

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

Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, et al. **Dolutegravir plus two different prodrugs of tenofovir to treat HIV**. *N Engl J Med* 2019;381:803-815.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1902824>

Résumé de l'étude

L'essai ADVANCE était un essai de non-infériorité mené en ouvert et comparant l'efficacité et l'innocuité de trois traitements antirétroviraux (TARV) de première intention sur des personnes infectées par le VIH débutant un TARV.

Cadre d'étude

- Services de soins de santé au centre-ville de Johannesburg, Afrique du Sud.

Méthodes

- Les conditions de participation à l'étude étaient les suivantes : être âgé d'au moins 12 ans, peser au moins 40 kilos, avoir une charge virale (CV) supérieure ou égale à 500 copies/ml et un taux de clairance de la créatinine supérieur à 60 ml/minute pour les participants âgés d'au moins 19 ans ou supérieur à 80 ml/minute pour les participants âgés de moins de 19 ans.
- Ont été exclues de l'étude les personnes sous TARV pendant plus de 30 jours, celles qui avaient reçu un TARV au cours des 6 derniers mois, les femmes enceintes, ou les personnes actuellement traitées pour tuberculose (TB).
- Les médicaments impliqués dans l'essai étaient le fumarate de ténofovir alafenamide (TAF) 25 mg, en association avec de l'emtricitabine (FTC) 200 mg ; le fumarate de ténofovir disoproxil (TDF) 300 mg, en association avec de la FTC ; du dolutegravir (DTG) 50 mg ; et l'association TDF-FTC plus efavirenz (EFV) 600 mg.
- Les participants éligibles ont été répartis de manière aléatoire (1:1:1) entre les trois groupes pour recevoir l'association TAF-FTC-DTG sous la forme de deux

comprimés à prise quotidienne (groupe TAF) ; l'association TDF-FTC-DTG, sous la forme de deux comprimés à prise quotidienne (groupe TDF) ; ou l'association TDF-FTC-EFV, sous la forme d'un comprimé unique à prise quotidienne (groupe traitement standard).

- Le critère de jugement principal était le pourcentage de participants avec une CV supérieure à 50 copies/ml à la semaine 48.
- Les critères de jugement secondaires incluaient le profil des effets secondaires et l'innocuité, y compris les résultats des examens physiques, les analyses de laboratoire et les résultats des examens d'absorptiométrie à rayons X en double énergie (ADEX).
- Les données ont été recueillies sur la base d'un screening symptomatique, de la mesure des signes vitaux, de l'examen physique d'après les symptômes, des analyses de laboratoire et de multiples questionnaires, y compris un questionnaire sur le sommeil.
- Les visites programmées dans le cadre de l'essai ont eu lieu lors de la sélection, lors de l'inclusion, à la semaine 4, à la semaine 12, puis toutes les 12 semaines jusqu'à la semaine 96. Le présent document rend compte des résultats à la semaine 48.
- L'efficacité a été calculée en supposant une marge de non-infériorité à -10 points de pourcentage.

Population étudiée et suivi

- 1053 participants au total ont été randomisés entre les mois de février 2017 et mai 2018, soit 351 personnes affectées à chaque groupe.
- L'âge moyen des participants était de 32 ans (13 à 62 ans) ; 59 pour cent étaient des femmes, plus de 99 pour cent étaient de couleur noire et 62 pour cent avaient indiqué que l'Afrique du Sud était leur pays d'origine.
- Le taux moyen de CD4 au début de l'étude était de 337 cellules par millimètre cube et 78 pour cent des participants avaient une CV initiale inférieure à 100 000 copies/ml.
- À la semaine 48, le nombre de participants qui avaient arrêté le traitement ou pour qui il manquait des données était de 41 (12 pour cent) dans le groupe TAF, 39 (11 pour cent) dans le groupe TDF et 55 (16 pour cent) dans le groupe traitement standard.

Critère de jugement principal

- Dans le cadre de l'analyse en intention de traiter, le pourcentage de participants avec une CV inférieure à 50 copies/ml à 48 semaines était de 84 pour cent dans le groupe TAF, 85 pour cent dans le groupe TDF et 79 pour cent dans le groupe traitement standard. Les deux schémas thérapeutiques contenant du DTG se sont révélés non moins efficaces que le traitement standard.

- Dans le cadre de l'analyse par protocole, le pourcentage de participants avec une CV inférieure à 50 copies/ml était similaire d'un groupe à l'autre (96 pour cent dans le groupe TAF, 95 pour cent dans le groupe TDF et 96 pour cent dans le groupe traitement standard).
- Le délai jusqu'à la suppression virale était plus long dans le groupe traitement standard que dans les deux autres groupes, avec une CV inférieure à 1 000 copies/ml à 4 semaines pour 90 pour cent des participants du groupe traitement standard, 98 pour cent des participants du groupe TAF et 97 pour cent des participants du groupe TDF. Un niveau de suppression virale semblable a été observé entre les groupes à 24 semaines avec un taux inférieur à 50 copies par millilitre.

Critères de jugement secondaires

- Huit personnes ont arrêté le traitement pour des raisons de toxicité en lien avec l'EFV : cinq pour dysfonctionnement hépatique, deux pour éruption cutanée et une pour troubles neuropsychiatriques.
- La seule différence majeure entre les groupes lors d'événements cliniques et de laboratoire de grade 3 ou 4 résidait dans le pourcentage plus élevé de participants au sein du groupe traitement standard faisant état d'une perte de poids, d'étourdissements ou d'un niveau élevé de gamma-glutamyl transférase, par rapport aux deux autres groupes.
- À la semaine 48, la prise de poids absolue et le pourcentage de participants devenus obèses au cours du traitement étaient plus élevés dans le groupe TAF (6 kg, 14 pour cent de nouveaux cas d'obésité), suivi par le groupe TDF (3 kg, 7 pour cent de nouveaux cas d'obésité), et plus faibles dans le groupe traitement standard (1 kg, 6 pour cent de nouveaux cas d'obésité). La prise de poids était nettement supérieure chez les femmes pour chacun des trois groupes, sans que cette augmentation ne se stabilise de façon évidente à un moment quelconque.
- Les traitements à base de TDF ont entraîné une réduction accrue de la densité osseuse au niveau lombaire et de la hanche et une légère réduction du taux de clairance de la créatinine par rapport au groupe à base de TAF.
- La quantité et la qualité du sommeil a peu évolué au fil du temps, sans différence significative entre les différents groupes. Un nombre légèrement plus élevé de cas d'insomnie de grade 2-4 a été signalé dans le groupe TAF (n =6) par rapport aux autres groupes (n =2 dans le groupe TDF, n =1 dans le groupe traitement standard), mais sans qu'aucun de ces cas n'entraîne un arrêt du traitement.

Analyse critique

Il est ressorti de cet essai de non-infériorité mené en ouvert que le traitement à base de DTG combiné d'une part à l'association TAF-FTC et d'autre part à l'association TDF-FTC n'était pas moins efficace que le TARV standard à base d'EFV pour parvenir à la suppression virale à 48 semaines. Le nombre de cas d'abandon du traitement et le délai jusqu'à la suppression virale étaient plus élevés dans le groupe traitement standard que dans les deux autres groupes, mais une prise de poids nettement supérieure a été observée pour les schémas thérapeutiques à base de DTG, en particulier en association avec du TAF et chez les femmes.

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

- L'essai a été mené dans une seule ville, ce qui limite la possibilité de généraliser les résultats à d'autres contextes. Il incluait toutefois des participants en provenance d'autres pays de la région, et principalement du Zimbabwe.
- Les autres limitations de l'étude incluaient la conduite en ouvert ainsi que la posologie puisque le nombre de comprimés différait selon les groupes, ce qui peut avoir influé sur l'observance.
- Il est peu probable que la prise de poids observée soit simplement la résultante d'un retour à la santé dès lors que la suppression virale, la remontée des CD4 et les événements cliniques étaient similaires dans chacun des groupes.
- Les participants ayant reçu le traitement à base de TAF chez qui la tuberculose a progressé sont passés à un traitement à base de TDF. Les interactions entre le TAF et la rifampicine n'ont donc pas été évaluées dans cette étude.
- Seuls 14 des participants à l'étude étaient âgés de moins de 19 ans ; d'autres recherches sont dès lors nécessaires pour évaluer ces traitements auprès d'une population adolescente.

Implications

L'essai ADVANCE a établi que le traitement à base de DTG, en association avec de la FTC et soit du TDF, soit du TAF, n'était pas moins efficace qu'un traitement à base d'EFV et entraînait moins d'abandons ainsi qu'une suppression plus rapide de la charge virale. On a cependant noté que la prise de poids était nettement supérieure pour les traitements contenant du DTG, surtout en association avec du TAF. Si ces résultats appuient la transition actuelle vers des traitements de première intention à base de DTG et de TDF, ils suggèrent toutefois également aux praticiens de tenir compte du potentiel de prise de poids et des comorbidités associées. D'autres éléments probants sont nécessaires à propos de l'innocuité du TAF dans certaines sous-populations, comme les femmes enceintes et les personnes recevant un traitement contre la tuberculose, et les avantages de ce traitement du point de vue de la densité

osseuse et de la fonction rénale sont à évaluer par rapport aux risques de prise de poids.

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.