

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 de discuter des implications de la recherche sur le travail clinique.

Article

Molloy SF, Kanyama C, Heyderman RS, et al. pour l'équipe de l'étude clinique ACTA.

Combinaisons antifongiques pour le traitement de la cryptococcose méningée en Afrique. *N Engl J Med.* 2018; 378(11):1004-1017.

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1710922>

Résumé de l'étude

L'essai clinique ACTA (Advancing Cryptococcal Meningitis Treatment for Africa) était un essai ouvert, multicentrique, randomisé et de non-infériorité qui comparait l'efficacité d'un traitement par voie orale de deux semaines (fluconazole plus flucytosine) ou d'une semaine avec amphotéricine B, avec le traitement standard de deux semaines avec amphotéricine B, pour le traitement inductif de la cryptococcose méningée chez les adultes séropositifs. La flucytosine et le fluconazole ont également été évalués comme médicaments « partenaires » en association avec l'amphotéricine B.

Cadre de l'étude

- Neuf hôpitaux dans quatre pays africains (Malawi, Zambie, Tanzanie et Cameroun).

Méthodes

- Les adultes séropositifs (≥ 18 ans) ayant eu un premier épisode de cryptococcose méningée définie par une encre de Chine positive ou un antigène à cryptocoque positif ou les deux dans le liquide céphalorachidien (LCR) ont été inclus dans l'essai.
- Les participants ont été exclus s'ils avaient reçu plus d'une dose d'amphotéricine B, ou bien plus d'une dose de traitement (1 200 milligrammes) ou bien plus de sept doses faibles (200 milligrammes) de fluconazole au cours des deux semaines précédant le dépistage. Étaient aussi exclus les femmes enceintes ou allaitantes et les adultes qui prenaient des médicaments concomitants contre-indiqués ou avaient déjà eu des réactions indésirables aux médicaments de l'essai.
- Les critères d'exclusion tardive après randomisation étaient une alanine aminotransférase (ALT) > 5 fois la limite supérieure de la normale, une numération leucocytaire polymorphonucléaire < 500 par millimètre cube, une numération plaquettaire $< 50\ 000$ par millimètre cube ou un taux de créatinine > 220 micromoles par litre le lendemain de la randomisation malgré la réhydratation intraveineuse.
- Les participants ont été répartis au hasard dans l'une des trois stratégies de traitement : 1) un traitement par voie orale de fluconazole (1 200 milligrammes par jour) plus flucytosine (100 milligrammes par kilogramme par jour) pendant deux semaines ; 2) un traitement d'amphotéricine B d'une semaine (1 milligramme par kilogramme par jour par voie intraveineuse) plus soit fluconazole (1 200 milligrammes par jour), soit flucytosine (100

milligrammes par kilogramme par jour) pendant sept jours, suivi de fluconazole (1 200 milligrammes par jour) du 8^e au 14^e jour ; ou 3) un traitement d'amphotéricine B de deux semaines (1 milligramme par kilogramme par jour par voie intraveineuse) plus soit du fluconazole (1 200 milligrammes par jour), soit de la flucytosine (100 milligrammes par kilogramme par jour) pendant 14 jours.

- Les participants affectés à une stratégie de traitement à l'amphotéricine B ont été randomisés pour recevoir l'un des deux médicaments « partenaires », ce qui a donné un ratio de 2:1:1:1 des participants affectés pour recevoir l'une des cinq combinaisons.
- Les participants sous amphotéricine B ont reçu un litre de solution saline normale par voie intraveineuse tous les jours, en plus des besoins habituels en liquides, ainsi qu'une supplémentation préventive en potassium et en magnésium. Des analyses sanguines en laboratoire ont été effectuées régulièrement au cours des deux premières semaines de traitement. Les participants souffrant de pression du liquide céphalorachidien (LCR) ont subi des ponctions lombaires thérapeutiques quotidiennes jusqu'à ce que la pression soit contrôlée.
- Des ponctions lombaires ont également été effectuées au départ et les 7^e et 14^e jours pour les cultures quantitatives de champignons.
- Après deux semaines, tous les groupes ont reçu 800 milligrammes de fluconazole par jour jusqu'à ce que le traitement antirétroviral soit amorcé à quatre semaines, puis 400 milligrammes par jour jusqu'à 10 semaines, et 200 milligrammes par jour par la suite.
- Le principal critère d'évaluation pour comparer les trois stratégies de traitement était la mortalité toutes causes confondues à deux semaines. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la mortalité toutes causes confondues à quatre semaines et à 10 semaines, le taux de diminution de la numération fongique \log_{10} du LCR sur 14 jours, ainsi que les effets indésirables de grade 3 et 4.
- Le critère d'évaluation principal de la comparaison entre les médicaments « partenaires » pour les traitements avec amphotéricine B était la mortalité toutes causes confondues à 10 semaines. Les critères d'évaluation secondaires étaient la mortalité toutes causes confondues à deux semaines et à quatre semaines, le taux d'élimination de l'infection et les événements indésirables.
- Les analyses ont été effectuées avec intention de traiter et la marge de non-infériorité a été préétablie à 10 points de pourcentage.

Population de l'étude et suivi

- De janvier 2013 à novembre 2016, un total de 721 participants ont été randomisés, dont 678 ont été inclus dans l'analyse avec intention de traiter : 225 dans le groupe de traitement par voie orale, 224 dans le groupe amphotéricine B (111 avec fluconazole et 113 avec flucytosine) et 229 dans le groupe amphotéricine B à 2 semaines (114 avec fluconazole et 115 avec flucytosine).
- La majorité des participants étaient des hommes (de 52,9 % à 61,2 % dans tous les groupes de traitement). L'âge médian variait de 36,0 à 38,5 ans, et le nombre médian de cellules CD4 variait de 25 à 26,5 cellules par millimètre cube, sans différence selon le groupe de traitement.
- Dans l'ensemble, 59 % des participants prenaient ou avaient déjà pris un traitement antirétroviral.

Principaux résultats

- La mortalité toutes causes confondues à deux semaines était semblable dans les groupes traités par voie orale, par amphotéricine B pendant une semaine et par amphotéricine B pendant deux semaines (18,2 %, 21,9 % et 21,4 %, respectivement), et les régimes expérimentaux répondaient au critère de non-infériorité pré-spécifié.
- En tant que médicament « partenaire » associé à l'amphotéricine B, la flucytosine était supérieure au fluconazole, avec des taux de mortalité toutes causes confondues à 10 semaines de 31,1 % et 45,0 %, respectivement (rapport de risque [HR] de 0,62, IC à 95 % 0,45 à 0,84).

Résultats secondaires

- Dans les groupes traités par voie orale, par amphotéricine B pendant une semaine et par amphotéricine B pendant deux semaines, le taux de mortalité à 10 semaines était de 35,1 %, 36,2 % et 39,7 %, respectivement.
- Le groupe traité par amphotéricine B et flucytosine pendant une semaine affichait le taux de mortalité le plus faible à 10 semaines (24,2 %, IC à 95 %, 16,2-32,1), ce qui était significativement inférieur à toutes les autres combinaisons de traitement.
- Le taux d'élimination de l'infection dans le LCR était similaire dans les groupes amphotéricine B à une semaine et à deux semaines et plus rapide dans les groupes amphotéricine B que dans le groupe traité par voie orale. La flucytosine comme médicament « partenaire » à l'amphotéricine B a été associée à une élimination plus rapide que le fluconazole ($p < 0,001$).
- Des effets indésirables de grade 3 ou 4 sont survenus chez 57,3 % des participants suivant un traitement par voie orale, 57,1 % dans le groupe amphotéricine B (une semaine) et 67,5 % dans le groupe amphotéricine B (deux semaines).
- Les effets indésirables définis en laboratoire étaient moins fréquents dans le groupe traité par voie orale que dans les groupes traités par amphotéricine B pendant une semaine ou deux semaines.
 - Une anémie de grade 4 (hémoglobine $< 6,5$ grammes par décilitre) s'est développée chez 0,9 % des participants sous traitement par voie orale, 4,9 % dans le groupe amphotéricine B (une semaine) et 8,8 % dans le groupe amphotéricine B (deux semaines).
 - Une augmentation de grade 3 ou 4 du taux de créatinine sérique (défini comme > 218 micromoles par litre) s'est produite chez 4,9 % des participants sous traitement par voie orale, 6,2 % dans le groupe amphotéricine B (une semaine) et 8,8 % dans le groupe amphotéricine B (deux semaines).
- Une neutropénie de grade 4 (nombre de leucocytes polymorphonucléaires < 500 par millimètre cube) a été enregistrée chez 3,2 % des participants qui ont reçu deux semaines de flucytosine, chez 0,9 % de ceux qui ont pris une semaine de flucytosine et chez 1,3 % de ceux qui ont suivi un traitement sans flucytosine.

Analyse critique

Cette étude a démontré qu'un traitement par voie orale avec une dose plus élevée de fluconazole plus flucytosine et un traitement d'une semaine à base d'amphotéricine B n'étaient pas inférieurs à un traitement de deux semaines à base d'amphotéricine B pour le traitement inductif de la cryptococcose méningée liée au VIH dans des milieux à ressources limitées. Il a également constaté que la flucytosine était supérieure au fluconazole en tant que médicament

« partenaire » de l'amphotéricine B, et qu'une semaine d'amphotéricine B avec la flucytosine était associée à la plus faible mortalité à 10 semaines.

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

- Il s'agissait d'une étude ouverte, de sorte que les participants et les prestataires n'étaient pas aveugles en matière de répartition des groupes. Toutefois, bon nombre de ces mesures, y compris les principales mesures des résultats de mortalité, étaient de nature objective.
- Les participants ont reçu une prise en charge préventive et un contrôle des effets toxiques liés à l'amphotéricine B, mais malgré ces mesures, les participants recevant des traitements à base d'amphotéricine B ont subi plus d'effets secondaires définis en laboratoire que ceux recevant le traitement par voie orale. Ceci donne à penser que l'avantage relatif du traitement par voie orale pour la mortalité pourrait être plus important dans les milieux où l'amphotéricine B ne peut être administrée en toute sécurité et surveillée de près.
- La mortalité à deux semaines a été choisie comme critère d'évaluation principal parce que le décès au cours de cette période était plus susceptible d'être lié à une cryptococcose méningée. Toutefois, la mortalité a continué d'augmenter après les deux premières semaines. Il est difficile de dire quelle proportion de la mortalité après la deuxième semaine était imputable aux complications de la cryptococcose méningée ou à d'autres comorbidités dues à une maladie avancée du VIH.
- Les participants à cette étude ont reçu des soins de haut niveau, y compris une surveillance fréquente en laboratoire, l'utilisation de sondes nasogastriques pour administrer des médicaments par voie orale aux personnes incapables d'avaler, des ponctions lombaires thérapeutiques pour une pression élevée du LCR et des transfusions sanguines au besoin. Tous ces éléments peuvent limiter la généralisation de ces résultats à des milieux à faibles ressources dans lesquels la mortalité globale sera probablement plus élevée.
- Malgré un traitement et un niveau élevé de soins, plus d'un tiers des participants des trois groupes étaient décédés à la 10^e semaine, ce qui souligne le taux de mortalité très élevé associé à la cryptococcose méningée et la nécessité d'un diagnostic et d'un traitement rapides.

Implications

L'essai ACTA a permis d'évaluer l'efficacité de deux stratégies alternatives de traitement inductif pour la cryptococcose méningée liée au VIH dans des milieux aux ressources limitées, et de constater qu'un traitement par voie orale combiné et à un traitement à base d'amphotéricine B d'une semaine étaient aussi efficaces que le régime standard à base d'amphotéricine B de deux semaines. Sur toutes les combinaisons évaluées, une semaine d'amphotéricine B avec flucytosine était la plus efficace et est maintenant recommandée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme traitement inductif préféré.¹ Les récentes directives de l'OMS recommandent également le traitement inductif par voie orale (flucytosine plus fluconazole) comme option alternative si l'amphotéricine B ne peut être administrée en toute sécurité, ou deux semaines d'amphotéricine B avec fluconazole si la flucytosine n'est pas

disponible. S'il s'agit d'une étape importante pour améliorer l'accès au traitement et à la prise en charge de la cryptococcose méningée dans les régions à ressources limitées, l'accès à la flucytosine reste très limité dans de nombreux pays. À l'avenir, les gouvernements et les intervenants devraient s'efforcer d'améliorer l'accès à la flucytosine et mettre à jour leurs directives pour la prise en charge de la cryptococcose méningée en conséquence.

Ce synopsis d'article a été rédigé par Cassia Wells. Partagez vos réflexions sur cet article ou suggérez un article pour le Journal Club en lui envoyant un email à l'adresse suivante caw2208@columbia.edu.

Références

- 1) Organisation mondiale de la santé. Directives pour le diagnostic, la prévention et la prise en charge des maladies cryptococciques chez les adultes, les adolescents et les enfants infectés par le VIH. Genève, 2018. Disponible à : <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/cryptococcal-disease/en/>