

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

Meintjes G, Stek C, Blumenthal L, et al for the PredART Trial Team. **Prednisone for the Prevention of Paradoxical Tuberculosis-Associated IRIS.** *N Engl J Med.* 2018; 379:1915–1925. DOI:10.1056/NEJMoa1800762

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1800762>

## Résumé de l'étude

Cet essai randomisé en double aveugle contrôlé contre placebo visait à évaluer si une prophylaxie par prednisone lors de la mise en route du TARV peut réduire sans danger l'incidence d'un IRIS associé à la tuberculose dans sa forme paradoxale chez des participants atteints d'un stade avancé de VIH et recevant un traitement antituberculeux en Afrique du Sud.

## Contexte de l'étude

- Un centre de soins primaires ambulatoire public situé à Khayelitsha, Le Cap, Afrique du Sud.

## Méthodes

- Les patients étaient éligibles pour l'inclusion s'ils avaient au moins 18 ans, étaient séropositifs au VIH et avaient un taux de CD4  $\leq 100$  cellules/microlitre, étaient mis sous TARV pour la première fois, étaient atteints de tuberculose confirmée par analyse microbiologique ou avaient reçu un diagnostic clinique de tuberculose et présentaient une réponse symptomatique au traitement antituberculeux, et s'ils étaient sous traitement antituberculeux depuis moins de 30 jours.
- Ils ont été exclus en cas de grossesse, de sarcome de Kaposi, de tuberculose avec atteinte neurologique ou péricardique, de tuberculose résistante à la rifampicine, d'infection par l'hépatite B, de schéma thérapeutique antituberculeux non standard, de mauvaise réponse clinique au traitement antituberculeux avant la mise en route du TARV, de diabète non contrôlé, de taux d'alanine aminotransférase  $> 200$  UI/litre, de taux absolu de neutrophiles  $< 500/\text{mm}^3$ , ou de prise de glucocorticoïdes à usage systémique dans les sept jours précédents.
- Les participants ont été randomisés (selon un rapport 1:1) pour recevoir soit 40 mg de prednisone par jour par voie orale pendant 14 jours, puis 20 mg par jour pendant 14 jours, la prophylaxie commençant dans les 48 heures suivant la mise en route du TARV, soit un placebo.
- Le critère de jugement principal était la survenue d'un IRIS associé à la tuberculose dans sa forme paradoxale dans les 12 semaines suivant la mise en route du TARV, correspondant à la définition de cas de l'International Network for the Study of HIV-associated IRIS (INSHI,

réseau international d'étude de l'IRIS associé au VIH), confirmé par un comité d'experts cliniciens.

- Les critères de jugement secondaires liés à l'efficacité incluaient le délai d'apparition de l'IRIS associé à la tuberculose, le traitement en ouvert par glucocorticoïdes de l'IRIS associé à la tuberculose, le décès toutes causes confondues, et l'hospitalisation toutes causes confondues.
- Les critères de jugement secondaires liés à la sécurité d'utilisation étaient les infections sévères, les événements indésirables, les réactions indésirables aux médicaments survenant dans les 12 semaines suivant la mise en route du TAR et les cancers liés au VIH après un an de suivi.
- Le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires liés à l'efficacité ont été évalués selon une analyse en intention de traiter. Les analyses liées à la sécurité d'emploi étaient basées sur une approche per-protocole.

#### Population étudiée et suivi

- Entre août 2013 et février 2016, 321 participants ont été sélectionnés, dont 240 ont été jugés éligibles et ont été randomisés pour recevoir de la prednisone (n = 120) ou un placebo (n = 120).
- Les motifs d'exclusion les plus fréquents ont été l'infection par hépatite B (n = 23) et un TARV précédent (n = 16).
- Quatorze participants du groupe prednisone et 13 participants du groupe placebo ne se sont pas présentés à la consultation de suivi à 12 semaines.
- Des informations sur les cancers liés au VIH après un an ont été obtenues pour 220 participants.
- L'âge médian des participants était de 36 ans (écart interquartile : 30–42), 60 % étaient des hommes, et 73 % étaient atteints de tuberculose confirmée par analyse microbiologique.
- Le taux médian de CD4 était de 49 cellules/microlitre (écart interquartile : 24–86) et la charge virale médiane était de 5,5 log<sub>10</sub> copies/millilitre (écart interquartile : 5,2–5,9).
- Les participants étaient sous traitement antituberculeux depuis une durée médiane de 17 jours avant la mise en route du TARV et 97 % d'entre eux étaient traités par ténofovir, emtricitabine (ou lamivudine) et éfavirenz.

#### Critère de jugement principal

- Un IRIS associé à la tuberculose dans sa forme paradoxale a été diagnostiqué chez 32,5 % (39/120) des participants du groupe traité par prednisone comparativement à 46,7 % (56/120) des participants du groupe placebo (risque relatif [RR] : 0,70 ; intervalle de confiance [IC] à 95% : 0,51–0,96).

#### Critères de jugement secondaires

- L'incidence cumulée de l'IRIS associé à la tuberculose sur 84 jours était inférieure dans le groupe prednisone que dans le groupe placebo (hazard ratio : 0,61 ; IC95 % : 0,41–0,92).
- Le nombre de participants ayant reçu un traitement en ouvert par glucocorticoïdes pour un IRIS associé à la tuberculose était plus faible dans le groupe prednisone (13,3 % contre 28,3 % ; RR : 0,47 ; IC95 % : 0,27–0,81).
- Après 12 semaines, cinq décès ont été dénombrés dans le groupe prednisone et quatre ont été comptabilisés dans le groupe placebo (p = 1,00).

- Le nombre de participants ayant été hospitalisés, toutes causes confondues, était plus faible dans le groupe prednisone que dans le groupe placebo, mais la différence n'était pas significative (14,2 % contre 22,5 % ; RR : 0,63 ; IC95% : 0,36–1,09).
- Au total, 33 infections sévères ont été diagnostiquées chez 29 participants. Elles ont concerné 9,2 % des patients du groupe prednisone et 15,1 % des patients du groupe placebo (RR : 0,61 ; IC95 % : 0,30–1,24).
- Aucune différence significative n'a été relevée entre les groupes en ce qui concerne les réactions indésirables aux médicaments (RR : 1,05 ; IC95 % : 0,61–1,80) ou les événements indésirables prédéfinis liés au traitement par glucocorticoïdes, 18 événements ayant été relevés dans le groupe prednisone contre 23 dans le groupe placebo.
- Un seul cas de sarcome de Kaposi a été diagnostiqué après un an, chez un participant du groupe placebo.

### Analyse critique

Cet essai randomisé en double aveugle contrôlé contre placebo a mis en évidence qu'une prophylaxie par prednisone à faible dose de quatre semaines commencée au début du TARV chez l'adulte atteint d'un stade avancé de VIH sous traitement antituberculeux a réduit l'incidence de l'IRIS associé à la tuberculose dans sa forme paradoxale de 30 %. Aucun risque excessif d'infections sévères, de cancers ou d'événements indésirables n'a été observé, ce qui suggère que cette intervention est sans danger dans cette population.

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

- Aucune différence n'a été relevée entre les groupes en ce qui concerne la mortalité ou les hospitalisations ; toutefois, l'étude n'avait pas la puissance suffisante pour détecter des différences concernant ces critères.
- Un quart des cas de tuberculose avaient fait l'objet d'un diagnostic clinique. Aussi, d'autres infections opportunistes sous-jacentes auraient-elles pu contribuer aux symptômes initiaux et à l'évolution clinique des participants.
- Malgré un stade avancé du VIH, les participants à l'étude étaient des patients ambulatoires dont l'état fonctionnel était bon (score médian de 90 à l'indice de performance de Karnofsky, écart interquartile : 80–90). Cela pourrait limiter la possibilité de généraliser ces résultats aux populations de patients hospitalisés ou ambulatoires dont le niveau d'incapacité est plus important.
- Cet essai comprenait plusieurs critères d'exclusion cliniques, nécessitant de multiples analyses de laboratoire avant la mise en route du traitement par prednisone. Cela a probablement contribué aux résultats de sécurité observés et pourrait aussi limiter la possibilité de généraliser ces résultats aux milieux où ces analyses ne sont pas facilement disponibles avant la mise en route du TAR.
- Dans cette étude, les participants ont commencé leur TARV dans les 30 jours suivant le début du traitement antituberculeux ; on ignore par conséquent si des bénéfices similaires seraient observés avec la prednisone si le TARV était mis en place après 30 jours de traitement antituberculeux.

## Implications

Cet essai randomisé en double aveugle contrôlé contre placebo mené en Afrique du Sud a mis en évidence qu'une prophylaxie par prednisone à faible dose de quatre semaines commencée au début du TARV chez l'adulte atteint d'un stade avancé de VIH sous traitement antituberculeux réduit l'incidence de l'IRIS associé à la tuberculose dans sa forme paradoxale de 30 %. Les prestataires de soins prenant en charge des personnes atteintes de tuberculose et d'un stade avancé de VIH doivent souvent contrebalancer les bénéfices d'une mise en route précoce du TARV et le risque d'IRIS. Le schéma prophylactique relativement simple utilisé dans cette étude pourrait participer à atténuer les inquiétudes et réduire de manière significative la morbidité liée à l'IRIS dans cette population à haut risque.

*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](mailto:cam2208@columbia.edu).*