

Club de lecture de l'ICAP

Le Club de lecture de l'ICAP est conçu pour informer le personnel et les collègues de l'ICAP des dernières publications scientifiques en fournissant un résumé succinct et une analyse critique des études importantes, et en discutant des implications de la recherche sur le travail clinique.

Article

Grinspoon SK, Fitch KV, Zanni MV, et al. **Pitavastatin to Prevent Cardiovascular Disease in HIV Infection.** *N Engl J Med.* 2023;389(8):687-699.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2304146>

Résumé de l'étude

L'essai de phase 3 Randomized Trial to Prevent Vascular Events in HIV (REPRIEVE), mené dans plusieurs pays, a évalué l'efficacité et la sécurité de l'utilisation d'une faible dose de statine pour prévenir les événements cardiovasculaires athérosclérotiques chez les personnes vivant avec le VIH qui présentent un risque faible à modéré d'événements cardiovasculaires.

Cadre d'étude

- 145 sites d'étude dans 12 pays : Afrique du Sud, Botswana, Brésil, Canada, Espagne, États-Unis, Haïti, Inde, Ouganda, Pérou, Thaïlande et Zimbabwe.

Méthodes

- Les personnes vivant avec le VIH étaient éligibles à participer si elles étaient âgées de 40 à 75 ans, stable en suivant un traitement antirétroviral (TARV), présentaient un taux de cellules CD4 > 100 cellules/mm³ et un risque faible à modéré de maladie cardiovasculaire athérosclérotique.
 - Le risque de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse a été déterminé en fonction de son score sur 10 ans, en conjonction avec des seuils de cholestérol à lipoprotéines de basse densité (LDL) à jeun calculés en fonction du risque ASCVD, et des triglycérides à jeun <500 mg/dL.
 - Le score du risque de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse a été calculé grâce au calculateur de risque 2013 de l'American Heart Association et de l'American College of Cardiology, prenant en compte l'âge, le sexe, la race, le taux de cholestérol total, le taux de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL), la pression artérielle et les antécédents de diabète, de tabagisme et de traitement de la pression artérielle.
- Les critères d'exclusion comprenaient un antécédent d'utilisation de statines au cours des 90 jours précédents, une maladie cardiovasculaire athérosclérotique connue et un antécédent d'allergie ou de réaction indésirable grave aux statines.

- Les participants ont été randomisés (1:1) pour recevoir de la pitavastatine calcique orale (4 mg/jour) ou un placebo.
- Tous les participants ont été informés des modifications à apporter à leur mode de vie, ainsi que de la possibilité d'interruption de la pitavastatine ou du placebo en cas de mise en place d'un traitement par statine cliniquement indiqué était mis en place.
- Le résultat principal était la survenue d'un accident cardiovasculaire grave, qui était un composite de décès par maladie cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde, d'hospitalisation pour angine instable, d'accident vasculaire cérébral, d'accident ischémique transitoire, d'ischémie artérielle périphérique, de revascularisation d'une artère coronaire, carotide ou périphérique, ou de décès pour une cause indéterminée.
- Les principaux résultats secondaires étaient un composite comprenant un accident cardiovasculaire grave ou un décès toutes causes confondues, le cholestérol LDL et non-HDL, et des événements de sécurité ciblés, notamment le diabète incident, les lésions hépatiques et la myalgie, la faiblesse musculaire ou la myopathie de grade ≥ 3 ou limitant l'efficacité du traitement.
- L'analyse primaire a été menée dans le cadre d'une étude en intention de traiter.
- Une analyse de sensibilité portant sur le résultat principal a exclu les décès de cause indéterminée et les analyses de soutien ont été ajustées en fonction des facteurs cardiovasculaires et ceux associés au VIH.
- Une analyse perprotocole a été menée dans le cadre de laquelle l'arrêt du traitement pour cause de nécessité clinique de statine n'a pas été considéré comme un événement justifiant l'arrêt du traitement.

Population de l'étude et suivi

- De mars 2015 à juillet 2019, 10 865 personnes ont été sélectionnées et 7 769 participants ont été recrutés, dont 3 888 dans le groupe pitavastatine et 3 881 dans le groupe placebo.
- Parmi les participants, 4 095 venaient de pays à haut revenu, 1 423 d'Amérique latine et des Caraïbes, 1 157 d'Afrique subsaharienne, 590 d'Asie du Sud-Est et de l'Est et 504 d'Asie du Sud.
- L'âge médian des participants s'élevait à 50 ans (intervalle interquartile [IQR], 45 à 55) ; 65,2 % des participants n'étaient pas blancs et 31,1 % étaient des femmes.
- Le taux médian de cholestérol LDL de départ atteignait 108 mg/dL (IQR, 87 à 128) et le nombre médian de cellules CD4 atteignait 621 cellules/mm³ (IQR, 448 à 827).
- La charge virale du VIH était indétectable chez 87,5 % des participants selon des tests dont les limites se situaient entre 20 et 400 copies/ml. Parmi les 747 participants présentant une virémie quantifiable, la charge virale médiane atteignait 62 copies/ml (IQR, 34 à 199).
- Le score médian du risque de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse à 10 ans atteignait 4,5 % (IQR, 2,1 à 7,0).
- La durée médiane du suivi atteignait 5,1 ans (IQR, 4,3 à 5,9) et 83,0 % sont encore en cours de suivi. Parmi eux, 74,8 % de participants du groupe pitavastatine et 71,0 % de participants du groupe placebo continuaient à recevoir leur traitement randomisé au moment de l'analyse.

- Un traitement par statine a été instauré dans le cadre des soins cliniques chez 5,7 % des patients du groupe pitavastatine et chez 9,6 % des patients du groupe placebo.
- Pour chaque année, >80 % des participants ont évalué leur adhésion moyenne à la pitavastatine ou au placebo comme étant très bonne ou excellente.

Principal résultat

- L'incidence des événements cardiovasculaires indésirables graves se chiffrait à 4,81 pour 1 000 années-personnes chez les participants du groupe pitavastatine et à 7,32 pour 1 000 années-personnes chez les participants du groupe placebo (rapport de risque [RR], 0,65 ; intervalle de confiance à 95 % [IC], 0,48-0,90 ; $p = 0,002$).
- L'effet de la pitavastatine est apparu généralement cohérent dans les sous-groupes, hormis quelques différences apparentes dûes à l'état d'hypertension. Chez les participants non hypertendus, l'effet de la pitavastatine est resté significatif (HR 0,47, 95 % CI 0,31-0,69), alors qu'aucune différence significative a été observée entre les groupes chez les hypertendus (HR 0,91 ; 95 % CI 0,63-1,31).
- Un infarctus du myocarde a été diagnostiqué chez 63 participants ; 79,4 % d'entre eux étaient de type 1 et 20,6 % de type 2.
- Les analyses de sensibilité et les analyses complémentaires excluant les décès de cause indéterminée ont également favorisé le groupe pitavastatine, tout comme les analyses ajustées sur les facteurs de risque cardiovasculaire et de VIH.
- Dans le cadre de l'analyse perprotocole, l'effet de la pitavastatine par rapport au placebo était le même qu'aux résultats primaires (HR 0,67 ; IC à 95 %, 0,50-0,89).

Résultats secondaires

- L'incidence des événements cardiovasculaires indésirables graves se chiffrait à 9,18 pour 1 000 années-personnes chez les participants du groupe pitavastatine et à 11,63 pour 1 000 années-personnes chez les participants du groupe placebo (rapport de risque [RR], 0,79 ; intervalle de confiance à 95 % [IC], 0,65-0,96).
- L'arrêt du traitement consécutif à des événements indésirables est survenu chez 2,1 % des participants du groupe pitavastatine et chez 1,2 % des participants du groupe placebo.
- Les taux de cholestérol LDL ont diminué d'une médiane de 107 à 74 mg/dl à 12 chez les participants du groupe pitavastatine et d'une médiane de 106 à 105 mg/dl chez ceux du groupe placebo. Des effets semblables ont été observés en ce qui concerne le cholestérol non-HDL.
- L'incidence des événements indésirables graves non mortels était comparable dans les deux groupes : 4,16 pour 100 personnes-années (IC 95 %, 3,86-4,48) au sein du groupe pitavastatine et 4,13 pour 100 personnes-années (IC 95 %, 3,84-4,45) au sein du groupe placebo.
- Une fréquence plus élevée de diabète incident a été observée chez les patients du groupe pitavastatine (ratio des taux d'incidence [RTI], 1,35 ; IC à 95 %, 1,09-1,66) et une fréquence plus élevée de myalgie, de faiblesse musculaire ou de myopathie (grade ≥ 3 ou limitant le traitement) a été observée chez les patients du groupe pitavastatine (RTI, 1,74 ; IC à 95 %, 1,35-2,31).

1,24-2,45). Des symptômes musculaires ont amené 1,1 % des participants du groupe pitavastatine et 0,5 % de ceux du groupe placebo à abandonner l'étude.

- La rhabdomyolyse et le dysfonctionnement hépatique (taux d'alanine transaminase de grade ≥ 3) sont survenus rarement et ont eu des fréquences comparables dans les deux groupes, affichant des RTI de 0,75 (IC 95 %, 0,17-3,37) et de 1,38 (IC 95 %, 0,56-3,43), respectivement.

Analyse critique

L'essai de phase 3 REPRIEVE, mené dans plusieurs pays, a montré que la pitavastatine administrée quotidiennement réduisait le risque d'événements cardiovasculaires graves sur cinq ans chez les personnes vivant avec le VIH sous TARV et présentant un risque cardiovasculaire faible à modéré. Le profil de sécurité de la pitavastatine a été jugé acceptable, sans aucun problème de sécurité inattendu.

Les points suivants doivent être pris en compte lors de l'interprétation des résultats de l'étude :

- En mars 2023, le comité de surveillance des données et de la sécurité a recommandé l'arrêt prématuré de l'essai pour des raisons d'efficacité et a conclu qu'aucun problème de sécurité inattendu n'avait été signalé.
- Les personnes vivant avec le VIH font face à un risque accru de maladies cardiovasculaires, que l'on pense être en partie dues à l'inflammation résiduelle et à l'activation immunitaire. Le traitement par statines réduit simultanément le cholestérol LDL, l'un des principaux facteurs de la maladie cardiovasculaire athéroscléreuse, et présente des effets bénéfiques sur les voies inflammatoires et immunitaires concernées. La réduction du risque observée était plus élevée que ce que l'on aurait prédit en fonction de la réduction des niveaux de cholestérol LDL, ce qui laisse supposer que les statines peuvent être bénéfiques pour cette population en dehors de l'effet d'abaissement du cholestérol LDL.
- La pitavastatine a été choisie parce qu'elle n'interagit pas avec les médicaments antirétroviraux. Dans les contextes où ce médicament n'est pas accessible, les statines de substitution devraient tenir compte des interactions avec le TARV et d'autres médicaments associés au VIH.
- Bien que l'essai ait porté sur un échantillon mondial diversifié, plus de la moitié des participants provenaient de pays à revenu élevé et, au regard de la charge mondiale de morbidité associée au VIH, les populations d'Afrique subsaharienne et les femmes étaient sous-représentées de manière disproportionnée.
- Tous les participants à l'essai recevaient un TARV au départ et bénéficiaient d'un bon contrôle virologique, ce qui améliore les mesures de l'activation immunitaire et de l'inflammation. L'incidence de la pitavastatine chez les personnes qui ne reçoivent pas de TARV ou qui ne sont pas virologiquement supprimées est inconnue, mais elle pourrait avoir un effet protecteur plus marqué chez cette population vu ses effets bénéfiques sur les voies inflammatoires et immunitaires.
- Les femmes enceintes ont été exclues de l'essai, tandis que les femmes en âge de procréer devaient consentir à utiliser un moyen de contraception. Les statines ne sont généralement

pas réputées sûres pendant la grossesse, ce qui est à prendre en compte lorsqu'elles sont proposées à des femmes en âge de procréer.

- Les critères retenus pour définir le risque cardiovasculaire faible à modéré dans le cadre de cette étude ont requis le calcul de plusieurs paramètres, notamment des valeurs de laboratoire, susceptibles de ne pas être accessibles dans tous les pays. Cela peut constituer un obstacle à la mise en œuvre de cette approche dans des contextes de rareté des ressources.

Implications

L'essai de phase 3 REPRIEVE, mené dans plusieurs pays, a montré que la pitavastatine réduisait le risque d'événements cardiovasculaires graves sur cinq ans de suivi chez les personnes vivant avec le VIH sous TARV et présentant un risque cardiovasculaire faible à modéré. Le risque de maladie cardiovasculaire étant plus élevé chez les personnes vivant avec le VIH, des données en matière de stratégies de prévention primaire au sein de cette population s'avéraient nécessaires. Alors que les personnes vivant avec le VIH et souffrant d'une maladie cardiovasculaire connue ou présentant un risque élevé de maladie cardiovasculaire devraient recevoir un traitement par statines, ces résultats sont favorables à la prescription de statines à faible dose chez les personnes présentant un risque faible ou modéré de maladie cardiovasculaire, outre l'optimisation des facteurs relatifs au mode de vie.