

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

Lockman S, Brummel SS, Ziemba L, et al. **Efficacy and safety of dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide fumarate or tenofovir disoproxil fumarate, and efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate HIV antiretroviral therapy regimens started in pregnancy (IMPAACT 2010/VESTED): A multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial.** *Lancet.* 2021;397(10281):1276-1292.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00314-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00314-7)

Résumé de l'étude

L'étude IMPAACT (International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials) 2010/VESTED (Virologic Efficacy and Safety of ART Combinations with TAF/TDF, EFV, and DTG), un essai multicentrique, randomisé, en ouvert de phase 3, a comparé l'efficacité virologique et la sécurité de deux traitements antirétroviraux (TARV) à base de dolutégravir (DTG), associé à du fumarate de ténofovir disoproxil (TDF) ou à du ténofovir alafénamide (TAF), et d'un TARV à base d'éfavirenz (EFV) mis en route au cours d'une grossesse.

Contexte de l'étude

- Vingt-deux sites de recherche clinique dans neuf pays (Afrique du Sud, Botswana, Brésil, États-Unis, Inde, Ouganda, Tanzanie, Thaïlande et Zimbabwe).

Méthodes

- Les femmes enceintes de 14 à 28 semaines, âgées de 18 ans et plus et confirmées séropositives au VIH-1 étaient considérées comme éligibles pour participer à l'étude.
- Les femmes éligibles devaient être naïves de TARV, sauf dans les cas suivants : sous TARV depuis ≤ 14 jours pendant la grossesse en cours ; précédente prophylaxie pré-exposition au VIH par TDF ou TDF/emtricitabine (FTC) ; ou TARV lors de précédentes grossesses dont la dernière dose a été prise au moins 6 mois auparavant.
- Les femmes ont été exclues en cas d'anomalie connue du fœtus ou de grossesse multiple ; d'antécédents médicaux de maladie psychiatrique ; de maladie aiguë nécessitant un traitement systémique au cours des 14 jours précédents ; de tuberculose active ; d'alanine

aminotransférase ou d'aspartate aminotransférase $\geq 2,5$ fois la limite supérieure de la normale ; ou de clairance de la créatinine estimée (ClCr) < 60 ml/min.

- Les femmes éligibles ont été randomisées (selon un rapport 1:1:1) pour recevoir une dose de DTG 50 mg par voie orale en prise unique quotidienne et une association à dose fixe de FTC 200 mg et de TAF 25 mg par voie orale en prise unique quotidienne (groupe DTG/FTC/TAF) ; une dose de DTG 50 mg par voie orale en prise unique quotidienne et une association à dose fixe de FTC 200 mg et TDF 300 mg par voie orale en prise unique quotidienne (groupe DTG/FTC/TDF) ; ou une association à dose fixe d'EFV 600 mg, FTC 200 mg et TDF 300 mg par voie orale en prise unique quotidienne (groupe EFV/FTC/TDF).
- Les médicaments à l'étude étaient connus des participantes et la randomisation a été stratifiée par âge gestationnel (14-18 semaines, 19-23 semaines et 24-28 semaines) et par pays.
- Après la randomisation, des consultations prénatales étaient fixées toutes les quatre semaines et à la date de l'accouchement.
- L'ARN VIH-1 maternel, l'alanine aminotransférase, l'aspartate aminotransférase et les concentrations de créatinine ont été mesurés avant la randomisation et de façon régulière durant le suivi. Lors de la consultation à la naissance, les nourrissons ont été soumis à un test de dépistage du VIH-1 (acide nucléique, ARN ou ADN).
- En cas d'échec virologique (défini comme deux mesures consécutives de la charge virale plasmatique ≥ 200 copies/ml, avec une première mesure effectuée ≥ 24 semaines sous le traitement à l'étude) ou de toxicité médicamenteuse, les chercheurs pouvaient prescrire un TARV alternatif.
- Le critère d'efficacité principal était la proportion de participantes ayant une charge virale indétectable (définie comme une charge virale < 200 copies/ml) à l'accouchement ou dans les 14 jours de l'accouchement.
- Le critère de sécurité principal était le critère composite d'une issue défavorable de la grossesse, défini comme un avortement spontané (à moins de 20 semaines de gestation), un enfant mort-né (à 20 semaines de gestation ou plus), un accouchement prématuré (à moins de 37 semaines de gestation pour un enfant né vivant) ou un nourrisson né petit pour l'âge gestationnel (poids de naissance $< 10^e$ percentile pour l'âge gestationnel, ajusté en fonction du sexe).
- Parmi les autres critères de sécurité figuraient l'apparition d'événements indésirables de grade 3 ou plus chez la mère entre le recrutement et les 14 jours suivant l'accouchement, ainsi que l'apparition d'événements indésirables de grade 3 ou plus chez le nourrisson entre la naissance et 28 jours.
- Les analyses ont été menées en intention de traiter. Par ailleurs, la marge de non-infériorité a été fixée à -10 % pour l'efficacité virologique des groupes DTG/FTC/TAF et DTG/FTC/TDF par rapport au groupe EFV/FTC/TDF.

Population étudiée et suivi

- Entre janvier 2018 et février 2019, 810 femmes enceintes ont été sélectionnées en vue d'établir leur éligibilité. Parmi ces 810 femmes enceintes, 643 ont été recrutées et réparties de façon randomisée dans le groupe DTG/FTC/TAF (n = 217), le groupe DTG/FTC/TDF (n = 215) ou le groupe EFV/FTC/TDF (n = 211).
- Les caractéristiques initiales des participantes lors du recrutement étaient similaires entre les trois groupes, avec un âge médian de 26,6 ans (écart interquartile 22,5-31,6), un âge gestationnel médian de 21,9 semaines (écart interquartile 18,3-25,3) et 91 % des participantes étaient noires.
- La plupart des participantes (83 %) ont été mises sous TARV, principalement à base d'EFV, pendant leur grossesse avant d'être recrutées, avec une durée médiane sous TARV de 6 jours (écart interquartile 4-9).
- Lors du recrutement, les participantes présentaient une charge virale médiane de 902,5 copies/ml (écart interquartile 152,0-5182,5), et 28 % des participantes avaient une charge virale < 200 copies/ml.
- La durée médiane entre la randomisation et l'issue de la grossesse était de 17,4 semaines (écart interquartile 14,3-21,1), pendant laquelle moins de 1 % des participantes se sont retirées de l'étude et 97 % se sont présentées à toutes les consultations.
- Le TARV administré a été modifié chez 4 % des participantes avant l'accouchement, à savoir 3 % dans le groupe DTG/FTC/TAF, 2 % dans le groupe DTG/FTC/TDF et 7 % dans le groupe EFV/FTC/TDF.
- La charge virale lors de la consultation à l'accouchement était disponible pour 605 (94 %) participantes et l'issue de la grossesse a été consignée pour 640 (> 99 %) participantes.

Critères d'efficacité

- Parmi les participantes dont les résultats de la charge virale étaient disponibles à l'accouchement, 95 % avaient une charge virale indétectable : 98 % des participantes des groupes DTG/FTC/TAF et DTG/FTC/TDF contre 91 % des participantes du groupe EFV/FTC/TDF (différence estimée 6,5 %, intervalle de confiance [IC] à 95 % : 2,0–10,7 ; p = 0,0052). Ainsi, les conditions de supériorité virologique prédéfinies étaient remplies.
- Les participantes des groupes DTG/FTC/TAF et DTG/FTC/TDF avaient des délais jusqu'à la suppression virale beaucoup plus courts que celles du groupe EFV/FTC/TDF (p < 0,0001).
- À l'accouchement, 95 % des participantes des groupes DTG/FTC/TAF et DTG/FTC/TDF avaient une charge virale < 50 copies/ml, par rapport à 80 % des participante du groupe EFV/FTC/TDF (différence estimée 15,5 %, IC à 95 % : 9,5–21,4 ; p < 0,0001).

Critères de sécurité pour la grossesse

- Parmi les participantes dont l'issue de la grossesse a été consignée, 4 % ont accouché d'un enfant mort-né et parmi les enfants nés vivants, 9 % étaient prématurés et 20 % étaient petits pour l'âge gestationnel.

- Une issue défavorable de la grossesse a été enregistrée chez 30 % des mères et de leur nourrisson. Celle-ci était bien moins fréquente dans le groupe DTG/FTC/TAF (24 %) par rapport au groupe DTG/FTC/TDF (33 % ; différence estimée -8,8 %, IC à 95 % : -17,3 à -0,3 ; $p = 0,043$) ou au groupe EFV/FTC/TDF (33 % ; différence estimée -8,6 %, IC à 95 % : -17,1 à -0,1 ; $p = 0,047$).
- Une proportion plus élevée de participantes des groupes DTG/FTC/TAF et DTG/FTC/TDF ont accouché d'un enfant mort-né (4 % dans le groupe DTG/FTC/TAF et 5 % dans le groupe DTG/FTC/TDF) par rapport au groupe EFV/FTC/TDF (2 %), bien que cette différence ne soit pas significative d'un point de vue statistique.
- Dans le groupe DTG/FTC/TAF, l'accouchement prématuré était beaucoup moins fréquent que dans le groupe EFV/FTC/TDF (6 % contre 12 % ; $p = 0,023$), et moins fréquent que dans le groupe DTG/FTC/TDF, mais cette différence n'était pas significative d'un point de vue statistique (6 % contre 9 % ; $p = 0,16$).
- La mortalité infantile entre la naissance et 28 jours était plus élevée dans le groupe EFV/FTC/TDF (5 %) que dans le groupe DTG/FTC/TAF (1 % ; $p = 0,019$) ou le groupe DTG/FTC/TDF (2 % ; $p = 0,050$), sans différence significative entre les deux groupes à base de DTG ($p = 0,65$).
- Parmi les 617 enfants nés vivants, 91 % avait au moins un résultat de test d'amplification des acides nucléiques pour le VIH disponible ; deux (< 1 %) d'entre eux avaient au moins un résultat positif. Un nourrisson appartenait au groupe DTG/FTC/TAF et l'autre au groupe DTG/FTC/TDF.
- Au total, 17 % des enfants nés vivants ont présenté au moins un événement indésirable de grade 3 ou plus entre la naissance et 28 jours, sans différence significative entre les groupes.

Critères de sécurité pour la mère

- Entre le recrutement et les 14 jours suivant l'accouchement, 23 % des participantes ont eu au moins un événement indésirable de grade 3 ou plus, sans différence significative entre les groupes.
- La prise de poids hebdomadaire moyenne des participantes du groupe DTG/FTC/TAF était nettement supérieure (0,378 kg/semaine) à celle des participantes du groupe DTG/FTC/TDF (0,319 kg/semaine ; $p = 0,011$) et du groupe EFV/FTC/TDF (0,291 kg/semaine ; $p = 0,0002$). Aucune différence significative dans la prise de poids hebdomadaire entre les participantes du groupe DTG/FTC/TDF et du groupe EFV/FTC/TDF n'a été constatée.
- La ClCr estimée à l'accouchement était significativement inférieure dans le groupe DTG/FTC/TDF (134,9 ml/min) que dans le groupe DTG/FTC/TAF (148,5 ml/min ; $p = 0,0051$) ou le groupe EFV/FTC/TDF (155,5 ml/min ; $p < 0,0001$).

Analyse critique

Cet essai multicentrique, randomisé et en ouvert a démontré que les schémas thérapeutiques à base de DTG, mis en route entre 14 et 28 semaines de grossesse, permettaient des taux de suppression de la charge virale considérablement plus élevés à l'accouchement, ainsi que des délais jusqu'à la suppression virale beaucoup plus courts que le schéma thérapeutique à base d'EFV. Parmi les trois schémas étudiés, DTG/FTC/TAF présentait le profil de sécurité le plus favorable, avec un nombre bien inférieur de participantes signalant une issue défavorable de leur grossesse. Par ailleurs, les décès néonataux étaient moins nombreux dans les groupes à base de DTG. Aucune différence significative n'a été observée concernant l'apparition d'événements indésirables de grade 3 ou plus chez la mère ou le nourrisson parmi les trois groupes.

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

- Le seuil de suppression de la charge virale a été fixé à < 200 copies/ml, étant considéré comme plus fiable et moins variable que la détection à des seuils inférieurs, notamment dans les différents contextes. Dans les analyses de sensibilité utilisant des seuils de charge virale < 400 copies/ml et < 1000 copies/ml, les participantes des groupes à base de DTG parvenaient encore à atteindre une suppression de la charge virale plus rapidement que celles du groupe EFV/FTC/TDF.
- L'étude a utilisé une dose d'EFV de 600 mg. Celle-ci aurait pu avoir davantage d'effets indésirables que la dose recommandée d'EFV de 400 mg, et susciter des changements de schémas plus fréquents dans ce groupe.
- La majorité des participantes ont été mises sous TARV avant leur recrutement. Une participante sur quatre avait une charge virale indétectable lors du recrutement, ce qui a pu contribuer aux taux élevés de suppression de la charge virale à l'accouchement. Néanmoins, les résultats des analyses limitées aux femmes dont la charge virale est ≥ 200 copies/ml lors du recrutement étaient similaires aux principaux résultats.
- Dans le cadre l'étude, les femmes ont été mises sous TARV à base de DTG après 14 semaines de gestation. Par conséquent, l'étude ne fournit aucune information complémentaire sur la sécurité du DTG durant la conception et le premier trimestre, période où il existe un risque de malformation congénitale du tube neural chez les fœtus exposés. Seules trois anomalies congénitales majeures ont été signalées. Aucune n'était une malformation congénitale du tube neural.
- Les femmes présentant une grossesse multiple, des anomalies fœtales connues ou d'autres maladies, ont été exclues, ce qui a pu faire diminuer l'incidence globale des issues défavorables de la grossesse par rapport aux contextes dans le monde réel.

- Bien que la prise de poids soit nettement supérieure avec le schéma thérapeutique DTG/FTC/TAF, la prise de poids moyenne constatée dans les trois groupes restait inférieure à celle recommandée de 0,42 kg/semaine au cours d'une grossesse. De plus, seule une participante a reçu un diagnostic de diabète gestationnel (dans le groupe DTG/FTC/TDF), ce qui suggère qu'aucune prise de poids cliniquement significative n'a été constatée durant la période de l'étude.
- De même, les événements indésirables rénaux étaient rares, avec seulement quatre participantes signalant une ClCr de grade 3 ou plus, ce qui suggère que les différences observées entre les groupes concernant la ClCr n'étaient pas significatives du point de vue clinique.
- Bien que les femmes du groupe EFV/FTC/TDF présentaient des taux de suppression de la charge virale inférieurs à la naissance, aucune transmission périnatale n'a été documentée dans ce groupe. Il est toutefois important de noter que l'étude n'avait pas la puissance suffisante pour détecter des différences concernant la transmission périnatale entre les groupes.

Implications

L'étude IMPAACT 2010/VESTED, un essai multicentrique, randomisé et en ouvert, a montré que la mise sous TARV à base de DTG au cours d'une grossesse avait une efficacité virologique supérieure à l'accouchement par rapport à un schéma à base d'EFV. Par ailleurs, le schéma à base de DTG associé au TAF s'est avéré avoir un meilleur profil de sécurité, avec moins d'issues défavorables de la grossesse signalées. Les résultats de cet essai appuient la recommandation de l'Organisation Mondiale de la Santé d'utiliser des schémas thérapeutiques à base de DTG pour toutes les populations, y compris les femmes mises sous TARV au cours de leur grossesse,¹ et suggèrent d'envisager un schéma à base de DTG associé au TAF chez cette population.

Références

- 1) Organisation mondiale de la Santé. Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV: supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva: World Health Organization, 2018.

Le résumé de cet article a été rédigé par Cassia Wells. N'hésitez pas à donner votre avis sur cet article ou à suggérer un nouvel article pour le Journal Club en lui envoyant un courriel à l'adresse suivante : caw2208@columbia.edu.