

Traitement par bithérapie orale de la cryptococcose meningée en Afrique: étude pilote avec fluconazole 1600 mg (ANRS 12257)

A. Chabrol¹, [Adama Doumbia](#)², L. Tondeur¹, R. Landman¹, A Fontanet¹,
S Eholie², T Niyongabo³, L Nizigama³, D Laureillard¹, B Sylla¹,
C Padoin¹, H Menan², A Kakou², O Bouchaud¹

(1) France
(2) Côte d'Ivoire
(3) Burundi

Introduction

- **Cryptococcose méningée et VIH en Afrique SS**
 - 160 000 cas (73% des cas mondiaux) dont 135 000 décès/ an ⁽¹⁾
 - Mortalité à 70%
 - Ampho B rarement disponible / Surveillance
- **Recommandation IDSA 2010: AmB + 5 FC 2 semaines**
- **Fluconazole**
 - Bonne biodisponibilité par voie orale
 - Efficacité dose-dépendante

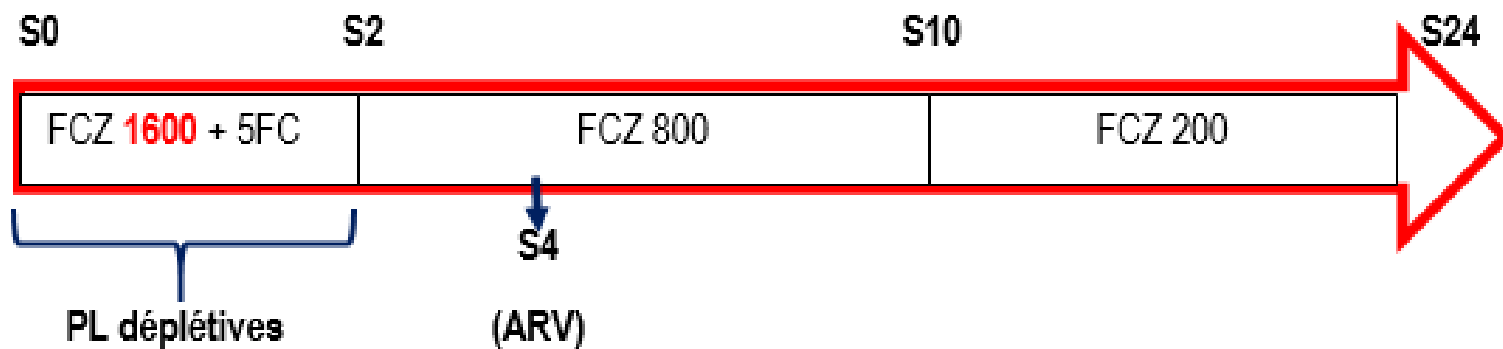
Objectif

Evaluer **Efficacité** et **Tolérance** d'une bithérapie orale

- FCZ 1600 mg/jour + 5FC ,
- Ponctions lombaires déplétives

Méthodes

- Etude pilote ouverte prospective au Burundi et Côte d'Ivoire, 2015 à 2017
- Adulte VIH+ avec 1^{er} épisode de CM , Glasgow > 9
- Schéma de l'étude :



Résultats / Caractéristiques initiales

41 Patients inclus

Variables	n=41
Age médian, année (IQR)	39,2 (33,4 – 43,2)
Sexe Féminin , n (%)	22 (54)
Etat de vigilance ,score de Glasgow < 15 , n (%)	14 (34)
Naïfs TARV , n (%)	24 (59)
CD4+, Cellules/ml (IQR)	18 (7-75)
Pression initiale du LCR médiane, cmH2O (IQR)	28 (20 - 42)
Cellularité LCR > 10, n (%)	17 (42)
Culture quantitative fongique médiane, CFU/mL (IQR)	31 360 (2 800 – 133 120)

Résultats / Mortalité et clairance fongique

- Critère principal : **Taux de mortalité à S10 : 49 % (20/41)**
 - S2 : 27 % (11/41)
 - S4 : 37 % (15/41)
 - S24 : 58 % (24/41)
- Clairance fongique : **Early Fungicidal Activity**
 - Mesurée à l'aide d'au moins 2 cultures quantitatives (n = 24)
 - EFA moyenne : **- 0.27 log CFU/ml/ jour**
 - Culture stérile à S2 : 16 patients (53%)

Résultats / Tolérance

- **Phase d'attaque : S0 – S2**
 - Traitement correctement toléré,
 - Aucune interruption pour EIG
 - 1 Cytolyse hépatique Grade 3
 - 6 Toxicités hématologiques Grade 3/4

- **Phase de Consolidation / entretien : S2 – S24**
 - 1 Hépatite Grade 4 : Cytolyse et cholestase (EFV, RH, FCZ).

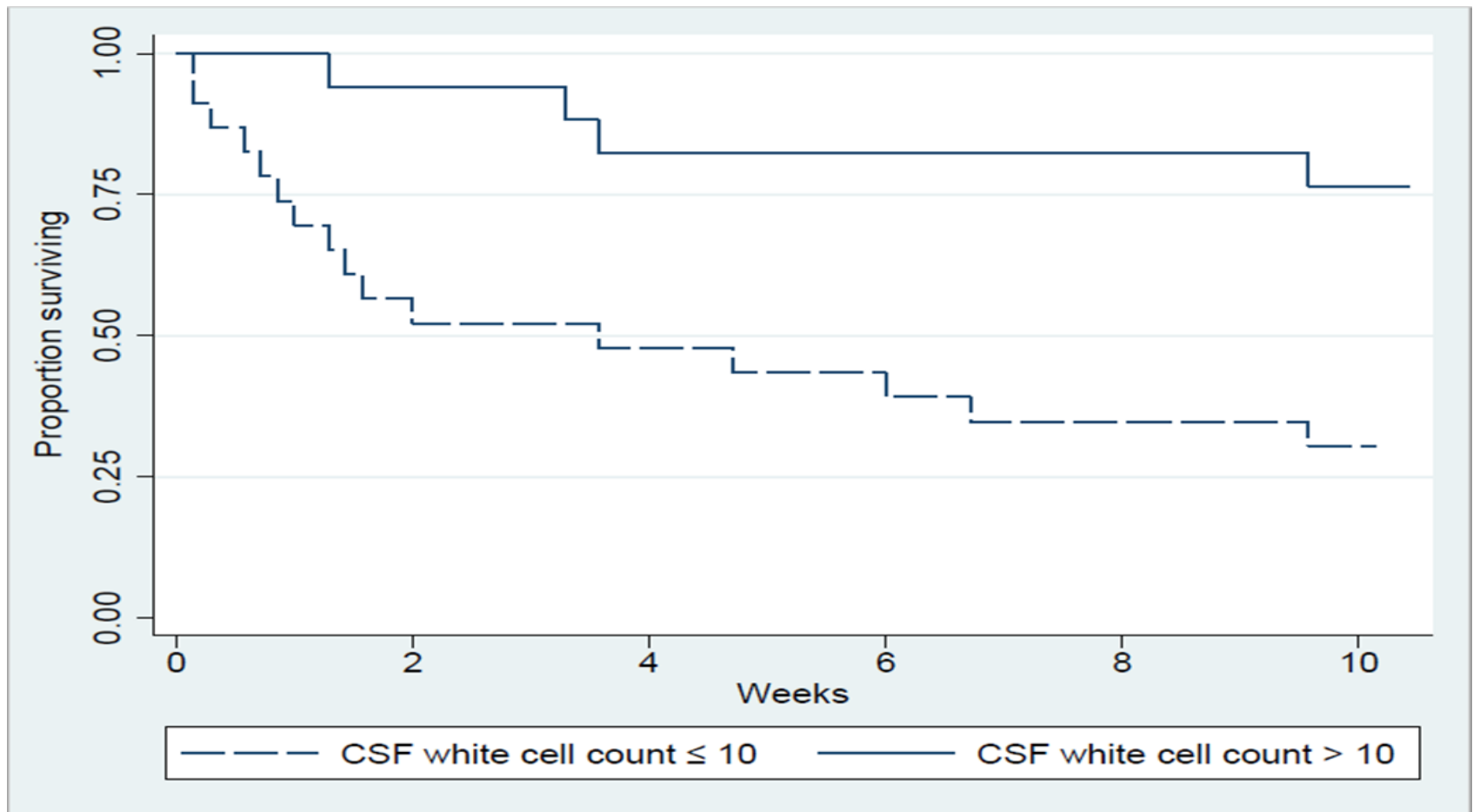
Résultats / Facteurs prédictifs de décès à S2

Variables	RC non ajustée (IC 95%)	P-value
Age (< 40 ans vs ≥ 40 ans)	0,75 (0,18 - 3,11)	0,69
Sexe (Homme vs Femme)	1.05 (0.26 - 4.20)	0,95
Traitement ARV (Naif vs prétraité)	0.43 (0.09 -1.93)	0,26
Troubles de la conscience (Non vs Oui)	1.14 (0.27- 4.84)	0,86
Taux CD4 cellules/mm (< 25 vs ≥ 25)	0.25 (0.04 -1.41)	0.12
Taux de GB dans le LCR (≤ 10 vs > 10)	0.08 (0.01- 0.72)	<u>0,02</u>
Titre Ag Crypto. LCR (< 1000 vs ≥ 1000)	1.53 (0.37- 6.35)	0,56
Activité fongique précoce (< - 0.27 vs ≥ - 0.27)	1.81 (0.14 - 23.25)	0.64

Résultats / Facteurs prédictifs de décès à S10

Variables	RC non ajustée (IC 95%)	P-value
Age (< 40 ans vs ≥ 40 ans)	0.59 (0.17-2.08)	0.41
Sexe (Homme vs Femme)	0,75 (0,22-2,57)	0.65
Traitement ARV (Naif vs prétraité)	0.89 (0.26-3.08)	0.85
Troubles de la conscience (Non vs Oui)	2.62 (0.69-9.96)	0.16
Taux CD4 cellules/mm (< 25 vs ≥ 25)	1.04 (0.27-3.91)	0.95
Taux de GB dans le LCR (≤ 10 vs > 10)	0,13 (0,03-0,56)	<u>0,006</u>
Titre Ag Crypto. LCR (< 1000 vs ≥ 1000)	0.92 (0.27-3.15)	0.89
Activité fongique précoce (< - 0.27 vs ≥ - 0.27)	0.53 (0.10-2.83)	0.46

Résultats / Analyse de survie



Discussion

- Taux de mortalité élevé à S10 :
 - 2 études avec bras bithérapie orale FCZ 1200 + 5 FC
 - Etude ACTA : 225 Patients , Mortalité à S10 = **35%** (1)
 - Etude au Malawi : 21 Patients , Mortalité à S10 = **43%** (2)
- Fongicidie similaire
 - EFA : - 0,26 à - 0,28
- Tolérance similaire

(1) Molloy, *N Engl J Med* 2018

(2) Nussbaum , *Clin Infect Dis* 2010

Intérêts et limites

- **Intérêts :**

- Seule étude sur association FCZ 1600 mg + 5FC orale
- Etude « vie réelle » : pas de traitement IV

- **Limites :**

- Pas de bras contrôle +++
- Faible effectif +++
- Pas de screening antigène cryptocoque

Conclusion

- Taux de mortalité globale de notre étude est décevant,
- Hypercellularité du LCR :
 - Meilleur pronostic
 - Pourrait orienter le clinicien vers antifongique orale, en cas d'indisponibilité du traitement de référence.

Remerciements

- Patients de l'étude
- Equipes M et PM du Burundi et de Côte d'Ivoire
- Promoteur :
- Partenaires :

