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.

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.

Article

Gupta A, Montepiedra G, Aaron L, et al pour l'équipe d'étude IMPAACT P1078 **TB APPRISE. Thérapie préventive à l'isoniazide chez les Femmes enceintes et en post-partum infectées par le VIH.** *N Engl J Med.* 2019 ; 381 (14) : 1333-1346. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1813060

Résumé de l'étude

L'essai P1078 TB APPRISE du Réseau international d'essais cliniques sur le sida chez la mère et l'enfant (IMPAACT) (Prévention de la TB ante et post-partum avec l'INH chez les femmes enceintes vivant avec le VIH et leurs nourrissons exposés au VIH) était un essai de non-infériorité randomisé multicentrique en double-aveugle, et contrôlé par placebo, qui visait à évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'initiation d'un traitement préventif à l'isoniazide (TPI) chez les femmes enceintes vivant avec le VIH.

Cadre de l'étude

- Treize sites dans huit pays à haute prévalence de la tuberculose (TB), définis comme ≥60 cas pour 100 000 habitants.

Méthodes

- Les femmes enceintes étaient éligibles à participer si elles étaient âgées de plus de 18 ans, vivant avec le VIH, avaient entre 14 et 34 semaines de gestation, pesaient plus de 35 kilogrammes, avaient un nombre absolu de neutrophiles ≥ 750 cellules par millimètre cube, un taux d'hémoglobine ≥ 7.5 grammes par décilitre, une numération plaquettaire de ≥ 50 000 plaquettes par millimètre cube et des taux d'aspartate aminotransférase, d'alanine aminotransférase et de bilirubine totale ≤ 1,25 fois la limite supérieure de la plage normale.

- Les femmes ont été exclues de l'étude en raison d'une tuberculose active présumée, d'une exposition récente connue à la tuberculose, d'un traitement de la tuberculose pendant plus de 30 jours l'année précédente, de signes d'hépatite aiguë récente ou d'une neuropathie périphérique de grade 1 ou supérieur.
- Les femmes enceintes éligibles ont été réparties de façon aléatoire (1:1) pour commencer à prendre de l'isoniazide par voie orale (300 mg par jour) soit pendant la grossesse (groupe immédiat) ou à la 12e semaine après l'accouchement (groupe différé).
- Le groupe immédiat a reçu de l'isoniazide pendant 28 semaines, puis un placebo jusqu'à la semaine 40 après l'accouchement.
- Le groupe différé a reçu un placebo à partir du début de l'essai jusqu'à la 12e semaine après l'accouchement, puis de l'isoniazide pendant 28 semaines.
- Toutes les femmes ont reçu de la pyridoxine en ouvert et une multivitamine prénatale du début de l'essai jusqu'à la semaine 40 après l'accouchement.
- La répartition aléatoire a été stratifiée selon la durée de la gestation au début de l'essai (≥14 semaines à < 24 semaines ou ≥24 semaines à ≤ 34 semaines).
- Le principal résultat était un résultat composite sur l'innocuité des effets indésirables maternels de grade 3 ou plus ou l'arrêt définitif du régime d'essai en raison d'effets toxiques, jusqu'à la 48e semaine suivant l'accouchement.
- Les issues maternelles secondaires comprenaient les effets indésirables de grade 3 ou plus, quelle qu'en soit la cause, l'hépatotoxicité, le décès et la tuberculose.
- Les résultats secondaires chez le nourrisson comprenaient les effets indésirables de grade 3 ou plus, la tuberculose et le décès, évalués jusqu'à la 48e semaine après la naissance.
- L'issue composite défavorable de la grossesse était la mortinaissance (mort fœtale ≥ 20 semaines) ou l'avortement spontané (perte de grossesse avant 20 semaines), le faible poids de naissance (2 500 g), accouchement prématuré (avant 37 semaines de gestation), ou des anomalies congénitales majeures.
- L'issue défavorable composite de la grossesse était la mortinatalité ou l'avortement spontané, un très faible poids de naissance (1 500 g), un accouchement très prématuré (avant 34 semaines) ou des anomalies congénitales majeures.
- La non-infériorité a été définie comme la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95 % pour la différence entre les groupes dans le taux d'incidence de < 5 événements par 100 personnes-années.

Population étudiée et suivi

- D'août 2014 à avril 2016, un total de 956 participants ont été inscrits, dont 477 femmes affectées au groupe immédiat et 479 au groupe différé.
- L'âge médian des participantes était de 29 ans, 90,5 % étaient d'origine africaine noire et 33,6 % avaient une durée de gestation comprise entre 14 semaines et < 24 semaines.

- Les participants avaient un compte médian de CD4 de 493 cellules/millimètre cube ; tous les participants sauf un recevaient un traitement antirétroviral (TARV), et la plupart (85,1 %) suivaient un régime comprenant de l'éfavirenz (EFV).
- Au total, 17,9 % des femmes ont interrompu l'essai prématurément, la raison la plus fréquente étant la perte de vue pendant le suivi (8,9 %), suivie du retrait du consentement (8,2 %).
- Sur les 879 participantes pour lesquelles des données d'observance sont disponibles, 85,8 % dans le groupe immédiat et 87,9 % dans le groupe différé ont terminé au moins 90 % du traitement selon l'autoévaluation, et 88,1 % dans le groupe immédiat et 91,0 % dans le groupe différé ont terminé au moins 90 % du traitement selon le nombre de pilules.
- Il y a eu 926 accouchements et 909 bébés sont nés vivants.

Principal résultat

- Dans la population en intention de traiter, un événement de résultat principal s'est produit chez 15,1 % des femmes dans le groupe immédiat et 15,2 % dans le groupe différé (taux d'incidence, 15,03 et 14,93 événements pour 100 années-personnes, respectivement ; différence de taux, 0,10 ; IC 95 %, −4,77 à 4,98), ce qui répondait au critère de non-infériorité du traitement immédiat au traitement différé.

Résultats secondaires maternels

- Aucune différence marquée n'a été constatée entre les groupes quant à l'incidence de tout événement indésirable de grade 3 ou supérieur, de neuropathie périphérique ou d'hépatotoxicité (taux d'incidence de 5,80 pour 100 personnes-années dans le groupe immédiat et de 6,69 pour 100 personnes-années dans le groupe différé ; différence de taux, −0,89 ; IC 95 %, −3,98 à 2,19).
- Six femmes sont décédées pendant la période post-partum, deux du groupe immédiat et quatre du groupe différé. La principale cause de décès chez quatre des femmes (une dans le groupe immédiat et trois dans le groupe différé) était une insuffisance hépatique ; deux des quatre avaient reçu de l'isoniazide et toutes suivaient un TARV à base d'EFV.
- La tuberculose s'est développée chez trois femmes de chaque groupe et tous les cas sont survenus pendant la période post-partum. Le taux d'incidence de la TB maternelle était de 0,60 et 0,59 pour 100 personnes-années dans le groupe immédiat et différé, respectivement (différence de taux, 0,01 ; IC à 95 %, −0,94 à 0,96).

Résultats secondaires pendant la grossesse et chez le nourrisson

- Un pourcentage plus élevé de femmes dans le groupe immédiat que dans le groupe différé ont connu une issue composite défavorable de la grossesse (23,6 % contre 17,0 % ; différence, 6,7 % ; IC à 95 %, 0,8 à 11,9 ; p = 0,01).
- On a constaté une fréquence plus élevée de chacune des issues de grossesse défavorables dans le groupe immédiat que dans le groupe différé, mais aucune des différences entre les groupes n'était significative.
- Aucune différence significative n'a été observée entre le groupe immédiat et le groupe différé en matière de l'issue défavorable composite de la grossesse (6,3 % contre 4,6 % ; différence, 1,7 % ; IC à 95 %, −1,3 à 4,8).
- Aucune différence n'a été constatée dans les événements indésirables de 3e ou 4e grade, l'infection au VIH, la tuberculose ou le décès évalué jusqu'à la 48e semaine après la naissance chez les nourrissons de chaque groupe.

Analyse critique

Cet essai randomisé multicentrique, en double-aveugle, contrôlé par placebo a révélé que le TPI initié au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse chez les femmes vivant avec le VIH n'était pas inférieur à celui initié trois mois après l'accouchement par rapport aux effets indésirables maternels. Toutefois, une incidence plus élevée d'issues de grossesse défavorables a été observée dans le groupe immédiat que dans le groupe différé, et il n'y avait aucune différence dans l'incidence de la tuberculose maternelle entre les deux groupes.

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

- Bien que l'incidence des issues de grossesse défavorables individuelles n'ait pas été significativement différente entre les groupes, l'étude n'était pas conçue pour détecter une différence dans ces issues individuelles.
- Les participants avaient un taux relativement élevé de cellules CD4, et seulement 30,0 % avaient une infection tuberculeuse latente documentée au moment de l'inscription, susceptible d'avoir contribué aux faibles taux d'incidence de la tuberculose observés dans les deux groupes.
- L'essai a exclu les femmes récemment exposées à la tuberculose, une population qui aurait pu bénéficier davantage de IPT.
- Les femmes étaient également exclues si elles étaient dans leur premier trimestre. Par conséquent, l'effet de l'isoniazide sur l'organogenèse n'a pas été évalué.
- L'essai comprenait une surveillance mensuelle des enzymes hépatiques, ce qui n'est pas la norme de soins dans la plupart des contextes, et pourrait réduire la généralisabilité des résultats d'innocuité.
- La majorité des femmes étaient sous EFV, également connu pour son hépatotoxicité, ce qui rend difficile l'isolement des effets de l'isoniazide sur les résultats de l'innocuité hépatique.

Implications

Cet essai de non-infériorité randomisé multicentrique en double-aveugle, et contrôlé par placebo a révélé que l'initiation du TPI pendant la grossesse chez les femmes vivant avec le VIH dans des régions à forte prévalence de tuberculose était aussi sûre que le report du TPI à trois mois après l'accouchement en ce qui concerne les effets indésirables liés au traitement maternel. Cependant, des preuves d'un taux accru d'issues de grossesse défavorables chez les femmes ayant commencé un TPI pendant la grossesse ont été trouvées, et aucun avantage supplémentaire en ce qui concerne le risque de tuberculose n'a été observé. Actuellement, l'Organisation mondiale de la santé recommande le TPI pendant la grossesse[1], mais ces résultats suggèrent que les risques pourraient l'emporter sur les avantages chez les femmes enceintes vivant avec le VIH, et des recherches plus approfondies s'imposent pour déterminer le moment optimal pour le début du traitement préventif de la tuberculose dans cette population.

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.

Référence

1) Organisation mondiale de la santé. Infection tuberculeuse latente : directives actualisées et consolidées pour la gestion programmatique. Genève : Organisation mondiale de la santé ; 2018. https://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/