

ICAP Journal Club

ICAP Journal Club est destiné au personnel et aux collaborateurs d'ICAP. Son but est de leur faire part 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

Turkova A, White E, Mujuru HA, et al. **Le dolutégravir comme traitement de première ou de deuxième intention contre l'infection par le VIH-1 chez les enfants.** *N Engl J Med.* 2021;385(27):2531-2543. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2108793>

Résumé de l'étude

L'essai ODYSSEY était un essai ouvert, randomisé, de non-infériorité qui comparait l'efficacité et la sécurité d'un traitement antirétroviral (TARV) à base de dolutégravir (DTG) à un traitement standard (TARV non basé sur le DTG) chez des enfants et des adolescents entamant un TARV de première intention (ODYSSEY A) ou de deuxième intention (ODYSSEY B).

Cadre d'étude

- Sites d'étude en Ouganda, au Zimbabwe, en Afrique du Sud, en Thaïlande et en Europe.

Méthodes

- Des enfants et des adolescents (âgés de ≥ 4 semaines à < 18 ans) infectés par le VIH-1 et pesant ≥ 14 kg ont été recrutés pour y participer. Les principaux critères d'exclusion étaient une maladie hépatique cliniquement significative, la grossesse ou l'allaitement, et une exposition antérieure à un inhibiteur de transfert de brin d'intégrase (INSTI) pendant plus de 2 semaines.
- Les participants inscrits dans la cohorte ODYSSEY B devaient également avoir une charge virale (CV) de l'ARN du VIH-1 ≥ 500 copies/ml pendant les 4 semaines antérieures ou lors du dépistage.
- Les participants ont été répartis au hasard (1:1) pour recevoir soit le DTG plus deux inhibiteurs nucléosidiques (ou nucléotidiques) de la transcriptase inverse (INTI) (groupe de DTG), soit un traitement standard utilisant un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI), un inhibiteur de protéase (IP) boosté ou un inhibiteur d'intégrase non DTG plus deux INTI.
- Pour la cohorte ODYSSEY B, le TARV de deuxième intention comprenait un nouveau troisième agent et au moins un INTI dont l'activité est préservée sur la base de tests de résistance ou de traitements suivis.

- Le choix des INTI par rapport à l'abacavir, au ténofovir ou à la zidovudine a été opéré conformément aux directives de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ou aux directives nationales.
- La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction de la cohorte de l'essai (ODYSSEY A ou B), de la disponibilité systématique des tests de résistance (disponibles ou non), du traitement standard prévu (IP boosté ou autre troisième agent) et du traitement de fond par INTI prévu.
- Les participants ont été examinés lors du dépistage, de l'inscription, à 4 et à 12 semaines, puis toutes les 12 semaines lors de visites au cours desquelles la taille, le poids, le stade de la maladie, les événements indésirables et l'observance ont été évalués. Des tests de CD4, de CD8, biochimiques et hématologiques ont été effectués au départ, à 4 et à 24 semaines, puis toutes les 24 semaines. Les taux de lipides ont été mesurés au début du traitement et toutes les 48 semaines par la suite.
- Des échantillons de plasma pour les tests rétrospectifs de CV ont été obtenus et conservés au début de l'étude, à 4 et à 12 semaines, puis toutes les 12 semaines. Les tests de CV en temps réel ont été effectués conformément à la pratique locale.
- Le critère d'évaluation principal était l'échec du traitement à 96 semaines, défini comme la première occurrence de l'un des éléments suivants :
 - Une diminution $<1 \log_{10}$ de la CV à la 24^e semaine (ou CV ≥ 50 copies/ml si la CV était < 500 copies/ml au départ) et un passage à un TARV de deuxième ou troisième intention pour échec thérapeutique ;
 - Échec virologique, défini par deux résultats consécutifs de CV ≥ 400 copies/ml, le premier survenant à la semaine 36 ou après ;
 - Un événement nouveau ou récurrent de stade 4 de l'OMS ou de stade 3 sévère de l'OMS ;
 - Décès, quelle qu'en soit la cause.
- Les participants ayant connu un échec virologique ont été testés rétrospectivement pour la résistance à l'échec post-traitement.
- Les critères d'évaluation secondaires incluaient la modification du taux de cholestérol total ; CV < 50 copies/ml ou < 400 copies/ml ; le changement dans le nombre de CD4 et le pourcentage de lymphocytes CD4 ; la proportion de participants chez qui de nouvelles mutations de résistance se sont développées ; et l'incidence des événements indésirables graves, des nouveaux événements indésirables cliniques et de laboratoire au stade 3 ou 4, et des événements indésirables à tout stade conduisant à un changement du traitement.

Population de l'étude et suivi

- Entre septembre 2016 et juin 2018, 707 enfants et adolescents éligibles ont été répartis au hasard. Au total, 350 participants ont été répartis au hasard pour recevoir un TARV à base de DTG (154 dans le cadre d'ODYSSEY A et 196 dans le cadre d'ODYSSEY B) et 357 pour

recevoir un traitement standard (157 dans le cadre d'ODYSSEY A et 200 dans le cadre d'ODYSSEY B).

- Au total, 331 participants ont été recrutés en Ouganda, 146 au Zimbabwe, 144 en Afrique du Sud, 61 en Thaïlande et 25 en Europe.
- Les caractéristiques de base des participants étaient similaires dans les groupes de traitement, avec une moyenne d'âge de 12,2 ans (plage de 2,9 à 18,0) et un poids médian de 30,7 kg (plage de 14,0 à 85,0). 49 % des participants étaient des filles et 88 % étaient des Africains noirs.
- Dans le groupe de traitement standard, 92 % des participants ont commencé à prendre l'éfavirenz dans la cohorte ODYSSEY A, et 98 % ont commencé à prendre un IP boosté dans la cohorte ODYSSEY B.
- Les traitements de fond par INTI étaient équilibrés entre les groupes ; 65 % des participants ont reçu l'abacavir et la lamivudine, 23 % le fumarate de ténofovir disoproxil et la lamivudine ou le fumarate de ténofovir disoproxil et l'emtricitabine, 11 % la zidovudine et la lamivudine.
- Le suivi médian était de 142 semaines (écart interquartile, 124 à 159) et 687 (97 %) des participants ont été réexaminés à 96 semaines ou plus ou ont présenté un événement du critère d'évaluation principal.

Principal résultat

- Au total, 47 participants ont connu un échec thérapeutique à 96 semaines (probabilité estimée de 0,14) dans le groupe de DTG, contre 75 participants (probabilité estimée de 0,22) dans le groupe de traitement standard (rapport de risque ajusté [RRa] de 0,60 ; intervalle de confiance [IC] de 95 %, 0,42 à 0,86).
- Parmi les participants qui ont atteint le critère d'évaluation principal, 40 dans le groupe de DTG et 67 dans le groupe de traitement standard ont connu un échec virologique ; 7 dans le groupe de DTG et 8 dans le groupe de traitement standard ont connu un événement nouveau ou récurrent de stade 4 de l'OMS ou de stade 3 sévère de l'OMS ou un décès.
- Les effets du traitement étaient similaires dans les cohortes ODYSSEY A et B ($P = 0,16$ pour l'hétérogénéité).
- Dans les analyses exploratoires préséparées, rien n'indique que l'effet du traitement diffère selon le sexe, l'âge initial, le poids, le pourcentage de CD4 ou la CV.
- La différence entre les groupes de traitement était présente à la 48^e semaine et s'est maintenue jusqu'à la 44^e semaine.

Résultats secondaires

- À la 96^e semaine, il n'y avait pas de différence significative entre les groupes en ce qui concerne le pourcentage de participants présentant une CV <400 copies/ml, une CV <50 copies/ml, des événements nouveaux ou récurrents de stade 4 de l'OMS ou de stade 3 sévère de l'OMS, ou le nombre de CD4.

- Aucun participant du groupe de DTG de la cohorte ODYSSEY A n'a présenté de mutation majeure de résistance aux médicaments après l'échec du traitement. Parmi les 29 participants du groupe de traitement standard qui ont connu un échec virologique et qui disposaient d'un test de résistance après échec du traitement, 18 (62 %) présentaient des mutations liées aux INTI, 27 (93 %) des mutations liées aux INNTI et aucun ne présentait de mutations liées aux IP.
- Parmi les participants de la cohorte ODYSSEY B, 23 sur 29 (79 %) dans le groupe de DTG et 36 sur 40 (90 %) dans le groupe de traitement standard ont présenté au moins une mutation majeure après l'échec du traitement. Une mutation liée aux INSTI s'est développée chez 4 participants du groupe de DTG.
- Des pourcentages similaires de participants dans chaque groupe ont connu au moins un événement indésirable grave (10 % dans le groupe de DTG contre 11 % dans le groupe de traitement standard ; RRa de 0,87 ; IC de 95 %, 0,55 à 1,36 ; P = 0,53). Cinq participants sont décédés (2 dans le groupe de DTG et 3 dans le groupe de traitement standard).
- Les événements indésirables graves ont plus été enregistrés dans la cohorte ODYSSEY A (15 % dans le groupe de DTG et 17 % dans le groupe de traitement standard) que dans la cohorte ODYSSEY B (6 % et 7 %, respectivement).
- Dans l'ensemble de la population des essais, des pourcentages similaires de participants ont présenté un ou plusieurs événements indésirables de stade 3 ou plus (21 % dans le groupe de DTG et 24 % dans le groupe de traitement standard ; RRa de 0,83 ; IC de 95 %, 0,61 à 1,13 ; P = 0,24).
- Les événements indésirables modifiant le TARV étaient moins fréquents dans le groupe de DTG que dans le groupe de traitement standard (1 % contre 5 % ; RRa de 0,29 ; IC de 95 %, 0,11 à 0,77 ; P = 0,01).
- Le taux de cholestérol total était plus bas dans le groupe de DTG que dans le groupe de traitement standard, avec une différence estimée entre les groupes de -15 mg/dl (IC de 95 %, -19 à -11 mg/dl ; P<0,001) dans le changement moyen par rapport à la ligne de base à 96 semaines.
- Le score z de l'indice de masse corporelle (IMC) moyen selon l'âge des participants a augmenté davantage dans le groupe de DTG que dans le groupe de traitement standard, avec une différence estimée entre les groupes de 0,13 (IC de 95 %, 0,01 à 0,25) à 96 semaines.

Analyse critique

L'essai ODYSSEY, multinational, ouvert, randomisé et de non-infériorité, a trouvé des preuves d'efficacité supérieure à la 48^e semaine du TARV à base de DTG, par rapport au traitement standard, chez les enfants et les adolescents entamant un TARV de première et de deuxième intention pour l'infection par le VIH-1. Le TAR à base de DTG présentait un profil de sécurité

similaire à celui du traitement standard, avec moins d'événements indésirables conduisant à un changement de schéma thérapeutique.

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

- L'essai comprenait des sous-études pharmacocinétiques évaluant l'administration simplifiée du DTG et de nouveaux comprimés dispersibles de 5 mg de DTG à utiliser chez les enfants. Une fois ces résultats disponibles, les participants qui recevaient du DTG ont commencé à recevoir des doses plus élevées que celles qui étaient initialement approuvées. Toutefois, les analyses de sensibilité tenant compte de cette transition ont montré qu'elle n'avait aucun impact sur le résultat principal.
- Malgré la répartition aléatoire, le nombre moyen de CD4 était marginalement plus élevé et la CV marginalement plus basse dans le groupe de traitement standard que dans le groupe de DTG, tant dans l'ensemble de la population d'essai que dans la cohorte ODYSSEY B. Cependant, les analyses ajustant la CV de base n'ont pas affecté les résultats.
- Aucune résistance aux antiviraux n'a été observée chez les enfants et les adolescents qui ont entamé un traitement de première intention à base de DTG, ce qui suggère une barrière plus élevée à la résistance aux INSTI et une protection contre la résistance aux INTI qu'avec les régimes de soins standard de première intention utilisés. Cependant, l'apparition d'une nouvelle résistance aux INSTI chez 4 participants ayant reçu un TARV de deuxième intention à base de DTG souligne la nécessité d'un soutien continu à l'observance chez les enfants et les adolescents entamant un traitement de deuxième intention.
- La prise de poids observée dans le groupe de DTG était minime par rapport au groupe de traitement standard, mais aucun participant n'a reçu de ténofovir alafénamide qui a été associé à une prise de poids en combinaison avec le DTG chez les adultes¹.

Implications

L'essai ODYSSEY a démontré l'efficacité supérieure des régimes à base de DTG chez les enfants et les adolescents ≥ 14 kg en première et deuxième intention. Ces résultats confortent la recommandation de l'OMS selon laquelle les TARV à base de DTG sont les traitements privilégiés en première et deuxième intention chez les enfants infectés par le VIH-1². La transition vers des régimes à base de DTG promet de simplifier le traitement chez les enfants et d'améliorer les résultats du VIH.

Références

- 1) Venter WDF, Sokhela S, Simmons B, et al. Dolutegravir avec emtricitabine et ténofovir alafénamide ou fumarate de ténofovir disoproxil versus efavirenz, emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil pour le traitement initial de l'infection par le VIH-1

(ADVANCE) : résultats à la 96^e semaine d'un essai randomisé de non-infériorité de phase 3. *Lancet VIH*. 2020 ; 7(10) : e666-e676.

- 2) Organisation mondiale de la santé. Mise à jour des recommandations sur les traitements antirétroviraux de première et de deuxième intention. Genève, Suisse ; 2019 <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-HIV-19.15>