



UltraPrim

**Place de la prophylaxie primaire par itraconazole chez la
personne vivant avec le VIH en zone endémique
d'histoplasmoses à l'ère des antirétroviraux de haute efficacité**

Leila Lefèvre, Mathieu Nacher et Antoine Adenis

CIC 1424, Centre Hospitalier de Cayenne

Contexte

L'histoplasmose disséminée est une maladie tropicale négligée à forte morbidimortalité



Champignon :
Histoplasma capsulatum



Cibles privilégiées :
VIH stade avancé*



Taux de létalité :
10-50%



*<200 CD4 ou infection opportuniste

La forte prévalence du VIH à un stade avancé fait de l'histoplasmose un enjeu majeur de santé publique en Amérique du Sud



*<200 CD4 ou infection opportuniste

PAHO ; Adenis et al. Lancet infect Dis 2018 ; GAFFI.org

Recommandé depuis les années 2000, l'itraconazole préventif...

>2000



IDSA recommande **itraconazole préventif** chez les PVVIH à <150 CD4/mm³ en zone d'endémie d'histoplasmosse

Recommandé depuis les années 2000, l'itraconazole préventif est remis en cause par l'universalisation des antirétroviraux hautement efficaces (HAART)

>2000



IDSA recommande **itraconazole préventif** chez les PVVIH à <150 CD4/mm³ en zone d'endémie d'histoplasmosse

>2013



Better, faster, stronger*

*diagnostic rapide, initiation précoce, trithérapies de plus en plus efficaces

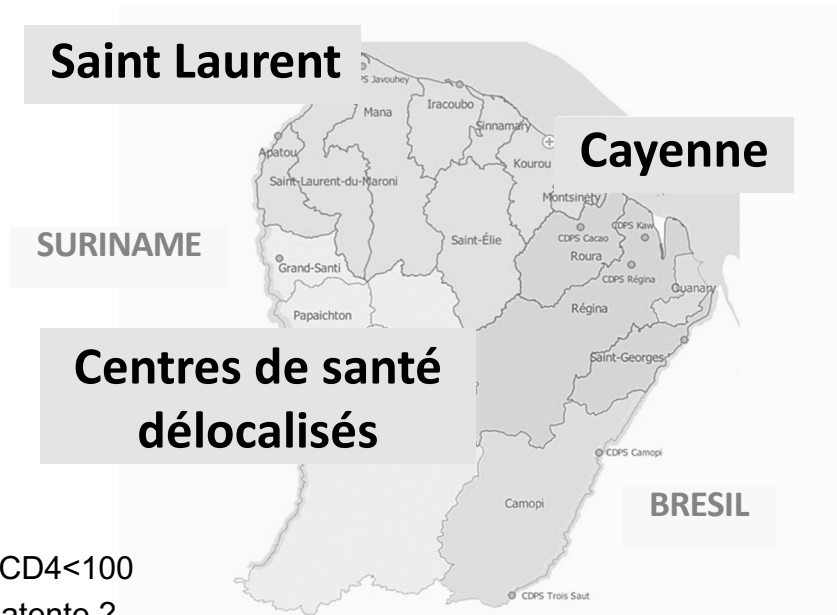
Mc Kinsey et al. 1999 CID; Wheat et al. CID 2000 et 2007 ; Thompson et al. JAMA 2012 ; Falci et al. Open Forum Infect Dis 2019 ; Hajjeh et al. CID 2001 ; Nacher et al. PLoS Negl Trop Dis 2014

La Guyane est la preuve que la question de la prévention anti-histoplasmoses par itraconazole n'est pas tranchée



PROS

- Moins bon accès aux soins
- Incidence haute chez PVVIH CD4<100
- Diagnostic d'histoplasmoses latente ?
- Risque d'IRIS



CONS

- Futilité (HAART pour tous)
- Toxicité, interactions, faible biodisponibilité
- Rajoute des comprimés
- Pas de preuve sur mortalité

*Mc Kinsey et al. 1999 CID; Wheat et al. CID 2000 et 2007 ;
Parikh et al. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2013*

Question de recherche

Y-a-t-il toujours une place pour la prévention primaire par itraconazole chez la PVVIH en zone endémique d'histoplasmoses à l'ère des HAART ?

Protocole

Etude quasi-expérimentale multicentrique



VS



Saint Laurent

Cayenne

SURINAME

**Centres de santé
délocalisés**

BRESIL



Etude quasi-expérimentale multicentrique
Cohorte rétrospective : Janvier 2013* - Janvier 2023

**Thompson et al. JAMA 2012*

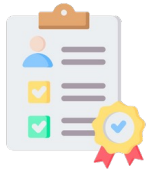
Etude quasi-expérimentale multicentrique

Cohorte rétrospective : Janvier 2013 - Janvier 2023



Source de données : DAT'AIDS*

Complétée si données manquantes importantes
pour l'étude



Eligibilité : PVVIH non contrôlée (ré)entrant dans le soin en Guyane
et sans antécédent d'histoplasmosse
Pas de traitement curatif anti-histoplasmosse à l'inclusion
>18 ans
Suivi >18 mois post inclusion

*base de données nationale de la cohorte de PVVIH, dossiers
remplis en Guyane régulièrement par des TEC et médecins

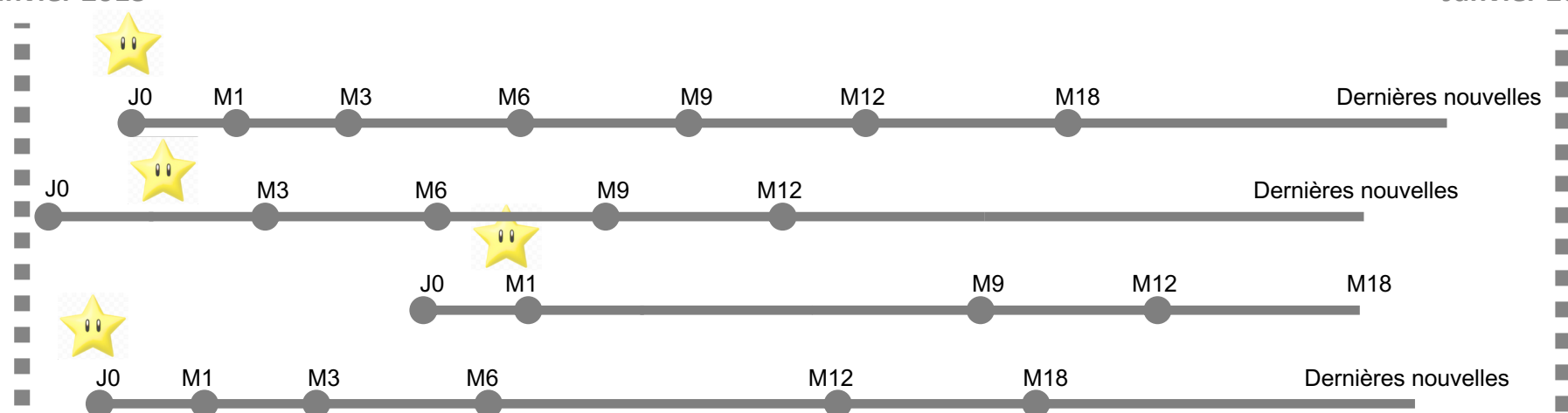
Etude quasi-expérimentale multicentrique

Cohorte rétrospective : Janvier 2013 - Janvier 2023

PVVIH non contrôlée (ré)entrant dans le soin et sans antécédent d'histoplasmose

Janvier 2013

Janvier 2023



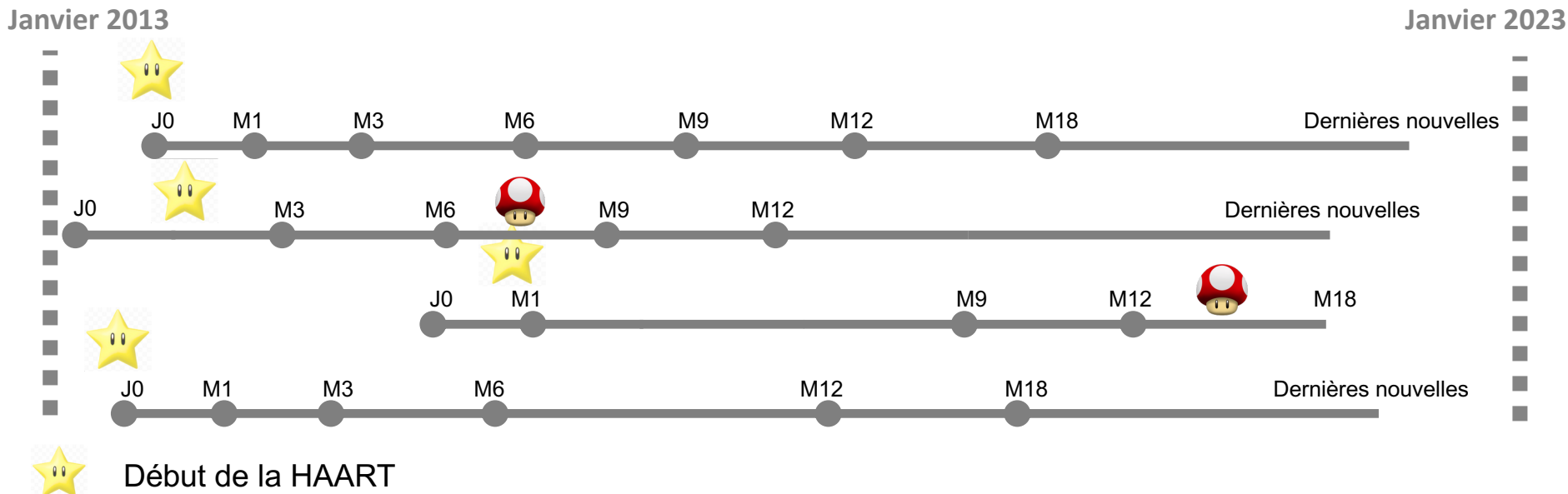
Début de la HAART

Etude quasi-expérimentale multicentrique

Cohorte rétrospective : Janvier 2013 - Janvier 2023

PVVIH non contrôlée (ré)entrant dans le soin et sans antécédent d'histoplasmose

Comparative : incidence de l'événement histoplasmose 🍄



*Définition EORTC histoplasmose probable ou prouvée, *Donnelly et al CID 2020*

Etude quasi-expérimentale multicentrique

Cohorte rétrospective : Janvier 2013 - Janvier 2023

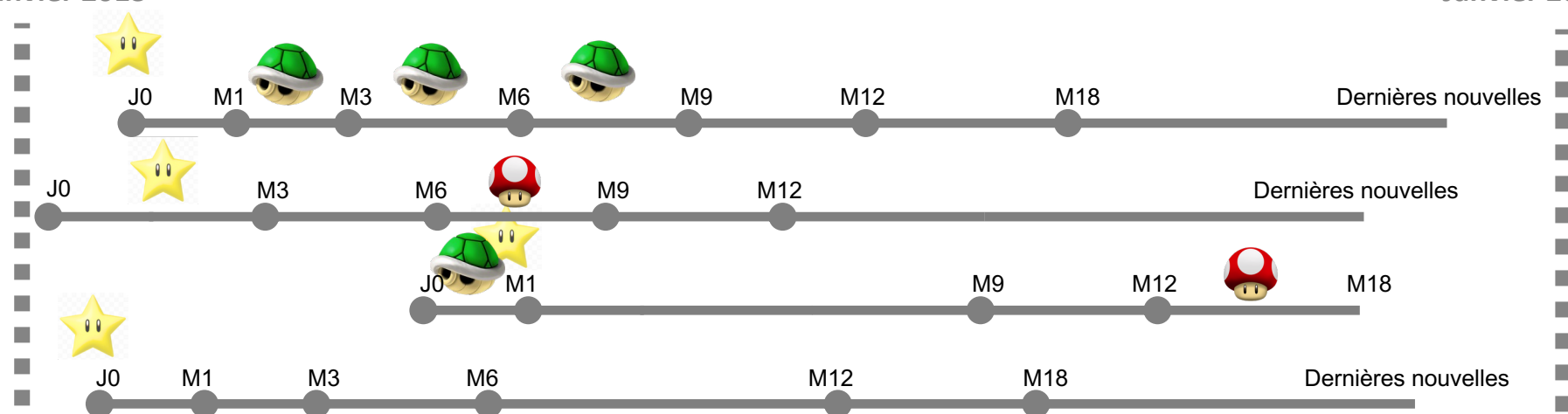
PVVIH non contrôlée (ré)entrant dans le soin et sans antécédent d'histoplasmose

Comparative : incidence de l'événement histoplasmose
selon l'exposition à l'itraconazole préventif*



Janvier 2013

Janvier 2023



Début de la HAART

*200mg/J d'itraconazole per os débuté en l'absence de suspicion clinique d'histoplasmose

Critères de jugement

Critère de jugement principal



Comparaison à M18* post-inclusion du taux d'incidence d'histoplasmosse disséminée chez les patients ayant reçu une prévention par itraconazole et ceux ne l'ayant pas reçu.

*M18 choisi car le risque d'histoplasmosse disséminée diminue largement >6M d'ARV

Melzani et al. CID 2020 ; Nacher et al. PLoS Negl Trop Dis 2014

Critères de jugement

Critère de jugement principal



Comparaison à M18* post-inclusion du taux d'incidence d'histoplasmose disséminée chez les patients ayant reçu une prévention par itraconazole et ceux ne l'ayant pas reçu.

Critères de jugement secondaires



- Comparer les caractéristiques entre les patients recevant ou non la prévention par itraconazole
- Décrire l'adhésion et la tolérance/sécurité de la prévention par itraconazole
- Décrire les histoplasmoses incidentes, leur présentation clinique
- Comparer les caractéristiques entre les patients avec histoplasmose incidente et ceux sans

Analyses statistiques

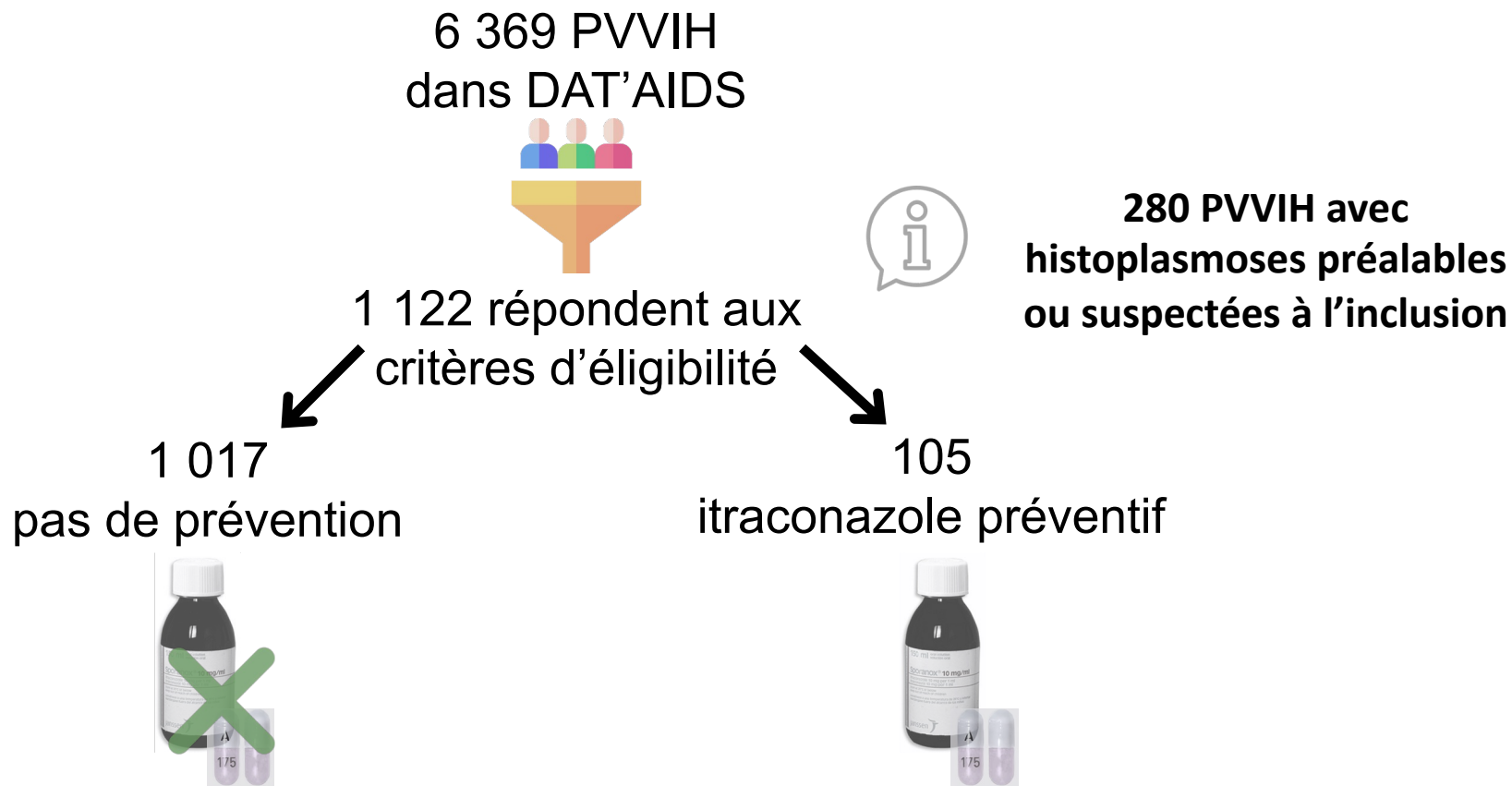


- Logiciel STATA version 18
- Statistiques descriptives classiques
 - Qualitatif fréquence/Quantitatif selon la distribution
- Tests d'hypothèses classiques
 - Chi2/Fisher/Mann-Whitney
- Incidence = nombre d'histoplasmoses disséminées sur la population à risque par année
- Analyses multivariées
 - méthode par étape utilisant la régression logistique
 - variables incluses dans le modèle multivarié si $p \geq 0.2$ et modèle affiné en éliminant successivement les variables qui ont la p value la plus élevée
- **Score de propension*** :
 - technique du plus proche voisin (caliper de 0.01 écart-type)
 - appariement 1:4
 - commandes STATA “predict pscore, pr” puis “psmatch2”
- **Analyses de sensibilité**

**Cepeda et al. Am J Epidemiol. 2003 ; Brookhart et al. Am J Epidemiol. 2006 ; Austin et al. Pharm Stat. 2011 ; Austin et al. Stat Med. 2009*

Résultats

Description de la population d'inclusion



Les patients sous itraconazole préventif ne ressemblent pas aux non-exposés à l'inclusion

	 pas de prévention n=1 017	 Itraconazole préventif n=105
âge médian, années [IQR]	35.9 [29.0;45.5]	35.8 [30.3;45.5]
genre masculin, N (%)	490 (48%)	49 (47%)
pays de naissance, N (%)		
• Brésil	• 124 (12%)	• 9 (9%)
• Suriname	• 159 (16%)	• 44 (42%)
• Haïti	• 431 (42%)	• 27 (26%)
• Autre	• 303 (30%)	• 25 (24%)
sécurité sociale, N (%)	514 (51%)	34 (32%)
orpaillage illégal, N (%)	50 (5%)	16 (15%)
centre d'inclusion, N (%)		
• Cayenne	• 671 (66%)	• 19 (18%)
• Saint-Laurent	• 226 (22%)	• 74 (70%)
• Centres de santé délocalisés	• 120 (12%)	• 12 (11%)
année d'inclusion, [IQR]	2017 [2015;2019]	2019 [2018;2020]
CD4 médians, /uL [IQR]	338 [190;509]	96 [35;185]
charge virale médiane, log copies/mL [IQR]	4.4log [3.6;5.0log]	5.0log [4.3;5.5log]
hospitalisation initiale, N (%)	175 (17%)	52 (50%)
antécédent de HAART, N (%)	53 (5%)	32 (30%)

Les patients sous itraconazole préventif ne ressemblent pas aux non-exposés pendant le suivi



Pas de prévention
n=1 017



Itraconazole préventif
n=105

Début d'une HAART, N (%)	971 (95%)	101 (96%)
Réalisation d'éducation thérapeutique, N (%)	615 (60%)	48 (45%)
Succès de la HAART*, N (%)	754 (74%)	59 (56%)
Décès dans les 18 mois post inclusion, N (%)	16 (2%)	6 (6%)
Histoplasmose disséminée, N (%)	7 (1%)	5 (5%)

Fisher's
p=0.003

= 12 histoplasmoses
patients initialement hospitalisés

	Pas de prévention	Itraconazole préventif
Incidence d'histoplasmose :	4.6 / 1 000	31.8 / 1 000
	patients années	patients années
	IC 95% [1.9;9.9]	IC 95% [10.3;69.6]

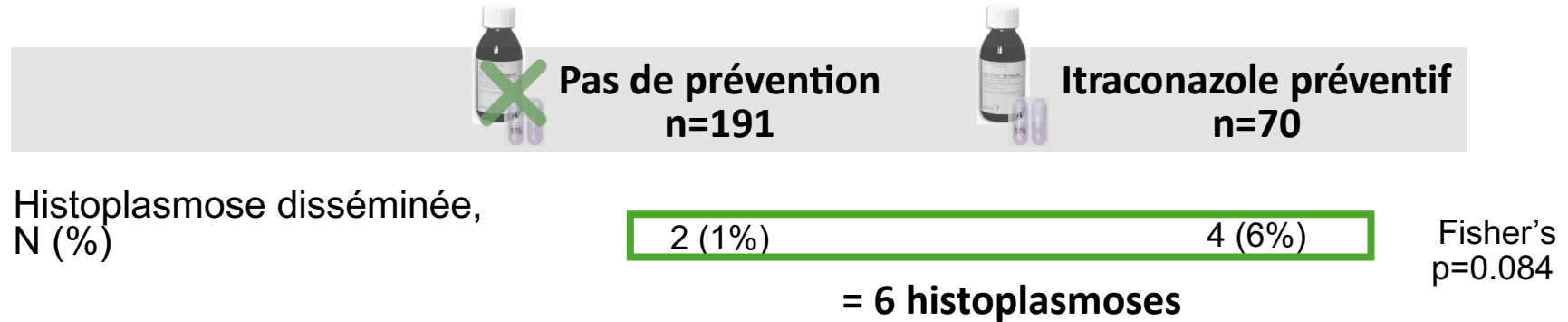
*charge virale <50 copies/mL à 12M (ou 6M si non disponible à 12M)

L'appariement sur le score de propension confirme la tendance à la plus forte incidence chez les patients sous itraconazole préventif

	 Pas de prévention n=123	 Itraconazole préventif n=71	
Réalisation d'éducation thérapeutique, N (%)	80 (65%)	28 (39%)	
Succès de la HAART*, N (%)	80 (65%)	45 (63%)	
Décès dans les 18 mois post inclusion, N (%)	7 (6%)	5 (7%)	
Histoplasmose disséminée, N (%)	2 (2%)	4 (6%)	Fisher's p=0.19
	= 6 histoplasmoses		

	Pas de prévention	Itraconazole préventif
Incidence d'histoplasmose :	10.8 / 1 000	37.6 / 1 000
	patients années	patients années
	IC 95% [5.4;68.9]	IC 95% [1.3;34.1]

L'analyse du sous-groupe <150 CD4/uL confirme la tendance à la plus forte incidence chez les patients sous itraconazole préventif



	Pas de prévention	Itraconazole préventif
Incidence d'histoplasmosse :	7.0 / 1 000 patients années	38.1 / 1 000 patients années
	IC 95% [0.8;22.0]	IC 95% [5.5;69.9.9]

Discussion

Forces



Approche pragmatique
(Bon rapport faisabilité/rigueur)

Etude en vie réelle, la seule
à l'ère des HAART

Effectif dans le même ordre de
grandeur que l'étude princeps

Apport et mise à jour de données
épidémiologiques locales

Limites

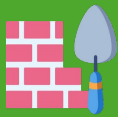


Le score de propension ne peut
pas tout corriger...

Biais résiduels (pas un RCT,
“feeling du médecin”, rétrospectif)

Outcome rare, manque de
puissance

= **Pas de conclusion possible sur
l'absence de différence**



Cette étude est une brique supplémentaire pour favoriser une stratégie de dépistage/traitement curatif précoce*  plutôt que la prévention à <150 CD4 

- **Pas de bénéfice évident à la prévention primaire par itraconazole en vie réelle** (biais résiduels ?)
- **Peu d'histoplasmoses surviennent au cours du suivi**
 - Toutes hospitalisées initialement → dépistage antigénique plus efficace* ?

“Mieux vaut guérir que prévenir”

*Mais test rapide antigénique non disponible en pratique courante dans de nombreuses zones d'endémie et stratégie pas encore validée

Merci pour votre attention !

Et merci à ceux.elles qui ont participé au projet !

Antoine ADENIS

Mathieu NACHER

Sébastien RABIER

Estelle THOMAS

Anissa DESMOULIN

Ugo FRANCOISE

Charlotte DUBORGEL

Aude LUCARELLI et toute l'équipe du CORESS (CHAR/CHK/CHOG)

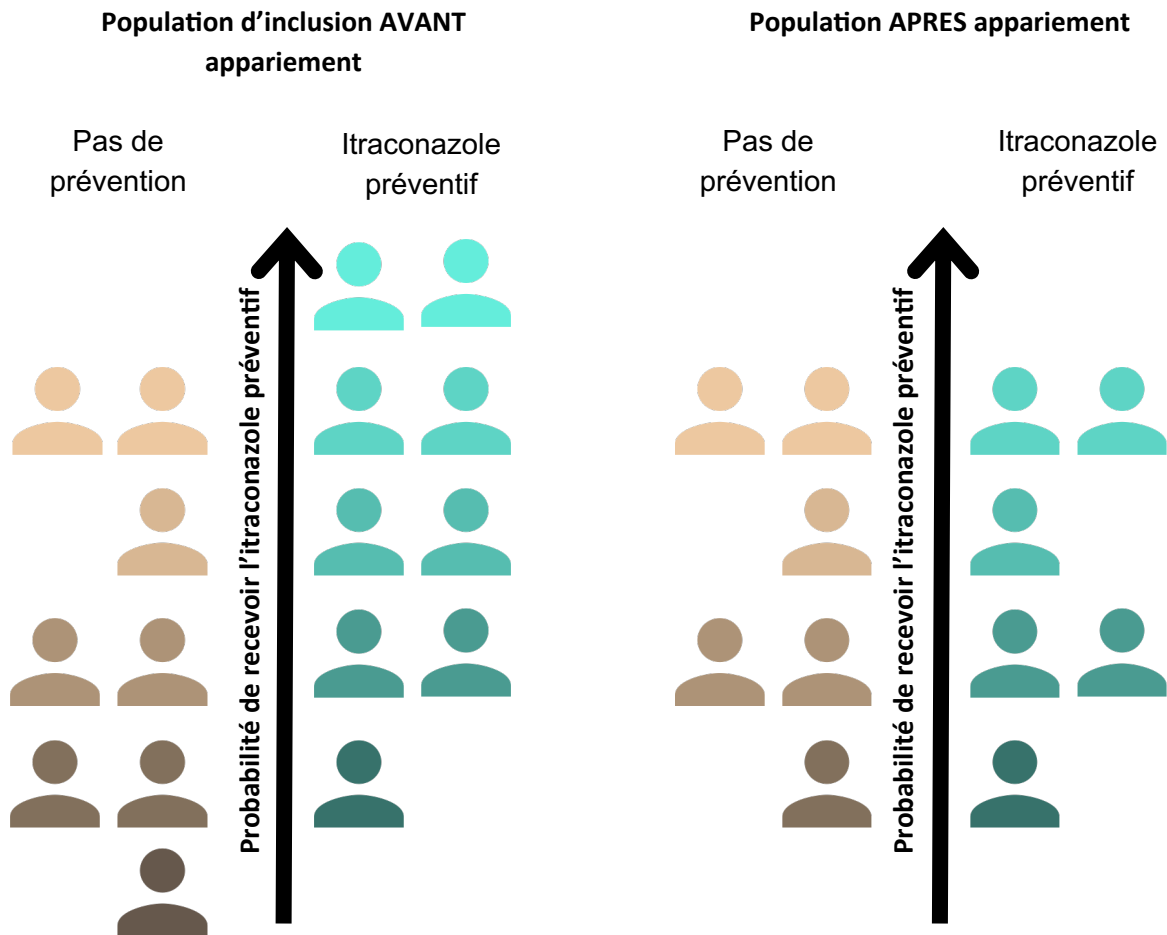
Et toute l'équipe du CIC (la team open space, les secrétaires, la promotion...)

Mes encadrants de mastère spécialisé (Arnaud FONTANET et les autres enseignants)

Mes camarades de mastère



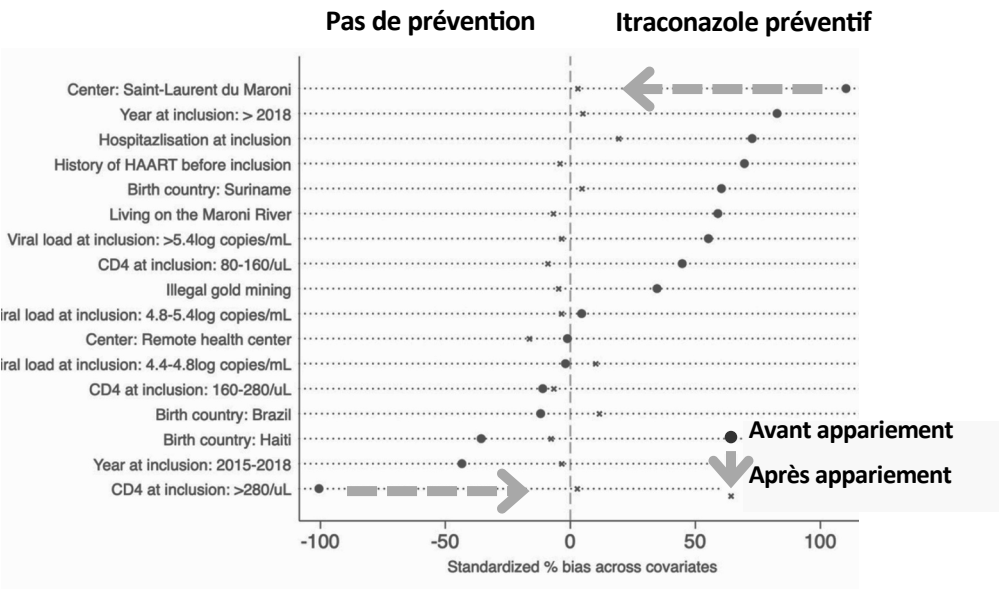
- Logiciel
- Statistique
 - Qualitatif
 - Quantitatif
- Tests d'hypothèse
 - Chi2
 - Fisher
- Incidence
- Analyse de survie
 - méthode de Kaplan-Meier
 - variabilité de la population
- Score de risque
 - technique de scoring
 - appariement
 - comparaison
- Analyse de régression



r année

ables qui ont

Cohorte appariée sur le score de propension : redressement de la comparabilité des groupes d'exposition sur les caractéristiques mesurés



Analyse des facteurs associés à la survenue d'une histoplasmosse dans la population d'inclusion

N=1 122		Univariate		Standard Multivariable Model *	
Variables		OR [IC 95%]	p value	ORa [IC 95%]	p value
Birth country	Brazil	5.1 [1.3;20.8]		5.3 [1.3;22.6]	
	Suriname	1.1 [0.2;6.5]		0.6 [0.1;3.8]	
	Haiti	0.2 [0.0;2.3]	0.008	0.3 [0.0;2.9]	0.007
	Others	Ref		Ref	
	Illegal gold mining	5.5 [1.5;21.0]	0.031	0.8 [0.1;4.9]	0.84
Living on the Maroni River		2.9 [0.9;9.2]	0.07	1.6 [0.4;6.1]	0.47
Center at inclusion	Cayenne and Kourou	Ref		Ref	
	Saint-Laurent-du-Maroni	3.5 [1.0;12.5]	0.15	1.5 [0.3;7.9]	0.84
	Remote Health Centers	2.6 [0.5;14.6]		0.9 [0.1;6.4]	
Year of inclusion	2013-2014	Ref		Ref	
	2015-2017	0.1 [0.0;0.8]	0.044	0.1 [0.0;0.7]	0.017
	2018-2022	0.4 [0.1;1.1]		0.1 [0.0;0.7]	
	Hospitalization at inclusion	N=1 136 5.7 [1.8;18.0]	0.004	N=1 136 2.9 [0.8;10.4]	0.10
CD4 at inclusion, N (%)	< 80 CD4/uL	5.4 [1.2;24.2]		2.1 [0.4;11.5]	
	80-160 CD4/uL	5.7 [1.1;28.7]		1.9 [0.3;12.6]	
	160-280 CD4/uL	1.9 [0.3;11.2]	0.087	1.5 [0.2;10.0]	0.84
	> 280 CD4/uL	Ref		Ref	
	Viral load at inclusion, N (%)				
	<4.4log copies/mL	Ref		Ref	
	4.4-4.8log copies/mL	3.0 [0.2;48.0]		2.9 [0.2;48.1]	
	4.8-5.4 log copies/mL	14.0 [1.5;125.8]	0.033	9.8 [1.0;94.8]	0.12
	>5.4log copies/mL	17.0 [2.0;141.6]		11.1 [1.2;100.6]	
	History of former HAART prescription at inclusion	4.2 [1.1;15.7]	0.06	2.7 [0.6;11.8]	0.18
Patient education consultations within the 18 months post inclusion		0.1 [0.0;0.6]	0.002	0.3 [0.1;1.6]	0.16
Itraconazole-prophylaxis prescription during the first 18 months of follow-up		7.2 [2.2;23.1]	0.003	17.6 [3.5;88.2]	0.00
HAART initiation within the 18 months post inclusion		0.2 [0.0;1.1]	0.11	0.3 [0.1;1.7]	0.18

- Délai médian de survenue des histoplasmoses incidentes : 73 jours [32;104, IQR]
- Tous les patients ayant fait une histoplasmosse par la suite étaient hospitalisés initialement

*modèle incluant la prévention par itraconazole, le pays de naissance et l'année d'inclusion

Description de l'usage en vie réelle de la prévention par itraconazole :

- Durée médiane de la prévention par itraconazole
= 313 days [97;696, IQR]
- Pas d'effet indésirable sévère*

*durée de séjour hospitalier allongé, réhospitalisation, mort