

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

Mayer KH, Molina J, Thompson MA, et al. **Emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV pre-exposure prophylaxis (DISCOVER): Primary results from a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial.** *Lancet.* 2020;396(10246):239-254.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31065-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31065-5)

Résumé de l'étude

L'étude DISCOVER est un essai de non-infériorité randomisé multicentrique en double aveugle visant à comparer l'efficacité et la sécurité de la prophylaxie pré-exposition (PrEP) par prise quotidienne de l'association emtricitabine et ténofovir alafenamide (F/TAF) à l'association emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil (F/TDF) dans la prévention du VIH chez les hommes cisgenres ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) et chez les femmes transgenres ayant des rapports sexuels avec des hommes.

Contexte de l'étude

- Quatre-vingt-quatorze centres de soins communautaires, de santé publique et associés à des hôpitaux, situés en Europe (Allemagne, Autriche, Danemark, Espagne, France, Irlande, Italie, Pays-Bas et Royaume-Uni) et en Amérique du Nord (Canada et États-Unis d'Amérique) enregistrant une prévalence et/ou une incidence du VIH élevée chez les hommes cisgenres ayant des rapports sexuels avec des hommes et les femmes transgenres ayant des rapports sexuels avec des hommes.

Méthodes

- Ont été recrutés dans l'étude des hommes cisgenres et des femmes transgenres adultes séronégatifs au VIH ayant des rapports sexuels avec des hommes considérés comme exposés à un risque élevé de contracter le VIH soit parce qu'ils avaient rapporté avoir eu des rapports sexuels anaux non protégés avec au moins deux partenaires au cours des 12 semaines précédentes soit parce qu'ils avaient présenté une syphilis, une gonorrhée rectale ou une infection rectale à Chlamydia au cours des 24 semaines précédentes.
- Les personnes présentant les problèmes de santé suivants ont été exclues : suspicion d'infection grave ou infection grave active connue ; hépatite A, B ou C aiguë ou infection

chronique par le virus de l'hépatite B ; antécédents d'ostéoporose ou de fractures dues à une fragilité osseuse ; ou insuffisance rénale définie par un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) d'après la formule de Cockcroft-Gault <60 mL/minute.

- Les participants ont été randomisés (selon un rapport 1:1) pour recevoir une fois par jour des comprimés comprenant soit 200 mg d'emtricitabine et 25 mg de ténofovir alafenamide (groupe F/TAF) soit 200 mg d'emtricitabine et 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil (groupe F/TDF). Les participants des deux groupes ont également reçu des comprimés de placebo en apparence identiques à l'autre médicament étudié ; ainsi, tous les participants ont pris deux comprimés par jour.
- Après l'inclusion, les consultations prévues au cours de l'étude ont eu lieu à 4 semaines, 12 semaines, puis toutes les 12 semaines. À chaque consultation, les participants ont été soumis à un examen clinique, à une évaluation des événements indésirables, à un test de dépistage du VIH au moyen d'un test rapide de détection des anticorps de troisième génération ou d'un test combiné antigène-anticorps de quatrième génération, et à une analyse de laboratoire visant à détecter d'éventuelles infections sexuellement transmissibles (IST).
- Les sites ont apporté des conseils sur la réduction des risques et sur l'observance du traitement, fourni des préservatifs et du lubrifiant conformément aux protocoles de soins standard en vigueur au niveau local. Des traitements des IST et une prophylaxie post-exposition au VIH ont été dispensés conformément aux recommandations locales.
- L'observance a été évaluée lors des consultations de suivi en demandant aux participants de répondre à un questionnaire informatique auto-administré pour l'auto-évaluation et en procédant au comptage des comprimés. Dans un sous-groupe randomisé réunissant 10 % des participants, l'observance a été évaluée de façon plus approfondie en quantifiant les concentrations de ténofovir diphosphate dans des gouttes de sang séché (GSS).
- Lors de l'inclusion dans l'étude puis toutes les 48 semaines, une absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA) de la hanche et du rachis lombaire a été pratiquée chez un sous-groupe de 383 participants.
- Le critère d'efficacité principal était le nombre de nouveaux cas d'infection par le VIH, évalué lorsque tous les participants avaient été suivis pendant au moins 48 semaines et qu'au moins 50 % d'entre eux avaient été suivis pendant 96 semaines.
- Les critères de jugement secondaires préétablis incluaient toute modification des marqueurs biologiques rénaux et de la densité minérale osseuse à 48 semaines, les événements indésirables apparus en cours de traitement ; les variations de poids ; l'adhésion à l'auto-évaluation, au comptage des comprimés et à l'analyse par prélèvement de goutte de sang séché.
- Le critère de jugement principal a été évalué chez tous les participants ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude et ayant eu au moins un test de dépistage du VIH de suivi. La population sur laquelle se fonde l'analyse de sécurité incluait tous les participants ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude.

Population étudiée et suivi

- Entre septembre 2016 et juin 2017, 5 857 personnes ont été soumises à la procédure de recrutement dans l'étude et 5 399 d'entre elles ont été réparties de façon randomisée dans le groupe F/TAF (n = 2 700) ou dans le groupe F/TDF (n = 2 699).

- L'échantillon d'analyse pour le critère de jugement principal comprenait 5 335 participants (2 670 dans le groupe F/TAF et 2 665 dans le groupe F/TDF). La population sur laquelle se fondait l'analyse de sécurité comptait 5 387 participants (2 694 dans le groupe F/TAF et 2 693 dans le groupe F/TDF).
- L'âge médian des participants était de 34 ans (écart interquartile : 28-43). La majorité des participants étaient blancs (84 %) ; 24 % étaient identifiés comme hispaniques ou d'origine ethnique latino et 9 % étaient identifiés comme noirs.
- La plupart des participants (91 %) se sont auto-identifiés comme étant gays, 1 % étaient des femmes transgenres et 23 % ont rapporté avoir déjà pris du TDF en PrEP.

Critère de jugement principal

- Au terme de 8 756 personnes-années de suivi, 22 participants ont été diagnostiqués séropositifs au VIH, sept dans le groupe F/TAF (0,16 infections pour 100 personnes-années, IC à 95 % : 0,06–0,33) et 15 dans le groupe F/TDF (0,34 infections pour 100 personnes-années, IC à 95 % : 0,19–0,56).
- Parmi les personnes diagnostiquées séropositives au VIH, on soupçonne que la contamination pourrait être intervenue avant l'inclusion dans l'étude chez un participant du groupe F/TAF et quatre participants du groupe F/TDF.
- L'association F/TAF n'a pas été inférieure à l'association F/TDF en prévention du VIH, car la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % du rapport des taux d'incidence (RTI) était inférieure à celle de la marge de non-infériorité préspecifiée fixée à 1,62 (ITR : 0,47 ; IC95 % : 0,19–1,15).

Critères de jugement secondaires

- L'association F/TAF s'est révélée supérieure à l'association F/TDF après 48 semaines pour tous les critères de sécurité prédéfinis liés aux marqueurs biologiques rénaux et à la densité minérale osseuse.
 - Dans le sous-groupe DXA, une différence significative concernant les modifications observées par rapport aux clichés initiaux a été observée entre les deux groupes quant à la densité minérale des os de la hanche ($p < 0,0001$) et la densité minérale osseuse du rachis ($p < 0,0001$), une diminution de la densité osseuse ayant été constatée dans le groupe F/TDF tandis qu'une densité osseuse stable ou meilleure a été relevée dans le groupe F/TAF.
 - Chez les participants du groupe F/TAF, une diminution médiane de la créatinine (Cr) sérique de 0,88 $\mu\text{mol/L}$ et une augmentation médiane du DFGe de 1,8 mL/min ont été observées par rapport aux taux initiaux, tandis que chez les participants du groupe F/TDF, on a relevé une augmentation de la créatinine médiane de 0,88 $\mu\text{mol/L}$ et une diminution du DFGe de 2,3 mL/min ($p < 0,0001$ pour les deux mesures).
- Un nombre similaire d'événements indésirables a été signalé chez les participants des deux groupes. Des symptômes gastro-intestinaux ont le plus souvent été associés aux médicaments étudiés, tels que la diarrhée (5 % des participants dans le groupe F/TAF et 6 % dans le groupe F/TDF) et des nausées (4 % dans le groupe F/TAF et 5 % dans le groupe F/TDF) au cours des quatre premières semaines de traitement.

- L'incidence des événements indésirables ayant conduit à un arrêt prématuré du médicament étudié était faible et similaire dans les deux groupes (1 % dans le groupe F/TAF et 2 % dans le groupe F/TDF).
- Des événements indésirables rénaux sont survenus chez 10 % des participants dans les deux groupes (F/TAF et F/TDF), respectivement. Ces événements ont été considérés comme liés aux médicaments étudiés chez 0,5 % des participants du groupe F/TAF et 1 % des participants du groupe F/TDF.
- Une baisse de poids moyenne de -0,1 kg a été observée chez les participants du groupe F/TDF tandis qu'une hausse de poids moyenne de 1,1 kg a été relevée chez les participants du groupe F/TAF à 48 semaines ($p < 0,0001$).
- Aucune différence n'a été constatée concernant l'observance du traitement par les deux groupes, d'après l'auto-évaluation, le comptage des comprimés et les analyses de GSS.
 - 96 à 98 % des participants ont déclaré respecter la prise du médicament étudié dans plus de 80 % du temps sur l'ensemble des consultations organisées pendant l'étude.
 - L'observance médiane constatée par comptage des comprimés était de 98 % (écart interquartile : 93,4-99,8) dans le groupe F/TAF et de 98 % (93,5-99,9) dans le groupe F/TDF.
 - L'analyse des GSS chez un sous-groupe de participants a montré que 84 % à 96 % d'entre eux présentaient des concentrations sanguines de ténofovir diphosphate concordantes avec la prise de quatre comprimés ou plus par semaine.

Analyse critique

L'essai de non-infériorité randomisé multicentrique en double aveugle DISCOVER portant sur la PrEP a mis en évidence que l'efficacité de la prise quotidienne de F/TAF n'est pas inférieure à celle de la prise quotidienne de F/TDF en prévention du VIH chez les hommes cisgenres ayant des rapports sexuels avec des hommes et les femmes transgenres ayant des rapports sexuels avec des hommes à risque dans les contextes à haut revenu. En outre, l'association F/TAF a eu des effets plus favorables sur la densité minérale osseuse et sur les marqueurs biologiques de la sécurité rénale comparativement à l'association F/TDF ; toutefois, la sécurité et la tolérance étaient bonnes pour les deux schémas thérapeutiques.

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

- À l'exception des cinq participants pour qui l'on suspecte une contamination par le VIH intervenue avant l'inclusion dans l'étude, la majorité (88 %) des 17 autres participants diagnostiqués séropositifs au VIH lors du suivi présentaient des concentrations de ténofovir diphosphate faibles (moyenne < 2 doses par semaine) ou indétectables lors de l'analyse des GSS le jour du diagnostic de l'infection à VIH. Cela suggère que l'observance reste un critère essentiel pour que les médicaments utilisés en PrEP soient efficaces pour prévenir l'infection par le VIH.
- Le taux de nouvelles infections par le VIH dans la population étudiée était inférieur au taux escompté, malgré des éléments mettant en évidence la présence de comportements sexuels à risques, puisque ≥ 10 % des événements indésirables étaient des IST bactériennes et que les taux d'IST étaient similaires dans les deux groupes.

- Le nombre de femmes transgenres incluses dans l'étude était très faible ; il n'a par conséquent pas été possible d'évaluer les différences potentielles concernant les issues entre les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes et les femmes transgenres.
- L'étude n'a pas été conçue pour évaluer l'efficacité de l'association F/TAF en PrEP chez les personnes qui s'adonnent principalement à des rapports sexuels vaginaux ; ces résultats ne peuvent donc pas être généralisés aux populations de femmes ayant des rapports avec pénétration vaginale.
- Bien que la prophylaxie par F/TAF ait été associée à des données plus favorables que celle par F/TDF concernant les marqueurs biologiques de la sécurité rénale et la densité minérale osseuse, aucune différence n'a été observée concernant les événements indésirables cliniquement significatifs entre les groupes. Il est toutefois possible qu'une réduction cliniquement significative de la fonction rénale ou de la densité minérale osseuse puisse se développer en cas d'exposition à la PrEP plus longue que la durée évaluée dans cette étude.

Implications

L'essai DISCOVER était une étude randomisée multicentrique en double aveugle qui a mis en évidence la non-infériorité de l'efficacité de la prise quotidienne de F/TAF par voie orale par rapport à celle de F/TDF en PrEP en prévention de l'infection par le VIH chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes et chez les femmes transgenres ayant des rapports sexuels avec des hommes. À la suite de cette étude, l'association F/TAF est devenue le second schéma de PrEP approuvé par la Food and Drug Administration aux États-Unis en 2019.¹ Toutefois, cette approbation reste limitée aux populations ayant fait l'objet de l'étude et n'inclut par conséquent pas les femmes ayant des rapports sexuels vaginaux avec pénétration. Si des essais de l'association F/TAF portant sur d'autres populations sont prévus, son utilisation restera probablement limitée aux contextes à haut revenu jusqu'à ce qu'elle soit autorisée pour une indication plus large et qu'une version générique soit disponible à grande échelle. L'autorisation de mise sur le marché d'un schéma thérapeutique qui requiert un suivi de la fonction rénale moins fréquent peut permettre de fournir la PrEP dans un plus large éventail de cadres non cliniques, ce qui pourrait la rendre plus accessible pour ceux qui en ont besoin.

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 : cam2208@columbia.edu.

Références

- 1) U.S. Food and Drug Administration, FDA News Release, "FDA approves second drug to prevent HIV infection as part of ongoing efforts to end the HIV epidemic", October 3rd, 2019. Disponible à l'adresse suivante : <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-second-drug-prevent-hiv-infection-part-ongoing-efforts-end-hiv-epidemic>