement susceptibles de mourir de causes cardiovasculaires. Les personnes qui s'injectaient des drogues couraient des risques accrus de mourir

d'infections non liées au sida et de complications hépatiques. Les personnes qui sont mortes de causes liées au sida avaient tendance à avoir un faible compte de CD4+ et une charge virale détectable.

Détails de l'étude

Les chercheurs ont analysé les données des participants dans le cadre d'un projet appelé ART-CC. Les participants inscrits à cette étude avaient au moins 16 ans au moment de commencer le TAR et n'avaient jamais pris de médicaments anti-VIH auparavant.

Les participants ont commencé à prendre le TAR entre 1996 et 1999. Les chercheurs ont réuni des données jusqu'au 31 juillet 2013. La répartition des participants selon le sexe était la suivante : 79 % d'hommes et 21 % de femmes.

Résultats

En analysant les données recueillies auprès de 13 011 participants, les chercheurs ont constaté que 656 étaient décédés au moins 10 ans après avoir commencé le TAR. Les principaux facteurs associés à ces décès étaient les suivants :

- âge avancé (60 ans et plus)
- faible compte de CD4+ (moins de 100 cellules/mm³)
- utilisation de drogues injectables
- charge virale supérieure à 1 000 copies/ml
- diagnostic de sida

Estimer le risque de mortalité

Dans les deux scénarios suivants, les chercheurs ont calculé le risque de décès sur cinq ans après une décennie de TAR pour les participants âgés de 40 à 49 ans :

- Risque de décès de 2 % sur cinq ans : les participants qui ne s'injectaient pas de drogues et qui avaient un compte de CD4+ supérieur à 500 cellules/mm³ et une charge virale supprimée et qui n'avaient pas reçu de diagnostic de sida au cours de la décennie précédente.

- Risque de décès de 48 % sur cinq ans : les participants qui s'injectaient des drogues et qui n'avaient pas de charge virale supprimée et qui avaient un compte de CD4+ de moins de 100 cellules et qui avaient fait l'objet d'un diagnostic de sida au cours de la première décennie sous TAR.

À titre de référence, les chercheurs ont utilisé l'espérance de vie de la personne séronégative moyenne vivant en France à la même époque. Ils ont utilisé des données françaises à titre de comparaison parce qu'une proportion importante des personnes séropositives figurant dans l'étude ART-CC vivaient en France. Notons que le risque de décès sur cinq ans pour la personne séronégative moyenne de France n'était que de 1 %.

Causes de décès

Il a été possible de déterminer la cause de décès spécifique en consultant les dossiers médicaux de 83 % des participants. Voici les causes de décès les plus fréquentes :

- cancer non lié au sida (ou au foie)
- sida
- maladie cardiovasculaire
- cause liée au foie

Selon les chercheurs, les taux de mortalité liés aux maladies cardiovasculaires étaient « considérablement plus élevés » chez les participants âgés de 60 ans et plus que parmi les personnes plus jeunes. Les causes de décès non liées au sida étaient également plus nombreuses parmi les personnes plus âgées.

Les personnes qui s'injectaient des drogues et qui sont mortes ont succombé à des infections non liées au sida et à des complications d'ordre hépatique. On a associé ces décès à un faible compte de CD4+ et à une charge virale détectable.

Points à retenir

Dans ce groupe de 13 011 participants dont 95 % ont survécu à leur première décennie de TAR, il est important de surveiller les tests de laboratoire liés au VIH, tels que le compte de CD4+ et la charge virale, parce que les mauvais résultats sont associés à une réduction de la survie.

Chez certaines populations de participants séropositifs, les taux de mortalité étaient considérablement élevés par rapport à ceux des personnes séronégatives du même âge.

Les chercheurs ont trouvé que l'âge avancé était « étroitement lié » à un risque accru de mourir, surtout de causes non liées au sida. Les chercheurs ont donc fait les déclarations suivantes :

- Cette association avec l'âge « porte à croire que la prestation de soins préventifs et thérapeutiques aux patients [séropositifs] plus âgés sous traitement depuis de nombreuses années deviendra de plus en plus importante à mesure que le nombre de patients âgés de 60 ans [et plus] augmentera ».
- « La cause de décès la plus fréquente a été les cancers non liés au sida, ce qui souligne la nécessité d'incorporer dans les soins de routine des mesures préventives et de dépistage adaptées aux patients séropositifs ayant survécu à un traitement à long terme par TAR. »

Selon les chercheurs, bien que les médicaments disponibles pour le traitement du VIH au milieu et à la fin des années 1990 aient sauvé des vies, ils étaient moins efficaces et relativement toxiques comparativement aux régimes utilisés aujourd'hui dans les pays à revenu élevé. Ainsi, d'après l'équipe, on peut s'attendre à ce que le risque de décès des « patients qui commencent aujourd'hui le TAR soit plus faible que ce que nous avons trouvé dans notre étude ».

Consommation de drogues et d'alcool

Les chercheurs de l'équipe ART-CC ont affirmé que les personnes qui s'injectent des drogues ont besoin de soutien pour maintenir et améliorer leur santé et leur survie. Au minimum, ce soutien inclurait un traitement de substitution aux opioïdes et un counseling, ainsi que le dépistage de maladies hépatiques comme l'infection par le virus de l'hépatite B ou C et le traitement de celles-ci lorsque cela est nécessaire.

Les chercheurs ont également souligné que la « mauvaise utilisation » de l'alcool pourrait être un autre facteur qui exerce un effet défavorable sur la santé de certaines personnes qui s'injectent des drogues.

Les chercheurs ont également affirmé que les fumeurs devraient se faire offrir une place dans les programmes de cessation du tabagisme.

Chose importante, les chercheurs ont essayé de souligner les moteurs des dépendances et de la consommation de drogues, faisant valoir que les personnes ayant de tels comportements « pourraient avoir besoin d'interventions pour contrer la dépression et la privation sociale ».

RÉFÉRENCE :

Trickey A, May MT, Vehreschild J, et al. Cause-specific mortality in HIV-positive patients who survived ten years after starting antiretroviral therapy. *PLoS One*. 2016 Aug 15; 11(8):e0160460.

D. Une étude néerlandaise examine le vieillissement et les maladies cardiovasculaires

Des chercheurs aux Pays-Bas ont mesuré et comparé le raidissement des artères (un effet associé aux maladies cardiovasculaires) chez 1 000 personnes d'âge moyen, dont la moitié vivait avec le VIH. Les chercheurs ont trouvé que la raideur artérielle était plus importante chez les personnes séropositives. Dans l'ensemble, les facteurs de risque traditionnels de maladies cardiovasculaires, notamment le tabagisme, ont été largement responsables de cet accroissement du risque. Cependant, parmi un sous-groupe de personnes séropositives, celles souffrant d'une immunodéficience grave (100 cellules CD4+ ou moins) couraient également un risque élevé de raidissement artériel.

À propos de la raideur artérielle

Chaque fois que le cœur pompe du sang, une vague de ce liquide est expulsée du cœur et s'écoule le long des artères. Les artères doivent être souples afin de faciliter le mouvement de cette vague de sang. À mesure que les artères vieillissent, elles peuvent devenir moins souples (on parle alors de raideur artérielle). Lorsque cela arrive, le sang se déplace moins facilement à partir du cœur, et l'action de pompage de l'organe s'intensifie pendant qu'il tente de compenser en expulsant le sang avec plus de force. Au fil du temps, cette action intensifiée peut fatiguer le cœur, et la raideur artérielle peut augmenter le risque de crise cardiaque et d'accident vasculaire cérébral (AVC).

Détails de l'étude

Les chercheurs néerlandais ont essayé de comprendre l'impact du VIH sur le processus de vieillissement dans le cadre d'une étude appelée AGE_hIV. Cette étude possède un atout très utile : elle a recruté des personnes séronégatives et séropositives présentant des facteurs socioéconomiques et comportementaux semblables et vivant dans les mêmes communautés. Cela renforce considérablement les comparaisons faites au cours de l'étude.

Les chercheurs ont concentré leur analyse sur les groupes suivants :

- 566 personnes séropositives
- 507 personnes séronégatives

Les chercheurs ont résumé comme suit le profil des participants au moment de leur admission à l'étude :

« ... les personnes infectées par le VIH étaient plus nombreuses à avoir reçu un diagnostic de [tension artérielle supérieure à la normale], avaient généralement [des taux sanguins de cholestérol et de triglycérides] moins favorables et étaient plus souvent des fumeurs ».

De plus, le profil moyen des participants séropositifs était le suivant au début de l'étude :

- âge : 53 ans
- 89 % d'hommes, 11 % de femmes
- 32 % fumaient encore la cigarette

La vaste majorité des participants suivaient un TAR et avaient une charge virale indétectable.

Résultats

Dans l'ensemble, les personnes séropositives présentaient une raideur artérielle plus importante que les personnes séronégatives. Selon les chercheurs, cela était principalement attribuable au tabagisme et à l'hypertension.

Compte tenu de nombreux facteurs (y compris le sexe, l'âge et le tabagisme), les chercheurs ont trouvé que certaines personnes séropositives, surtout celles qui avaient vécu une période d'immunodéficience importante dans le passé (elles avaient eu un compte de CD4+ de 100 cellules ou moins), étaient

considérablement plus susceptibles d'avoir des artères plus raides.

Pourquoi ce lien avec l'immunodéficience?

L'immunodéficience est associée à l'augmentation de l'inflammation et de l'activation immunitaires. Il est probable que les effets de ce genre causent des dommages aux artères et accélèrent l'évolution des maladies cardiovasculaires.

Comme l'étude néerlandaise le laisse croire, il est également possible qu'un épisode d'immunodéficience dans le passé ait eu un impact durable sur la santé des artères.

Comme les chercheurs n'ont trouvé aucun facteur lié au VIH qui aurait déclenché la raideur artérielle, ils croient que d'autres facteurs pourraient continuer à causer de l'inflammation à l'intérieur des artères. Une possibilité réside dans le CMV (cytomégalovirus), un virus transmissible sexuellement courant faisant partie de la famille des virus de l'herpès. D'autres études ont en effet trouvé une association entre la co-infection au CMV et un risque d'inflammation accrue chez les personnes vivant avec le VIH.

Dans l'ensemble, les chercheurs ont conclu que la raideur artérielle a joué un petit rôle dans l'augmentation des risques de maladies cardiovasculaires chez les personnes séropositives. Cette étude a néanmoins son importance parce qu'elle renforce nos connaissances en ce qui concerne le rôle joué par les facteurs de risque traditionnels de MCV et a exposé l'impact des antécédents d'immunodéficience sur la santé artérielle. À cet égard, l'étude néerlandaise fournit une raison de plus de commencer le TAR aussitôt que possible.

Ressource :

Le VIH et la maladie cardiovasculaire — Feuillet d'information de CATIE

RÉFÉRENCE :

Kooij KW, Schouten J, Wit FW, et al. Difference in aortic stiffness between treated middle-aged HIV Type 1-infected and uninfected individuals largely explained by traditional cardiovascular risk factors, with an additional contribution of prior advanced immunodeficiency. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2016 Sep 1;73(1):55-62.

E. Des chercheurs américains explorent l'impact de la dépression sur le risque de crise cardiaque

Au Canada et dans les autres pays à revenu élevé, l'utilisation à grande échelle des combinaisons de médicaments anti-VIH puissants (TAR) a réduit énormément le risque d'infections liées au sida. Par conséquent, les personnes sous TAR vivent maintenant plus longtemps, mais elles éprouvent aussi des problèmes de santé qui n'ont pas de rapport avec le sida. Au cours des 15 dernières années, les chercheurs ont découvert que ces autres problèmes de santé, notamment les maladies cardiovasculaires comme la crise cardiaque et l'AVC, semblaient être plus fréquents parmi les personnes séropositives.

L'augmentation du nombre de crises cardiaques pourrait être attribuable à plusieurs facteurs, tels que les taux élevés de tabagisme, les taux anormaux de cholestérol dans le sang et l'hypertension. Les chercheurs se doutent cependant que d'autres facteurs peuvent influencer les risques de maladies cardiovasculaires.

Lors d'une étude menée auprès de personnes séronégatives inscrites à un essai clinique randomisé, les chercheurs ont effectué un suivi à long terme d'une portion des participants. Ils ont trouvé que les personnes souffrant de dépression qui avaient reçu un traitement pour celle-ci avant la survenue d'une maladie cardiovasculaire ont réussi à réduire considérablement leur risque futur de crise cardiaque.

Stimulés par ce résultat (et par les résultats d'autres études), des chercheurs aux États-Unis ont mené une étude pour explorer l'impact de la dépression sur le risque de crise cardiaque chez les personnes séropositives. Sur une période de 11 ans, l'équipe a constaté que les adultes atteints de dépression majeure (parfois appelée simplement dépression) couraient un risque 30 % plus élevé de faire une crise cardiaque. Comme on parle ici d'une étude par observation, elle ne peut prouver que la dépression majeure a causé des crises cardiaques. Les résultats sont toutefois très révélateurs et s'ajoutent à la masse croissante de données probantes indiquant que la dépression majeure joue un rôle dans le risque de crise cardiaque chez les personnes séropositives.

Détails de l'étude

Les chercheurs ont revu des données de santé recueillies auprès de 26 144 vétérans séropositifs aux États-Unis. Les participants ont été admis à l'étude en 1998 et suivis jusqu'à la fin de 2009.

Les participants avaient les caractéristiques moyennes pertinentes suivantes au moment de leur admission de l'étude :

- âge : 48 ans
- 19 % souffraient de dépression majeure
- 9 % souffraient d'une dépression persistante de faible degré

Résultats

Au cours d'une période de suivi moyenne de six ans, 490 nouvelles crises cardiaques sont survenues. Cela équivaut à dire qu'environ 2 % des participants à l'étude ont fait une crise cardiaque.

Selon les chercheurs, les participants souffrant de dépression majeure couraient un risque 30 % plus élevé de faire une crise cardiaque, comparativement aux participants ne souffrant pas de dépression; voilà une différence significative du point de vue statistique.

Les chercheurs ont obtenu ce chiffre même après avoir tenu compte des facteurs de risque traditionnels de maladies cardiovasculaires (tel le tabagisme) et de facteurs spécifiques au VIH.

Le risque de crise cardiaque associé à la dépression majeure a baissé jusqu'à 25 % (lien encore significatif sur le plan statistique) lorsque les chercheurs ont tenu compte des facteurs suivants :

- co-infection au virus de l'hépatite C
- présence d'insuffisance rénale
- abus ou dépendance à l'alcool et/ou à la cocaïne

La dépression légère mais persistante n'a pas été associée à un risque accru de maladies cardiovasculaires.

Explications possibles

Les chercheurs ne savent pas avec certitude précisément comment la dépression majeure augmenterait le risque de crise cardiaque chez

certaines personnes, mais il existe plusieurs explications possibles, que voici :

- Il est possible que la dépression augmente l'inflammation dans le corps. Comme le taux d'inflammation est déjà supérieur à la normale chez les personnes séropositives, toute inflammation additionnelle pourrait accélérer l'évolution et la survenue d'une crise cardiaque.
- Il est possible que les personnes souffrant de dépression aient des comportements malsains, tels que le tabagisme, le manque d'exercice et une mauvaise observance du TAR (on ne prend pas ses médicaments tous les jours). Un seul ou l'ensemble de ces comportements pourrait accroître le risque de crise cardiaque. Rappelons que le TAR réduit (sans pour autant éliminer) l'inflammation liée au VIH, et une étude randomisée sur l'interruption du traitement a permis de constater que de telles interruptions augmentaient l'inflammation et le risque de crise cardiaque et d'AVC.

L'usage du médicament anti-VIH éfavirenz (Sustiva et dans Atripla) a été associé à un risque accru de dépression et, dans des cas très rares, de suicide. Cependant, dans cette étude, il n'y avait pas de lien clair entre l'utilisation de l'éfavirenz et la dépression. Cela est dû en partie au fait que les médecins semblent éviter de prescrire l'éfavirenz aux personnes qui commencent à souffrir de dépression.

Rappelons que nous parlons ici d'une étude par observation. Les études de ce genre sont utiles pour trouver des associations mais ne peuvent prouver de lien causal; cette étude ne peut donc pas prouver que la dépression majeure a causé des crises cardiaques. Cependant, comme cette étude a suivi un nombre relativement grand de participants sur une longue période, ses résultats sont très révélateurs.

Vers l'avenir

Comme presque toutes les études menées auprès de vétérans séropositifs, cette étude a porté presque exclusivement sur des hommes. Il faut mener des études auprès des femmes afin d'évaluer l'impact de la dépression majeure sur leur santé, surtout en ce qui concerne le risque de crise cardiaque. Les chercheurs doivent également comprendre *comment* la dépression majeure serait liée à la

survenue de crises cardiaques chez certaines personnes. Enfin, les chercheurs devraient mener des études prospectives pour évaluer l'impact d'interventions comme le counseling et l'usage d'antidépresseurs sur le risque futur de crise cardiaque chez les personnes séropositives souffrant de dépression majeure.

Ressource :

Le VIH et la maladie cardiovasculaire — Feuillet d'information de CATIE

RÉFÉRENCES :

1. Khambaty T, Stewart JC, Gupta SK, et al. Association between depressive disorders and incident acute myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected adults: Veterans Aging Cohort Study. *JAMA Cardiology*. 2016; *in press*.
2. Tebas P, Henry WK, Matining R, et al. Metabolic and immune activation effects of treatment interruption in chronic HIV-1 infection: implications for cardiovascular risk. *PLoS One*. 2008 Apr 23;3(4):e2021.
3. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Medicine*. 2008 Oct 21;5(10):e203.
4. Mathur R, Pérez-Pinar M, Foguet-Boreu Q, et al. Risk of incident cardiovascular events amongst individuals with anxiety and depression: A prospective cohort study in the east London primary care database. *Journal of Affective Disorders*. 2016 Jul 19;206:41-47.
5. Daskalopoulou M, George J, Walters K, et al. Depression as a risk factor for the initial presentation of twelve cardiac, cerebrovascular, and peripheral arterial diseases: Data linkage study of 1.9 million women and men. *PLoS One*. 2016 Apr 22;11(4):e0153838.
6. O'Neil A, Fisher AJ, Kibbey KJ, et al. Depression is a risk factor for incident coronary heart disease in women: an 18-year longitudinal study. *Journal of Affective Disorders*. 2016 May 15;196:117-24.
7. Coupland C, Hill T, Morriss R, et al. Antidepressant use and risk of cardiovascular outcomes in people aged 20 to 64: cohort study using primary care database. *BMJ*. Mar 22; 352:i1350.

F. Saturn : résultats finaux d'une étude sur la rosuvastatine (Crestor)

Aux fins d'un essai clinique portant le nom de Saturn, des chercheurs ont réparti au hasard des personnes suivant un traitement anti-VIH puissant

(TAR) pour recevoir l'une des interventions quotidiennes suivantes :

- rosuvastatine 10 mg
- rosuvastatine factice (placebo)

Les participants étaient majoritairement des hommes d'âge moyen dont les tests sanguins indiquaient la présence d'inflammation excessive.

En moyenne, les taux de mauvais cholestérol (LDL-C) dans les échantillons de sang des participants recevant la rosuvastatine ont baissé de 20 % à 25 % pendant les six premiers mois de l'étude. Cette baisse s'est maintenue jusqu'à la fin de l'essai. De plus, les participants recevant la rosuvastatine n'ont éprouvé qu'un rétrécissement très léger de leurs artères, comparativement aux participants du groupe placebo. Selon certaines évaluations, la rosuvastatine semble avoir réduit l'activation immunitaire causée par le VIH.

Détails de l'étude

Les chercheurs ont recruté des adultes séropositifs sous TAR qui ne souffraient pas de coronaropathie ou de diabète non maîtrisé. Les tests sanguins ont révélé que les participants avaient des taux élevés d'inflammation et d'activation immunitaires. Les participants ont également subi des tomodensitométries de haute résolution de leur poitrine. Cette technique d'imagerie peut révéler la présence de dépôts dans les artères. Les artères qui contiennent de nombreux dépôts deviennent plus étroites et moins souples et réussissent moins bien à faire couler le sang. Le rétrécissement des artères est une mesure bien établie des maladies cardiovasculaires.

Les chercheurs ont réparti au hasard 72 personnes pour recevoir la rosuvastatine et 75 autres personnes pour recevoir le placebo.

Les participants avaient le profil moyen suivant au début de l'étude :

- 78 % d'hommes, 22 % de femmes
- âge : 46 ans
- compte de CD4+ : 620 cellules/mm³
- 78 % avaient une charge virale indétectable
- 50 % prenaient un inhibiteur de la protéase du VIH
- 64 % fumaient du tabac

- 33 % avaient un proche parent qui avait eu une crise cardiaque

Au total, 28 participants ont quitté prématurément l'étude, dans les proportions suivantes :

- rosuvastatine : neuf personnes
- placebo : 19 personnes

Aucune des 19 personnes n'a quitté l'étude à cause d'effets secondaires perçus ou réels. Il a été impossible d'évaluer une personne à cause d'une tomodensitométrie de faible qualité. Il restait donc 118 personnes dont il était possible d'évaluer les données à la semaine 96.

Résultats : changements dans les lipides

En moyenne, les participants recevant la rosuvastatine ont connu une baisse de 20 % à 25 % de leur taux de mauvais cholestérol (LDL-C). Ce changement est significatif du point de vue statistique lorsqu'on le compare aux utilisateurs du placebo, et il s'est maintenu pendant toute la durée de l'étude.

Les changements dans les taux de bon cholestérol (HDL-C) et de triglycérides n'ont pas été significatifs du point de vue statistique chez les participants recevant la rosuvastatine et les utilisateurs du placebo.

Résultats : changements dans les artères

Les artères transportent du sang frais riche en oxygène vers les tissus et les organes. À cause du vieillissement et des maladies cardiovasculaires, les artères rétrécissent à mesure que des substances y sont déposées.

Il semble que les participants recevant la rosuvastatine n'aient connu qu'un rétrécissement très mineur et lent de leurs artères au cours de l'étude, comparativement au groupe placebo. Cela s'est produit sans égard à l'âge, au sexe, à l'usage d'inhibiteurs de la protéase ou à la présence ou à l'absence de prédiabète ou de diabète.

Résultats : inflammation

Selon les tests habituellement utilisés dans les études sur l'activation et l'inflammation immunitaires liées au VIH, la rosuvastatine n'a pas réduit une

telle activation des cellules-T. Elle a toutefois réduit le taux d'activation d'un autre groupe de cellules immunitaires appelées monocytes. Comme ces cellules jouent un rôle dans la formation de caillots sanguins, la réduction de leur activation par la rosuvastatine pourrait s'avérer bénéfique à long terme.

Points à retenir

La rosuvastatine a réussi à réduire significativement le taux de mauvais cholestérol chez les participants sous TAR. Son impact sur les autres lipides a été relativement modeste.

La rosuvastatine a réussi à réduire le taux d'activation de certaines cellules du système immunitaire.

Aucune crise cardiaque ne s'est produite au cours de cette étude. Notons que celle-ci n'a duré que deux ans et a porté sur un nombre relativement faible de participants dont aucun n'avait d'antécédents de maladies cardiovasculaires.

D'autres analyses effectuées par l'équipe Saturn ont révélé que la rosuvastatine n'avait pas d'effet nuisible sur la densité osseuse. Et il est possible qu'elle aide à augmenter légèrement la masse musculaire des jambes.

La grande question

Une question importante reste en suspens : La rosuvastatine réduira-t-elle de façon importante le nombre de crises cardiaques à long terme parmi les personnes séropositives? Malheureusement, l'étude Saturn n'a pas été conçue pour répondre à cette question; les chercheurs ont mis l'accent sur les résultats de laboratoire et d'autres tests plutôt que sur un point d'aboutissement concret comme le nombre de crises cardiaques. La raison de cette concentration sur les résultats de laboratoire et d'autres tests réside dans le fait que les crises cardiaques ne sont pas des événements courants. Il faudra une étude de bien plus grande envergure et de plus longue durée pour répondre aux questions sur l'usage d'une statine et les points d'aboutissement concrets comme le nombre de crises cardiaques et d'AVC. Une telle étude (dénommée Reprieve) a été conçue et aura lieu au Canada en utilisant une statine différente appelée pitavastatine. Le rapport suivant de ce numéro de *TraitementActualités* parle en détail de l'étude Reprieve.

RÉFÉRENCES :

1. Longenecker CT, Sattar A, Gilkeson R, et al. Rosuvastatin slows progression of subclinical atherosclerosis in patients with treated HIV infection. *AIDS*. 2016 Sep 10;30(14):2195-203.
2. Erlandson KM, Jiang Y, Debanne SM, et al. Effects of 96 weeks of rosuvastatin on bone, muscle, and fat in HIV-infected adults on effective antiretroviral therapy. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2016 Apr;32(4):311-6.

G. L'étude Reprise arrive au Canada

L'infection au VIH est associée à une augmentation des risques de maladies cardiovasculaires. Cela tient en partie au fait que, selon certaines études, les taux de tabagisme seraient très élevés parmi les personnes vivant avec le VIH. Cependant, même compte tenu du tabagisme, d'autres études ont révélé que les personnes séropositives avaient tendance à avoir des taux plus élevés d'inflammation et un système immunitaire chroniquement activé. Il est probable que la combinaison de cette inflammation et de cette activation aggrave le risque de dommages aux organes et aux systèmes vitaux, y compris le système cardiovasculaire. Le fait de commencer un traitement antirétroviral puissant (TAR) tôt dans le cours de l'infection au VIH et d'obtenir et de maintenir une charge virale indétectable réduit énormément l'activation et l'inflammation immunitaires associées au VIH, mais sans pour autant les éliminer. Ainsi, les chercheurs tentent de trouver d'autres façons de réduire l'activation immunitaire et l'inflammation, ainsi que le risque de maladies cardiovasculaires.

De petites études sur les médicaments hypolipémiants appelés statines, tels que l'atorvastatine (Lipitor) et la rosuvastatine (Crestor), ont révélé que ces médicaments pouvaient réduire considérablement les taux de mauvais cholestérol (LDL-C). Cependant, comme les études en question étaient de faible envergure et de courte durée, elles n'ont pas été en mesure de démontrer l'impact des traitements aux statines sur l'incidence des crises cardiaques et des AVC ou la mortalité attribuable aux conséquences des maladies cardiovasculaires.

Reprise arrive

Des chercheurs aux États-Unis, au Canada et en Thaïlande mènent actuellement une grande étude portant le nom de Reprise. Quelque 6 500 personnes séropositives seront recrutées; la moitié recevra une statine relativement nouvelle appelée

pitavastatine à raison de 4 mg/jour, et l'autre moitié recevra un placebo. La pitavastatine est approuvée aux États-Unis et au Japon mais pas encore au Canada. Bien qu'elle ne soit pas approuvée au Canada, la pitavastatine peut être utilisée dans le cadre d'essais cliniques dans ce pays. On prévoit une durée de jusqu'à six ans pour l'étude Reprise.

Avantages de Reprise

Reprise est une étude contrôlée contre placebo bien conçue de grande envergure. Par conséquent, les chercheurs seront en mesure de déterminer si la pitavastatine est capable ou non de réduire le nombre de crises cardiaques, d'AVC et de décès liés aux maladies cardiovasculaires, ainsi que la nécessité de chirurgies cardiovasculaires pour améliorer le flux sanguin. Les chercheurs exploreront aussi la capacité de la pitavastatine à réduire l'inflammation et le rétrécissement des artères.

Les chercheurs qui recrutent des participants pour Reprise sont à la recherche de personnes courant des risques faibles ou modérés de maladies cardiaques. Pour en savoir plus sur Reprise, consultez ces liens du Réseau canadien pour les essais VIH :

- Prévenir la maladie cardiaque : le Réseau, partenaire de l'ACTG (<http://www.hivnet.ubc.ca/fr/2016/03/prevenir-la-maladie-cardiaque-le-reseau-partenaire-de-lactg/>)
- CTN 293 : Essai REPRIEVE (<http://www.hivnet.ubc.ca/fr/clinical-trials/ctn-293-reprise-trial/>)

À propos de la pitavastatine

Lors d'essais cliniques menés auprès de personnes séronégatives, la pitavastatine s'est révélée efficace pour réduire les taux de mauvais cholestérol. De plus, le médicament s'est généralement avéré sûr. Certaines statines ont été associées à un faible risque accru de diabète de type 2. La pitavastatine ne semble pas accroître ce risque.

Une étude contrôlée contre placebo sur la pitavastatine a été menée auprès de 24 personnes séropositives en Thaïlande. Tous les participants avaient des taux de lipides anormaux lors de leur admission à l'étude et suivaient un TAR comportant une combinaison d'atazanavir (Reyataz), de

ritonavir et d'analogues nucléosidiques. Ils ont pris la pitavastatine à raison de 4 mg/jour ou un placebo pendant 12 semaines puis ont arrêté le traitement. Au bout des deux semaines subséquentes, les participants qui avaient pris la pitavastatine ont reçu le placebo, et vice versa, pendant 12 semaines consécutives, avant de mettre fin au traitement. Lors de cette étude, la pitavastatine a réduit considérablement les taux de cholestérol total et de LDL-C. Ces changements étaient décelables dès la fin de la quatrième semaine suivant le début du traitement.

Aucun effet secondaire n'a été signalé au cours de cette étude.

On n'a constaté aucun changement important dans les enzymes hépatiques, et aucun test de laboratoire n'a révélé d'indices de toxicité. De plus, on n'a constaté aucun changement significatif dans les taux d'atazanavir dans le sang des participants. Notons aussi que des études antérieures n'avaient révélé aucune interaction significative entre la pitavastatine et le darunavir (Prezista), le ritonavir ou l'éfavirenz (Sustiva et dans Atripla).

RÉFÉRENCES :

1. Wongprikorn A, Sukasem C, Puangpetch A, et al. Effects of pitavastatin on lipid profiles in HIV-infected patients with dyslipidemia and receiving atazanavir/ritonavir: A randomized, double-blind, crossover study. *PLoS One*. 2016 Jun 15;11(6):e0157531.
2. Sponseller CA, Morgan RE, Kryzhanovski VA, et al. Comparison of the lipid-lowering effects of pitavastatin 4 mg versus pravastatin 40 mg in adults with primary hyperlipidemia or mixed (combined) dyslipidemia: a Phase IV, prospective, US, multicenter, randomized, double-blind, superiority trial. *Clinical Therapeutics*. 2014 Aug 1;36(8):1211-22.
3. Nakagomi A, Shibui T, Kohashi K, et al. Differential effects of atorvastatin and pitavastatin on inflammation, insulin resistance, and the carotid intima-media thickness in patients with dyslipidemia. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2015;22(11):1158-71.
4. Chamberlin KW, Baker WL. Benefit-risk assessment of pitavastatin for the treatment of hypercholesterolemia in older patients. *Clinical Interventions in Aging*. 2015 Apr 16;10:733-40.
5. Mitka M. Exploring statins to decrease HIV-related heart disease risk. *JAMA*. 2015 Aug 18;314(7):657-9.

H. Amélioration de la survie à la suite d'une crise cardiaque

Des chercheurs affiliés à une grande étude dénommée DAD ont passé en revue les cas de crise cardiaque survenus entre 1999 et 2014 parmi des personnes séropositives. La proportion de participants décédés dans le mois suivant leur crise cardiaque a baissé durant les dernières années de l'étude. Il est probable que cet effet était attribuable à une combinaison de chirurgies et de médicaments sur ordonnance utilisés pour traiter les maladies cardiovasculaires. Malgré cette tendance vers une meilleure survie, les facteurs de risque de maladies cardiovasculaires sont restés relativement courants jusqu'à la fin de l'étude.

Détails de l'étude

L'étude DAD a accumulé des données de santé portant sur quelque 50 000 participants séropositifs. La collecte de données a lieu principalement dans des cliniques d'Europe mais aussi dans quelques sites aux États-Unis, en Argentine, en Australie et en Israël.

Résultats

Un total de 1 008 crises cardiaques ont été documentées entre 1999 et 2014; environ 2 % des participants ont fait une crise cardiaque.

Les participants avaient le profil moyen suivant au moment de leur crise cardiaque :

- âge : 51 ans
- 91 % d'hommes, 9 % de femmes
- trois facteurs de risque courants de crise cardiaque étaient répartis comme suit : 66 % des participants avaient des taux anormaux de cholestérol/triglycérides dans leur sang; 53 % fumaient du tabac; 43 % avaient une tension artérielle supérieure à la normale
- 36 % prenaient des médicaments contre le cholestérol et 27 % prenaient des médicaments pour réduire leur tension artérielle élevée
- 90 % suivaient un TAR

Résultats : tendances

L'équipe DAD a obtenu de l'information sur les crises cardiaques dans les dossiers cliniques des participants. Les chercheurs ont ensuite examiné

les données sur les crises cardiaques et les ont classées comme suit :

- il est certain qu'une crise cardiaque s'est produite
- il est possible qu'une crise cardiaque se soit produite
- il est impossible d'affirmer si une crise cardiaque s'est produite ou pas

Lorsque les chercheurs se sont concentrés uniquement sur les cas de crises cardiaques vérifiables, les taux sont restés stables d'un bout à l'autre de l'étude. Lorsqu'ils ont tenu compte à la fois des crises cardiaques confirmées et des crises cardiaques possibles, les chercheurs ont trouvé que les taux de crise cardiaque ont baissé au cours de l'étude.

Voici quelques tendances observées :

Durant les premières années de l'étude, l'âge moyen auquel les crises cardiaques se produisaient était de 48 ans. Vers la fin de l'étude, l'âge moyen des personnes faisant une crise cardiaque a grimpé à 54 ans.

Au fil du temps, un nombre plus élevé de participants faisant une crise cardiaque avaient également une tension artérielle élevée et un taux anormal de cholestérol dans leur sang. De plus, les résultats des tests utilisés pour calculer les risques de maladies cardiovasculaires, tels que le score Framingham, ont augmenté. Cela laisse croire que les risques de maladies cardiovasculaires des participants à l'étude DAD ont augmenté au fil du temps.

Causes de décès à la suite d'une crise cardiaque

En moyenne, les personnes qui ont fait une crise cardiaque ont été suivies pendant quatre ans. En tout, 117 (12 %) des 1 008 participants ont eu une deuxième crise cardiaque.

Sur les 1 008 participants ayant fait au moins une crise cardiaque, 339 (34 %) sont morts. Les décès se répartissaient comme suit :

- 43 % des décès sont survenus le même jour que la crise cardiaque
- 11 % des décès sont survenus dans le mois suivant la crise cardiaque

- 46 % des décès sont survenus plus d'un mois après la crise cardiaque

Le taux de mortalité dans le mois suivant la crise cardiaque a varié au cours des différentes périodes de l'étude, comme suit :

- 1999 à 2002 : 27 % des participants sont morts dans le mois suivant la crise cardiaque
- 2011 à 2014 : 8 % sont morts dans le mois suivant la crise cardiaque

Les chercheurs ont également évalué l'impact des accidents vasculaires cérébraux (AVC) sur la survie. Ils ont trouvé que la proportion de participants succombant à une crise cardiaque ou à un AVC a chuté considérablement au cours de l'étude, passant de 73 % dans la période de 1999 à 2002 à 41 % dans la période de 2011 à 2014. En revanche, le nombre de décès attribuable aux causes suivantes a augmenté au fil du temps :

- sida
- cancers non liés au sida
- infections bactériennes
- maladie pulmonaire

Après une crise cardiaque

Quelques participants seulement ont subi une chirurgie cardiaque invasive pour aider à améliorer leur circulation sanguine. Les participants ont subi les interventions spécifiques suivantes dans les proportions indiquées :

- 1 % des participants a subi une endartériectomie : chirurgie qui consiste à enlever les dépôts de plaque des parois artérielles
- 9 % ont subi un pontage coronarien : lors de cette intervention, le chirurgien extrait un ou plusieurs vaisseaux sanguins, habituellement de la jambe, et les insère dans la poitrine pour faciliter le flux sanguin autour des artères bouchées
- 58 % ont subi une angioplastie : chirurgie permettant d'élargir les artères et de les garder ouvertes

Environ les deux tiers de ces chirurgies ont été pratiquées le même jour où les crises cardiaques sont survenues.

Les médecins ont également prescrit les catégories de médicaments suivantes à la majorité des participants qui n'en prenaient pas déjà :

- médicaments pour réduire les taux de lipides
- médicaments pour réduire la formation de caillots sanguins inutiles
- médicaments pour réduire la tension artérielle

Une analyse statistique a permis de constater que la combinaison de chirurgies et de médicaments dans le mois suivant la crise cardiaque était associée à une réduction importante du risque de mortalité à court terme.

Crises cardiaques et survie

Ayant tenu compte de plusieurs facteurs, les chercheurs ont constaté que les facteurs suivants étaient associés à un risque accru de mortalité à la suite d'une crise cardiaque et ce, même si des interventions (chirurgie et/ou médicaments) ont été effectuées :

- âge avancé
- antécédents d'usage de drogues injectables
- diabète de type 2
- antécédents de crise cardiaque

Points à retenir

Cette analyse de l'étude DAD a révélé qu'environ 2 % des 50 000 participants ont fait une crise cardiaque entre 1999 et 2014.

Dans l'ensemble, il semble que le risque de crise cardiaque ait diminué au cours de l'étude. Une tendance semblable a été observée parmi les personnes séronégatives dans les pays à revenu élevé.

De façon générale, les personnes séropositives qui ont fait une crise cardiaque couraient des risques accrus de maladies cardiovasculaires. Ce résultat veut dire qu'il existe des occasions à saisir pour les médecins et les patients qui souhaitent réduire le risque de crise cardiaque.

À mesure que l'étude avançait, on avait plus souvent recours à des interventions peu de temps après les crises cardiaques, et cette approche a permis de réduire le risque de mortalité à court terme.

Vers les dernières années de l'étude, le risque de mortalité à court terme après une crise cardiaque a diminué d'environ trois fois. Selon l'équipe DAD, cette amélioration de la survie « semblait être attribuable dans une grande mesure à une meilleure prise en charge clinique ».

Les chercheurs ont souligné qu'« une proportion de personnes continuent de survivre à leur crise cardiaque, apparemment sans recevoir [de chirurgie cardiaque ou de médicaments cardiovasculaires]. » L'équipe DAD n'est pas certaine pourquoi cela est le cas mais a avancé cette explication : « les complications [découlant d'affections co-existantes] qui influencent l'admissibilité d'une personne à subir des interventions cardiaques invasives, le genre de crise cardiaque et les différences entre les pratiques cliniques dans les différents centres cliniques pourraient [expliquer pourquoi certaines personnes n'ont pas reçu de chirurgie cardiaque ou de médicaments cardiovasculaires] ».

Les analyses de données effectuées par l'équipe DAD ont des limitations parce qu'il s'agit d'une étude par observation. De plus, les cliniques qui fournissaient les données n'ont pas inclus d'information sur l'offre éventuelle de services de cessation du tabagisme ou de conseils sur l'adoption d'une saine alimentation et d'habitudes d'exercice régulières. Espérons que les cliniques qui soignent les personnes séropositives ayant fait une crise cardiaque pourront améliorer la survie de tous leurs patients à l'avenir.

Ressource :

Le VIH et la maladie cardiovasculaire — Feuillet d'information de CATIE

RÉFÉRENCE :

Hatleberg CI, Ryom L, El-Sadr W, et al. Improvements over time in short-term mortality following myocardial infarction in HIV-positive individuals. *AIDS*. 2016 Jun 19;30(10):1583-96.

I. Le rapport des triglycérides au bon cholestérol peut-il aider à prévoir le diabète?

Des chercheurs en Italie ont analysé des données de santé recueillies auprès de personnes séropositives entre 1997 et 2013, se concentrant notamment sur

les nouveaux cas de diabète de type 2. Ils n'ont pas trouvé de différence significative entre les taux de diabète parmi les personnes séropositives et les personnes séronégatives vivant dans le nord de l'Italie. L'équipe italienne a toutefois découvert que le rapport entre deux substances grasses dans le sang, soit les triglycérides et le bon cholestérol (HDL-C), était associé de manière significative à un risque accru de diabète de type 2. Les participants qui avaient subi des dommages étendus au foie (cicatrisation hépatique) à cause d'une hépatite virale chronique couraient également un risque accru de diabète. En raison des limitations inhérentes à la conception de cette étude, on devrait considérer ses résultats comme intéressants et préliminaires en attendant qu'ils soient confirmés.

Détails de l'étude

Les chercheurs œuvrant pour la fondation ICONA recueillent des données de santé auprès de personnes séropositives depuis deux décennies. L'analyse la plus récente des données a porté sur 3 546 participants. Les chercheurs tentaient d'aider les professionnels de la santé à prévoir lesquels de leurs patients étaient susceptibles de courir un risque élevé de diabète de type 2.

Voici le profil moyen des participants au moment de leur admission à l'étude :

- 74 % d'hommes, 26 % de femmes
- âge : 38 ans
- durée de l'infection au VIH : un an et demi
- compte de CD4+ : 286 cellules/mm³
- charge virale en VIH : 63 000 copies/ml
- rapport des triglycérides au cholestérol HDL : 2,8

Les chercheurs ont également utilisé une évaluation indirecte mais utile des lésions hépatiques appelée FIB-4. Ce score est calculé à partir de chiffres dérivés de l'âge de la personne, de ses taux d'enzymes ALT et AST et de son taux de plaquettes sanguines. Les scores FIB-4 supérieurs à 3,25 laissent soupçonner une cicatrisation étendue du foie. Ce problème peut survenir à cause d'une infection chronique au virus de l'hépatite B ou C.

Résultats

Au cours de l'étude, 80 participants ont présenté un diabète de type 2 (dit simplement diabète dans le reste de cet article).

Selon les chercheurs, la détermination d'un rapport triglycérides : HDL élevé (supérieur à 4,5) était associée à un risque accru de diabète. Les autres facteurs associés à un risque accru de diabète dans cette étude incluaient les suivants :

- âge avancé
- indice de masse corporelle (IMC, évaluation relative de l'adiposité) supérieur à 30
- utilisation de la combinaison de deux médicaments anti-VIH plus anciens : d4T (stavudine, Zerit) et 3TC (lamivudine)
- utilisation des médicaments anti-VIH atazanavir (Reyataz) et ritonavir
- score FIB-4 supérieur à 3,25

Points à retenir

Il s'agit ici d'une étude rétrospective, c'est-à-dire une étude qui examine des données recueillies dans le passé. Bien qu'elles coûtent relativement peu cher, les études de ce genre peuvent aboutir par inadvertance à des conclusions faussées. Il est cependant probable que la majorité des résultats de la présente analyse reflètent des conclusions fiables. Les analyses rétrospectives sont la première étape de l'exploration d'une idée, et leurs résultats peuvent être utilisés pour soutenir les demandes de fonds pour mener des études plus rigoureuses sur le plan statistique. En effet, le résultat principal de cette étude sur l'utilisation du rapport triglycérides : HDL comme prédicteur éventuel du risque de diabète est intéressant mais doit être confirmé par une étude conçue de manière plus rigoureuse.

La découverte d'une association entre un risque accru de diabète et l'usage des médicaments d4T et 3TC est sans doute attribuable à la présence de d4T dans un régime. Le médicament 3TC est généralement sûr et n'a pas été associé à un risque accru de diabète lors d'études bien conçues. En revanche, d4T est un médicament plus ancien qui est rarement utilisé de nos jours dans les pays à revenu élevé à cause de ses nombreuses toxicités. De plus, certaines études ont trouvé une association entre l'exposition à d4T et un risque accru de diabète.

Le lien entre l'utilisation de l'atazanavir (en combinaison avec le ritonavir) et un risque accru de diabète est mystérieux, car les études précédentes n'ont pas fourni de données probantes indiquant que l'atazanavir causait le diabète. De plus, comparativement aux inhibiteurs de la protéase plus anciens, l'atazanavir s'est généralement révélé neutre en ce qui concerne les changements dans les taux de cholestérol et de sucre sanguin. Comme l'atazanavir n'a généralement pas d'impact défavorable sur le taux de cholestérol et la glycémie, il est possible que les médecins aient préféré prescrire ce médicament aux patients qui couraient déjà un risque accru de diabète, d'où le lien apparent observé durant cette étude.

Ressource :

Le VIH et la maladie cardiovasculaire — Feuille d'information de CATIE

RÉFÉRENCES :

1. Squillace N, Lorenzini P, Lapadula G, et al. Triglyceride/HDL ratio and its impact on the risk of diabetes mellitus development during ART. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016 Sep;71(9):2663-9.
2. Noor MA, Flint OP, Maa JF, et al. Effects of atazanavir/ritonavir and lopinavir/ritonavir on glucose uptake and insulin sensitivity: demonstrable differences in vitro and clinically. *AIDS*. 2006 Sep 11;20(14):1813-21.
3. Karamchand S, Leisegang R, Schomaker M, et al. Risk factors for incident diabetes in a cohort taking first-line nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based antiretroviral therapy. *Medicine*. 2016 Mar;95(9):e2844.
4. Riyaten P, Salvadori N, Traisathit P, et al. New-onset diabetes and antiretroviral treatments in HIV-infected adults in Thailand. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2015 Aug 1;69(4):453-9.
5. Tien PC, Schneider MF, Cole SR, et al. Antiretroviral therapy exposure and insulin resistance in the Women's Interagency HIV Study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2008 Dec 1;49(4):369-76.

J. Des chercheurs américains constatent une augmentation des cas d'hypertension parmi les personnes vivant avec le VIH

Des chercheurs à l'Université de la Caroline du Nord ont évalué les risques de maladies cardiovasculaires chez 3 612 personnes séropositives suivies entre 1996

et 2013. Au cours de cette période, les chercheurs ont trouvé que les cas de tension artérielle supérieure à la normale (hypertension) ont triplé. Chose peu surprenante, les personnes souffrant d'obésité, de diabète de type 2 ou d'insuffisance rénale couraient un risque accru d'hypertension. Les chercheurs ont cependant constaté une association intéressante entre le moment de l'amorce du traitement antirétroviral (TAR) et la tension artérielle. Selon les chercheurs, les participants qui ont commencé le TAR *avant* que leur compte de CD4+ tombe sous la barre des 500 cellules étaient moins sujets à l'hypertension.

Détails de l'étude

Les chercheurs ont passé en revue des données de santé recueillies auprès de 3 612 participants. Leur profil moyen au début de l'étude était le suivant :

- âge : 36 ans
- 71 % d'hommes, 29 % de femmes
- nadir du compte de CD4+ : 173 cellules/mm³
- 41 % étaient des fumeurs actuels ou anciens
- 18 % avaient la co-infection au virus de l'hépatite C

Résultats : hypertension au début de l'étude

Après que tous les participants ont subi des tests et évaluations médicaux, on a recensé 471 diagnostics d'hypertension au début de l'étude. Les participants en question avaient tendance à présenter les facteurs de risque suivants :

- obésité
- taux élevés de cholestérol et de triglycérides dans le sang
- diabète de type 2

Résultats : hypertension au cours de l'étude

On a suivi les 3 141 participants restants qui n'avaient pas l'hypertension pendant six ans en moyenne. Au cours de cette période, 756 nouveaux cas d'hypertension ont été diagnostiqués. Au fil du temps, le taux de diagnostics d'hypertension a augmenté d'environ trois fois.

Facteurs de risque dans les nouveaux cas d'hypertension

Les chercheurs ont trouvé une association significative entre les facteurs suivants et un risque accru d'hypertension :

- âge avancé (en fonction de chaque tranche d'âge de 10 ans)
- obésité
- insuffisance rénale
- diabète de type 2

Connexion immunologique

Après avoir tenu compte des facteurs déjà mentionnés, les chercheurs ont constaté que les participants qui avaient 500 cellules CD4+ ou davantage semblaient moins susceptibles de présenter l'hypertension. Nous disons « semblaient » parce qu'il s'agit d'une tendance statistique qui approchait de la signification mais sans pour autant l'atteindre. Les participants qui avaient une charge virale indétectable couraient un risque réduit d'hypertension qui était significatif du point de vue statistique.

Des expériences sur des souris portent à croire qu'il existe un lien entre un système immunitaire dysfonctionnel ou affaibli et un risque accru d'hypertension. Cependant, il faudra mener des études bien conçues auprès des humains afin de prouver le lien éventuel entre les problèmes immunologiques et le risque d'hypertension.

Selon les chercheurs, une charge virale supprimée pourrait être un signe de « comportements favorables sur le plan de la santé », et ces comportements pourraient favoriser une amélioration de la santé globale et une réduction du risque d'hypertension. La prudence est donc indiquée pour interpréter ce résultat indiquant un lien apparent entre la suppression de la charge virale et la réduction du risque d'hypertension.

Quels facteurs pourraient causer une augmentation des diagnostics d'hypertension au fil du temps?

L'une des raisons de l'augmentation des taux d'hypertension au cours de cette étude réside dans le vieillissement des participants. Cependant, même après que l'équipe de recherche a ajusté ses résultats en fonction de l'âge auquel l'hypertension a été

diagnostiquée, le nombre de cas de cette maladie semblait excessif. Cela indique probablement que des facteurs autres que l'âge étaient en jeu, comme l'atteste l'explication possible suivante avancée par les chercheurs :

Dans les premières années de l'étude, il est probable que certains participants se portaient mal à cause d'« un faible poids corporel, d'un mauvais état de santé général » et d'une déficience immunitaire. Il est également probable que certaines personnes avaient une faible tension artérielle. Lorsqu'elles ont commencé le TAR, les personnes aux prises avec une grave immunodéficience ont vécu un retour à la santé qui était « souvent présagé par une prise de poids rapide et d'autres changements métaboliques dynamiques qui pourraient démasquer des prédispositions de longue date (génétiques, démographiques ou comportementales) à l'hypertension ».

On n'a constaté aucun lien statistique clair entre un risque accru de diabète de type 2 et les facteurs suivants liés au TAR :

- prise d'inhibiteurs de la protéase du VIH
- durée du TAR

L'équipe de recherche affirme qu'elle effectuera d'autres analyses à l'avenir dans le but d'évaluer l'impact de médicaments anti-VIH spécifiques sur le risque d'hypertension.

Points à retenir

Il s'agit ici d'une étude par observation. De telles études permettent de trouver des associations mais ne peuvent prouver de lien causal, par exemple qu'un facteur spécifique provoque le diabète. Cependant, en ce qui concerne les facteurs de risque traditionnels (obésité, diabète, insuffisance rénale), les résultats de l'étude sont logiques, et les mêmes liens ont été observés chez des personnes séronégatives.

Les résultats de cette étude concernant le lien entre le maintien de la santé du système immunitaire (maintenir un compte de CD4+ élevé) et un risque réduit d'hypertension sont intéressants. Une étude néerlandaise dont nous avons rendu compte plus tôt dans ce numéro de *TraitementActualités* a découvert un lien entre l'immunodéficience et un risque accru de raideur artérielle (facteur de

risque de maladies cardiovasculaires). Ensemble, les résultats de ces études américaine et néerlandaise soulignent l'importance de commencer le TAR dès les stades précoces de l'infection au VIH, avant que l'immunodéficience ne survienne. Les deux études soulignent également l'importance de dépister les facteurs de risques de maladies cardiovasculaires chez les personnes séropositives et de les réduire lorsqu'ils sont présents.

Une autre analyse effectuée par l'équipe néerlandaise que nous venons de mentionner a révélé que l'hypertension était plus susceptible de se produire chez les personnes séropositives que chez les personnes séronégatives. Les chercheurs néerlandais ont trouvé que « l'obésité abdominale » était associée à un risque accru d'hypertension. Il est possible que l'augmentation du risque associée à l'obésité abdominale soit partiellement attribuable à l'exposition antérieure au médicament anti-VIH plus ancien d4T (stavudine, Zerit), qui est maintenant reconnu comme cause notoire de changements dans la forme corporelle, notamment l'accumulation de dépôts de graisse dans les profondeurs de l'abdomen.

Ressource :

Le VIH et la maladie cardiovasculaire — Feuillet d'information de CATIE

RÉFÉRENCES :

1. Okeke NL, Davy T, Eron JJ, et al. Hypertension among HIV-infected patients in clinical care, 1996-2013. *Clinical Infectious Diseases*. 2016 Jul 15;63(2):242-8.
 2. Kooij KW, Schouten J, Wit FW, et al. Difference in aortic stiffness between treated middle-aged HIV Type 1-infected and uninfected individuals largely explained by traditional cardiovascular risk factors, with an additional contribution of prior advanced immunodeficiency. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2016 Sep 1;73(1):55-62.
 3. van Zoest RA, Wit FW, Kooij KW, et al. Higher prevalence of hypertension in HIV-1-infected patients on combination antiretroviral therapy is associated with changes in body composition and prior stavudine exposure. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2016 Jul 15;63(2):205-13.
-

Déni de responsabilité

Toute décision concernant un traitement médical particulier devrait toujours se prendre en consultation avec un professionnel ou une professionnelle de la santé qualifié(e) qui a une expérience des maladies liées au VIH et à l'hépatite C et des traitements en question.

CATIE fournit des ressources d'information aux personnes vivant avec le VIH et/ou l'hépatite C qui, en collaboration avec leurs prestataires de soins, désirent prendre en mains leurs soins de santé. Les renseignements produits ou diffusés par CATIE ou auxquels CATIE permet l'accès ne doivent toutefois pas être considérés comme des conseils médicaux. Nous ne recommandons ni n'appuyons aucun traitement en particulier et nous encourageons nos utilisateurs à consulter autant de ressources que possible. Nous encourageons vivement nos utilisateurs à consulter un professionnel ou une professionnelle de la santé qualifié(e) avant de prendre toute décision d'ordre médical ou d'utiliser un traitement, quel qu'il soit.

CATIE s'efforce d'offrir l'information la plus à jour et la plus précise au moment de mettre sous presse. Cependant, l'information change et nous encourageons les utilisateurs à s'assurer qu'ils ont l'information la plus récente. Toute personne mettant en application seulement ces renseignements le fait à ses propres risques. Ni CATIE ni aucun de ses partenaires ou bailleurs de fonds, ni leurs personnels, directeurs, agents ou bénévoles n'assument aucune responsabilité des dommages susceptibles de résulter de l'usage de ces renseignements. Les opinions exprimées dans le présent document ou dans tout document publié ou diffusé par CATIE ou auquel CATIE permet l'accès ne reflètent pas nécessairement les politiques ou les opinions de CATIE ni de ses partenaires ou bailleurs de fonds.

La permission de reproduire

Ce document est protégé par le droit d'auteur. Il peut être réimprimé et distribué dans son intégralité à des fins non commerciales sans permission, mais toute modification de son contenu doit être autorisée. Le message suivant doit apparaître sur toute réimpression de ce document : *Ces renseignements ont été fournis par CATIE (le Réseau canadien d'info-traitements sida). Pour plus d'information, veuillez communiquer avec CATIE par téléphone au 1.800.263.1638 ou par courriel à info@catie.ca.*

Crédits

Auteur

Sean Hosein

Révision

RonniLyn Pustil

Traduction

Alain Boutilier

© CATIE, vol. 28, n° 6
septembre/octobre 2016

ISSN 2369-9183

Numéro de catalogue du Centre de distribution de CATIE
ATI-60242F

(also available in English, ATI-60242E)

La production de cette revue a été rendue possible grâce à une contribution financière de l'Agence de la santé publique du Canada.

Que fait CATIE?

CATIE est la source d'information à jour et impartiale sur le VIH et l'hépatite C au Canada. Notre but est de partager les connaissances, les ressources et l'expertise avec les personnes vivant avec le VIH ou l'hépatite C, les communautés à risque, les fournisseurs de soins de santé et les organismes communautaires afin de diminuer la transmission des virus et d'améliorer la qualité de vie.

Depuis plus de 20 ans, CATIE travaille à fournir de l'information qui permet aux personnes de faire des choix avisés concernant leur santé et aide les fournisseurs de soins de santé et autres organismes de première ligne à répondre aux besoins de leurs clients.

CATIE fournit de l'information par le biais d'un site Web complet (www.catie.ca), de ressources électroniques et imprimées, de webinaires et d'autre apprentissage en ligne, d'une bibliothèque nationale de référence, de conférences régionales, d'abonnements à des bulletins électroniques et d'une ligne de renseignements sans frais confidentielle.

Les publications de CATIE

TraitementActualités

La publication scientifique vedette de CATIE traitant des récentes percées de la recherche et des traitements sur le VIH/sida et l'hépatite C. Abonnez-vous à TraitementActualités et recevez automatiquement un courriel vous avisant dès qu'un nouveau numéro est disponible en ligne ou contactez CATIE à 1.800.263.1638 pour recevoir votre abonnement par la poste.

Nouvelles CATIE

Nouvelles concises de CATIE sur le VIH et l'hépatite C.

Actualités infohépatiteC

Bulletin électronique de CATIE qui paraît toutes les deux semaines et met l'accent sur de l'information importante en matière de prévention, traitement et épidémiologie de l'hépatite C.

Un guide pratique du traitement antirétroviral

Cet ouvrage présente les dernières connaissances en matière de traitement, ainsi qu'une description du virus et du système immunitaire, des stades de l'infection au VIH, des tests utilisés pour évaluer l'état de santé et des médicaments anti-VIH.

Un guide pratique des effets secondaires des médicaments anti-VIH

Cet ouvrage fait le point sur les effets secondaires des traitements. En plus de décrire une gamme de problèmes allant de la perte de l'appétit aux troubles sexuels, le guide offre des conseils pour combattre et prévenir les effets secondaires.

Magazine Vision positive

Renseignements et opinions holistiques écrits par et pour des personnes vivant avec le VIH.

Feuillets d'information

Ces documents offrent un aperçu concis des troubles, des symptômes, des médicaments, des effets secondaires, des thérapies complémentaires, des vitamines et des plantes médicinales, entres autres.

Communiquez avec nous

Par courriel : info@catie.ca

Via le Web : www.catie.ca

Par téléphone : 416.203.7122

(sans frais) 1.800.263.1638

Par télécopieur : 416.203.8284

Via les médias sociaux : www.facebook.com/CATIEInfo;

www.twitter.com/CATIEInfo

par la poste : 555, rue Richmond Ouest,

bureau 505, boîte 1104

Toronto (Ontario) M5V 3B1

Canada