

Cotrimoxazole pour la toxoplasmose cérébrale : Moins cher et moins toxique ?

G. Béraud, S. Pierre-François, A. Foltzer,
D. Smadja, A. Cabié
JNI 2008 Marseille

La Toxoplasmose cérébrale

- Infection opportuniste du SNC la plus fréquente des patients au stade SIDA.
- Le traitement de référence:
 - Pyriméthamine-Sulfadiazine, MAIS:
 - **Mauvaise tolérance (Sulfadiazine+++)**
 - **Nombre de gélules élevées**
 - **Absence de forme IV**
 - **Coût ++**
 - **Indisponibilité dans plusieurs pays**

Traitements alternatifs

- Pyriméthamine-Clindamicine
- Cotrimoxazole (Bactrim®):
 - Faible coût
 - Largement disponible dans le monde (même dans les pays les plus pauvres)
 - Excellente biodisponibilité indépendamment de la sévérité du patient
 - Existence d'une forme IV
 - Excellente diffusion cérébrale
 - Efficacité démontrée dans les modèles animaux
 - Utilisation validée en prophylaxie

Comparaison?

- 3 études randomisées
 - Pyriméthamine-Sulfadiazine vs Pyriméthamine-Clindamicine
 - Katlama C *et al. Clin Infect Dis* 1996
 - Dannemann B *et al. Ann Intern Med* 1992
 - Pyriméthamine-Sulfadiazine vs Cotrimoxazole
 - Torre D *et al. Antimicrob Agents Chemother* 1998
- Pas de supériorité d'un traitement par rapport à un autre (Mais moins d'effet 2nd avec le CTX *Torre et al*)

Cohorte Martiniquaise

Janvier 1994 à Décembre 2006

- 83 patients VIH+ avec une Toxoplasmose cérébrale traitée par Cotrimoxazole.
- 10-50 mg/kg/j ou 15-75 mg/kg/j en cas de troubles de la vigilance, jusqu'à amélioration clinique (habituellement 3 à 5 jours), puis 7,5-37,5 mg/kg/j.
- Arrêt du traitement curatif au bout de 4 à 6 semaines, et relais en prophylaxie par CTX 160-800 mg/j.
- Scanner cérébral à l'entrée et après 2 semaines de traitement
- Suivi moyen de 3 ans (max=12 ans)

Caractéristiques des patients

Caractéristiques des patients	n=83 (%)
Homme	56 (67,5)
Age (années)	39,8±11
Durée VIH+ (mois)	52,4±55,5
Durée SIDA (mois)	4,0±14,4
FdR VIH:	
Hétéro	56 (67,5)
Homo	21 (25,3)
Drogues IV	2 (2,4)
Transfusion	1 (1,2)
Inconnu	3 (3,6)
Toxo inaugurale	26 (31,3)
Prophylaxie primaire Toxo	20 (24,1)
CD4+ (/ml)	51,3±50,2

Résultats

- Amélioration chez 77 (92.8%) des 83 patients
 - 6 patients non améliorés:
 - 1 Fugue et 5 décès (suicide, pneumocystose, pneumopathie et cachexie).

Tolérance / Efficacité

- Le Cotrimoxazole était efficace chez 71 (85.5%) patients
- Effets secondaires : 18 (22%) patients
 - seulement 6 (7.4%) arrêt de traitement (4 Toxidermies, 2 pancréatites)
 - considérés comme guéris de leur toxoplasmose.

Récidives

- Récidive chez 25 (30,1%) patients
 - (> 1 récidive chez 11 (13.3%) des patients)
- Le délai moyen entre le premier épisode et la première récidive était de $7,8 \pm 16,2$ mois

Récidive par inobservance

- Inobservance du traitement
 - Prophylaxie primaire par CTX : 20 patients
 - Arrêt de la prophylaxie 18/20 (90%).
 - Chez les 25 patients qui ont présenté au moins une récidive:
 - 16 Non observants
 - 3 observants
 - 1 patient sous dosé

Facteurs de risque d'inefficacité

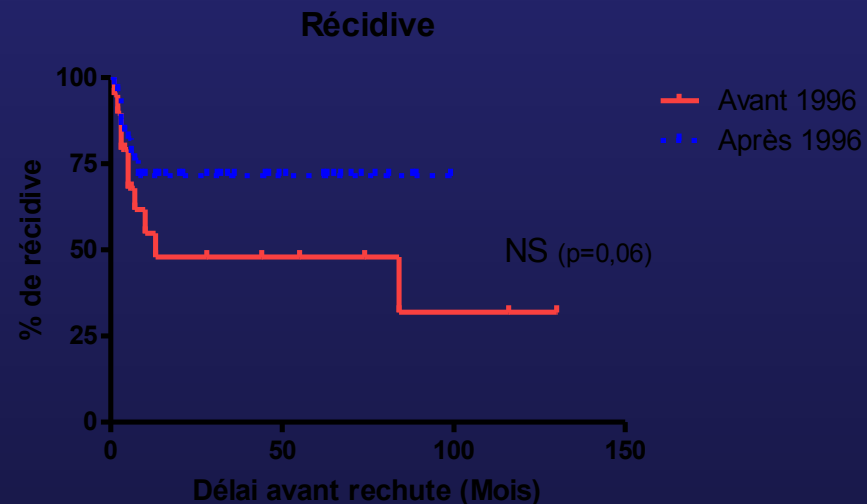
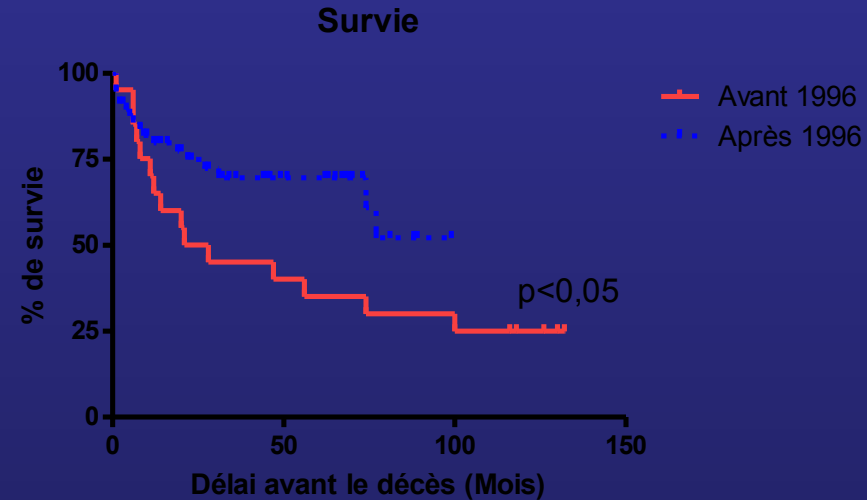
FdR	CTX efficace (n=71) %	CTX inefficace (n=11) %	p
Age (années)	39,9±10,6	40,9±13,3	NS
Durée VIH (mois)	55,4±56,5	37,4±48,4	NS
Durée SIDA (mois)	4,6±15,5	0,6±1,5	NS
Sex ratio (M/F)	49/22	6/5	NS
FdR VIH (Hétéro/Homo/Toxico/Transfusion/Inconnu)	47\20\2\1\1 /71	9\1\0\0\1 /11	NS
Toxo inaugurale	26,8 (19/71)	54,6 (6/11)	NS
Prophylaxie primaire Toxo	23,9 (17/71)	27,3 (3/11)	NS
CD4+	53,8±52,2	33,7±28,3	NS
Altération de la vigilance	62,3 (33/53)	54,6 (6/10)	NS
Signes de focalisation	85,2 (46/54)	54,6 (6/10)	NS
Syndrome méningée	23,5 (12/51)	20 (2/10)	NS
Signes de toxo au scanner	98,3 (59/60)	100 (10/10)	NS
>1 abcès	80,4 (41/51)	60 (6/10)	NS
Non amélioration au scanner à J15	6,5 (3/46)	12,5 (1/8)	NS

Facteurs de risque de récurrence

FdR	Pas de rechute (n=58) %	Rechute (n=25) %	p
Age (années)	40,7±11,0	37,8±10,9	NS
Durée VIH (mois)	49,3±54,6	59,4±58,1	NS
Durée SIDA (mois)	4,4±16,2	2,9±9,4	NS
Sex ratio (M/F)	40/18	16/9	NS
FdR VIH (Hétéro/Homo/Toxico/Transfusion/Inconnu)	38\15\2\1\2 /58	18\6\0\0\1 /25	NS
Toxo inaugurale	32,8 (19/58)	28,0 (7/25)	NS
Prophylaxie primaire Toxo	20,7 (12/58)	32,0 (8/25)	NS
CD4+	55,9±57,1	41,2±27,3	NS
Altération de la vigilance	70,2 (33/47)	41,2 (7/17)	0,034
Signes de focalisation	81,3 (39/48)	82,4 (14/17)	NS
Syndrome méningée	23,9 (11/46)	18,8 (3/16)	NS
Signes de toxo au scanner	98,0 (49/50)	100 (21/21)	NS
>1 abcès	80,4 (37/46)	68,8 (11/16)	NS
Non amélioration au scanner à J15	9,8 (4/41)	0,0 (0/13)	NS

Influence des HAART

- Mortalité globale
Avant 1996 > Après 1996
(Log rank test ; $p < 0,05$).
- Pas de différence dans la mortalité précoce (à 1 an) avant (68,4%) et après 1996 (46,7%), ni à 1 mois.
- Tendence à un taux de récurrence plus élevé chez les patients pris en charge avant 1996 (Log rank test ; $p = 0,06$)



Efficacité du CTX

- CTX efficace chez 71/83 (85,5%) patients, (28/40 (70%) chez Torre et al)
- Efficacité de Pyr-Sulf:
 - 16/33 (48,5%) chez Dannemann et al
 - 117/147 (80%) chez Katlama et al
 - 26/37 (70%) chez Torre et al

Cotrimoxazole: Le traitement de première ligne idéal ?

- Traitement bon marché
- Efficace
- Bien toléré
- Largement disponible dans les pays en voie de développement
- Recommandé comme première ligne de traitement de la toxoplasmose cérébrale en Afrique du Sud depuis 2003.