

Revue générale

## Névirapine et risque cardiovasculaire

*Nevirapine and cardiovascular risk*

J.-J. Parienti\*, R. Verdon

*Service des maladies infectieuses et tropicales, CHU Côte-de-Nacre, avenue de la Côte-de-Nacre, 14033 Caen, France*

Reçu le 14 décembre 2009 ; accepté le 12 février 2010

### Résumé

La prise en compte des effets à long terme des traitements antirétroviraux est devenue une préoccupation majeure des praticiens prenant en charge les personnes infectées par le VIH. En particulier, le risque cardiovasculaire représente la quatrième cause de mortalité dans cette population. La névirapine, utilisée chez le patient naïf d'antirétroviraux ou en remplacement d'une trithérapie a de façon constante démontré un avantage comparé aux autres combinaisons concernant les troubles lipidiques portant sur le HDL-c. La principale voie métabolique conduisant à cet effet protecteur est l'augmentation de la production d'apolipoprotéine A1. Les cohortes internationales comme DAD ou SMART suggèrent un risque particulièrement limité de morbidité cardiovasculaire associée à l'exposition à la névirapine. Ces données sont à prendre en considération dans le choix du traitement antirétroviral, notamment en initiation pour les personnes ayant des facteurs de risque cardiovasculaire ou en remplacement d'une trithérapie efficace. © 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

*Mots clés* : Névirapine ; Métabolisme lipidique ; Risque cardiovasculaire ; Antirétroviraux

### Abstract

Taking into account long-term adverse effects of antiretroviral treatment has become a major concern for physicians managing HIV infected patients. More specifically, cardiovascular risk is the fourth cause of death in this population. Nevirapine, when used in antiretroviral naive patients or as a substitution for tritherapy, has constantly proven superior to other combinations for HDL-c lipid disorders. The main metabolic process responsible for this protective effect is the increased A1 apolipoprotein production. International cohort studies such as DAD or SMART suggest that a very limited risk of cardiovascular morbidity might be associated to nevirapine exposure. This data should be considered when choosing antiretroviral treatment, especially for initiation of treatment in patients with cardiovascular risk factors or when substituting for an efficient tritherapy.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

*Keywords*: Nevirapine; Lipid metabolism; Cardiovascular risk; Antiretroviral drugs

### 1. Introduction

L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), en dehors de tout traitement antirétroviral, est associée à une élévation des taux de triglycérides et à une diminution des taux de LDL-c, HDL-c et cholestérol total [1–3]. L'infection par le VIH est considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire. L'usage des combinaisons antirétrovirales a transformé l'histoire naturelle et le pronostic de l'infection par le VIH [4].

Les molécules antirétrovirales n'inhibent pas seulement la répliation virale, mais entraînent des perturbations métaboliques associées à une augmentation du risque cardiovasculaire[5]. Parmi les troubles les plus connus, citons l'insulinorésistance, la dyslipidémie ainsi que des modifications de la distribution des graisses appelées lipodystrophies [6]. L'exposition aux traitements antirétroviraux a été rapidement mise en cause dans l'augmentation du risque cardiovasculaire, en particulier les inhibiteurs de la protéase (IP) [3,7–11]. Une étude de cohorte a d'ailleurs été spécialement mise en place pour évaluer prospectivement ce risque au fil des années (*Data collection on adverse events of anti-HIV drugs* [DAD]). Cette étude a observé un sur-risque d'infarctus du myocarde (IDM) lié aux traitements

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : parienti-jj@chu-caen.fr (J.-J. Parienti).

antirétroviraux, qui était indépendante des facteurs de risque cardiovasculaires habituels [5].

Paradoxalement, l'arrêt des antirétroviraux entraîne une majoration du risque de décès lié aux maladies cardiovasculaires, comparé à leur poursuite comme le suggère la comparaison du risque cardiovasculaire entre les deux groupes (interruption de traitement « groupe DC » versus continu « groupe VS ») randomisés de l'étude *Strategies for the management of antiretroviral therapy* (SMART) [12]. Parmi les 5472 patients suivis, 79 (1,4 %) ont présenté un événement cardiovasculaire sévère (48 dans le groupe DC versus 31 dans le groupe VS). Le rapport des risques comparant le groupe DC au groupe VS est de 1,6 (95 % IC 1,0 à 2,5 ;  $p = 0,05$ ) témoignant d'un risque marginalement augmenté pour le groupe interruption de traitement.

L'infection par le VIH nécessite un traitement à vie. Par conséquent, l'impact des complications à long terme des antirétroviraux revêt une importance toute particulière. En effet, le choix des combinaisons antirétrovirales est vaste et leur effet sur le risque cardiovasculaire pourrait bien être différent selon la classe choisie, la molécule choisie au sein de chaque classe et enfin la combinaison des molécules formant la trithérapie [13].

Au sein des molécules disponibles, la névirapine est souvent associée à un profil lipidique avantageux [14,15]. Les principaux critères de choix d'une combinaison antirétrovirale restent l'efficacité viro-immunologique et la tolérance. Si l'on considère les paramètres efficacité [16,17] et tolérance à court terme [18,19] maîtrisés, la prise en compte des complications à long terme devient alors l'une des préoccupations majeures du praticien prenant en charge les personnes infectées par le VIH. Le but de cette revue de la littérature est de discuter les données associées à la névirapine portant sur la diminution du risque cardiovasculaire. Nous aborderons les données issues des études randomisées chez le patient naïf d'antirétroviraux, puis celles issues des études évaluant le remplacement d'une trithérapie (généralement comportant un IP) en terminant par les études de cohorte internationales.

## 2. Introduction de la névirapine

La plus importante étude randomisée ayant analysé l'effet de la névirapine chez les patients naïfs d'antirétroviraux est l'étude multicentrique 2NN [20]. Une étude ancillaire prospective de l'évolution des paramètres lipidiques au sein des bras « sous traitement » de cette étude randomisée a été réalisée [21]. La population étudiée incluait 706 des 1107 patients (64 %) initialement randomisés. Les critères principaux de jugement de cette analyse secondaire étaient le pourcentage de changement par rapport aux données initiales des paramètres lipidiques suivants : *high density lipoprotein cholesterol* (HDLc), rapport cholestérol total (TC) sur HDLc, *low density lipoprotein cholesterol* (LDL) et enfin triglycérides. L'augmentation du HDL-c était présente pour les deux molécules mais plus prononcée dans le bras névirapine : 42,5 % contre 33,7 % pour le groupe témoin efavirenz ( $p = 0,036$ ), le rapport rapport TC sur HDLc diminuait dans le bras névirapine : -4,1 % contre une augmentation de 5,9 % dans

le bras efavirenz ;  $p < 0,001$ , enfin les triglycérides augmentaient dans les deux bras également mais de façon significativement plus marquée dans le bras témoin : +49,0 % contre +20,1 % dans le bras névirapine ;  $p < 0,001$ ). Une mise à jour des mêmes auteurs avec un suivi médian de 84 semaines (25<sup>e</sup>-75<sup>e</sup> percentile [IQR] : 64 à 104 semaines), incluant 301 des 706 patients (43 %) inclus dans l'analyse à 48 semaines, ne retrouvaient aucune différence significative entre les bras concernant les différents paramètres lipidiques étudiés à 48 semaines [22]. Une diminution de la puissance liée à la perte des effectifs pourrait en partie expliquer ces résultats discordants.

L'étude ARTEN a comparé après 48 semaines, en critère secondaire de jugement, la névirapine à l'atazanavir boosté par le ritonavir [16]. L'atazanavir est un IP dont l'impact sur les lipides est particulièrement modeste [23]. Cette analyse a utilisé l'algorithme *last observation carried forward* (LOCF) pour la gestion des données manquantes. Un total de 569 patients naïfs d'antirétroviraux ont été inclus, 188 dans le bras névirapine en une prise par jour, 188 dans le bras névirapine en deux prises par jour et 193 dans le groupe atazanavir boosté par le ritonavir. Tous les patients recevaient en complément l'association tenofovir et emtricitabine. L'évolution du HDL-c par rapport à l'inclusion différait significativement entre les groupes névirapine (une et deux prises par jour combiné) et atazanavir boosté par le ritonavir : une augmentation était observée pour les deux molécules mais de façon plus prononcée pour la névirapine (+9,7 mg/dL versus +3,9 mg/dL dans le groupe IP boostée) avec un rapport TC/HDL plus avantageux pour la névirapine comparé à l'atazanavir associé au ritonavir. De façon non surprenante, la combinaison comportant le ritonavir augmentait significativement les taux de triglycérides (+28,1 mg/dL). En revanche, le LDL-c augmentait significativement dans le groupe névirapine, comparé au groupe atazanavir. Ces résultats discordants de LDL et de rapport HDL sur cholestérol entre les deux molécules névirapine et atazanavir sont difficiles à interpréter en termes de risque cardiovasculaire.

## 3. Remplacement par inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse (INNRTI)

Les traitements antirétroviraux les plus fréquemment impliqués dans la genèse d'une hyperlipidémie sont les associations de deux analogues nucléosidiques et d'un IP [6]. De nombreux travaux ont confirmé la survenue de dyslipidémies chez les patients recevant un IP. Chez 101 patients sous trithérapie contenant un INNRTI et sans IP, la prévalence de l'hypercholestérolémie était de 32 % sous efavirenz (EFV) et 20 % sous névirapine (NVP), ces anomalies étant plus fréquentes chez les patients ayant reçu des IP préalablement. Dans l'étude comparative zidovudine-lamivudine-EFV versus indinavir, la prévalence de l'hypercholestérolémie à jeûn ne différait pas entre les deux groupes [24]. Par conséquent, il n'est pas étonnant que les premières études aient tenté de substituer un IP par un autre troisième agent, avec pour but de maintenir l'efficacité tout en améliorant la tolérance lipidique. Les résultats obtenus avec la névirapine (Tableau 1) étaient alors très encourageants [25].

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3413282>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3413282>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)