

ICAP Journal Club

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

Jarvis JN, Lawrence DS, Meya DB, et al. **Traitement de la méningite à cryptocoques par dose unique d'amphotéricine B liposomale.** *N Engl J Med.* 2022; 386(12):1109-1120.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2111904>

Résumé de l'étude

L'essai Ambition était un essai de non-infériorité ouvert, de phase 3, contrôlé et randomisé qui a comparé une dose unique élevée d'amphotéricine B liposomale administré avec la flucytosine et le fluconazole par voie orale pendant 2 semaines contre le traitement d'induction de première ligne recommandée par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) pour le traitement de la méningite à cryptocoques chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH).

Cadre d'étude

- L'essai a été effectué dans 8 hôpitaux : au Botswana (1), au Malawi (2), en Afrique du Sud (2), en Ouganda (2) et au Zimbabwe (1)

Méthodes

- Les PVVIH (≥ 18 ans) présentant un premier épisode de méningite cryptococcique, diagnostiqués par un examen direct à l'encre de chine ou par un examen de dépistage des antigènes à cryptocoques dans un échantillon du liquide céphalorachidien (LCR), ont été recrutés pour participer à l'étude.
- Les participants ayant reçu plus de deux doses d'amphotéricine (n'importe quelle dose) ou de fluconazole (dose ≥ 800 mg) avant le dépistage, étaient enceintes ou allaitantes, sous des médicaments contre-indiqués concomitamment ou ayant déjà eu des réactions indésirables à un médicament de l'essai ont été exclus.
- Les critères d'exclusion tardive basés sur les examens sanguins de référence étaient une alanine aminotransférase 5 fois supérieure à la limite de la plage normale, une numération des leucocytes polymorphonucléaires $< 500/\text{mm}^3$ ou une numération des thrombocytes $< 50\ 000/\text{mm}^3$.
- Les participants ont été randomisés (1:1) à recevoir soit le traitement expérimental soit le traitement recommandé par l'OMS (groupe témoin).
 - Le traitement expérimental a consisté en une dose unique d'amphotéricine B (10 mg/kg, dans 1 L de 5 % de dextrose, administré sur 2 heures) associée à la flucytosine orale (100 mg/kg/jour) et au fluconazole (1 200 mg/jour) pendant 14 jours.
 - Le traitement actuel recommandé par l'OMS inclut l'amphotéricine B désoxycholate (1 mg/kg/jour, dans 1 L de 5 % de dextrose, administré sur 4 heures) associée à la

flucytosine orale (100 mg/kg/jour) suivi du fluconazole oral (1 200 mg/jour) du 8^e au 14 jour.

- Tous les participants ont été hospitalisés pendant 7 jours minimum et ont reçu 1 L de soluté salé normal IV avant toute dose d'amphotéricine, plus au moins 1 L de liquide IV supplémentaire chaque jour du traitement par amphotéricine. Des suppléments de magnésium et de potassium ont été administrés chaque jour que les participants recevaient de l'amphotéricine et puis pendant 2 jours supplémentaires.
- Des examens sanguins de laboratoire étaient surveillés régulièrement pendant les 2 premières semaines et pendant la 4^e semaine aussi. Des ponctions lombaires pour des cultures à cryptocoques ont été réalisées pendant le diagnostic et pendant les 7^e et 14^e jours. Les participants avec une pression intracrânienne élevée ont reçu des ponctions lombaires thérapeutiques supplémentaires au quotidien jusqu'à atteindre un niveau de pression d'eau de < 20 cm.
- Après les 2 semaines de traitement d'induction, tous les participants ont reçu le fluconazole, 800 mg/jour pendant 8 semaines et 200 mg/jour par la suite.
- Les participants étaient suivis en clinique externe pendant 10 semaines et étaient contactés par téléphone à la 16^e semaine. Si un participant manquait un rendez-vous clinique, le suivi était effectué par l'équipe de l'essai soit par téléphone soit en face-à-face.
- Le traitement antirétroviral a été initié, réintroduit ou changé de la 4^e à la 6^e semaine, conformément aux directives nationales.
- Le principal critère d'évaluation était le décès, toutes causes confondues, 10 semaines après la randomisation.
- Le critère d'évaluation secondaire incluait le décès, toutes causes confondues, à la 2^e, 4^e et 6^e semaine ; le taux de la clairance fongique de LCR par jour pendant le traitement d'induction ; des effets indésirables de grade 3 ou 4 ; et le changement des valeurs de laboratoire par rapport au point de référence.
- La marge de non-infériorité spécifiée était de 10 % pour le seuil supérieur de l'intervalle de confiance (IC) unilatéral à 95 % et l'analyse primaire a été réalisée dans l'intention de traiter la population, comprenant tous les participants ayant été randomisés et ne répondant à aucun critère d'exclusion tardive.
- Les analyses de la sensibilité ont inclus : 1) une analyse par protocole qui exclut les participants ayant raté > 1 jour de n'importe quel traitement unique pendant les 2 premières semaines ou qui ont > 2 semaines de traitement de consolidation au fluconazole entre la 2^e et 10^e semaine. 2) une analyse ajustée pour les covariables pré-spécifiées du site de l'essai, de l'âge, du sexe, du score initial sur l'échelle de Glasgow, du nombre de cellules CD4+, des unités formatrices de colonies cryptocoque (UFC)/ml du LCR, du statut du traitement antirétroviral, du taux d'hémoglobine et de la pression d'ouverture du LCR.

Population de l'étude et suivi

- De janvier 2018 à février 2021, 844 participants ont été soumis à la randomisation, parmi lesquels 30 ont été exclus laissant 814 (407 dans chaque groupe) participants dans un essai en intention de traiter la population.

- Aucun participant n'a raté le suivi et les caractéristiques de référence des participants étaient identiques dans les groupes de l'essai.
- 30 autres participants ont été exclus de la population par protocole.

Principal résultat

- Dans l'analyse en intention de traiter, la mortalité à 10 semaines était de 24,8 % (IC 95 %, 20,7 à 29,3) dans le groupe d'amphotéricine B liposomale et de 28,7 % (IC 95 %, 24,4 à 33,4) dans le groupe témoin.
- La différence fondamentale de la mortalité à la 10^e semaine entre le groupe d'amphotéricine B liposomale et le groupe témoin était de -3,9 % et le seuil supérieur de l'IC unilatéral à 95 % était de 1,2 %, qui se situait dans la marge de non-infériorité pré-spécifiée ($p < 0,001$ pour la non-infériorité).
- Les résultats des analyses ajustées par protocole et pré-spécifiées étaient cohérents avec ceux de l'analyse du principal critère d'évaluation.
- Dans les analyses de supériorité pré-spécifiées comparant le groupe d'amphotéricine B liposomale au groupe témoin, la différence entre les groupes en termes de mortalité à la 10^e semaine était de -3,9 % (IC 95 %, -10,0 à 2,2) dans l'analyse non ajustée, et de -5,7 % (IC 95 %, -11,4 à -0,04) dans l'analyse ajustée pour les covariables associées à la mortalité cryptocoque.

Résultats secondaires

- La mortalité à la 2^e, 4^e et 16^e semaine était cohérente avec les résultats des principaux critères d'évaluation et était dans la marge de la non-infériorité.
- Le taux moyen de clairance fongique du LCR au cours des 14 jours était de $-0,40 \log_{10}$ CFU/ml/jour dans le groupe d'amphotéricine B liposomale et de $-0,42 \log_{10}$ CFU/ml/jour dans le groupe témoin, soit une différence de $0,017 \log_{10}$ CFU/ml/jour (IC à 95 %, $-0,001$ à $0,036$).
- Au cours des 21 premiers jours de traitement, 382 effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été observés chez 210 des 420 participants (50 %) du groupe d'amphotéricine B liposomale et 579 effets indésirables de grade 3 ou 4 chez 263 des 422 participants (62,3 %) du groupe témoin ($p < 0,001$).
- Par rapport au groupe témoin, un pourcentage plus faible de participants du groupe d'amphotéricine B liposomale a présenté des effets indésirables mettant en jeu le pronostic vital (grade 4) (21,7 % contre 30,1 % ; $p = 0,005$), une anémie de grade 3 ou 4 (13,3 % contre 39,1 % ; $p < 0,001$), des transfusions sanguines (7,6 % contre 18 % ; $p < 0,001$) et une thrombophlébite nécessitant un traitement sous antibiotiques (1,9 % contre 6,6 % ; $p = 0,001$). L'augmentation moyenne du taux de créatinine sérique entre le début de l'essai et le 7^e jour était également plus faible dans le groupe d'amphotéricine B liposomale (augmentation de 20,2 % contre 49,7 % ; $p < 0,001$).

Analyse critique

L'essai Ambition de non-infériorité, ouvert, de phase 3, randomisé et contrôlé, a montré que le traitement d'induction de la méningite à cryptocoques chez les personnes vivant avec le VIH avec une

dose unique de 10 mg/kg d'amphotéricine B liposomale, en association avec de la flucytosine et du fluconazole par voie orale, n'était pas inférieur au traitement standard recommandé par l'OMS, qui consistait en une semaine d'amphotéricine B désoxycholate administré avec de la flucytosine. Le traitement d'amphotéricine B liposomale a également été associé à un nombre significativement moins élevé d'effets indésirables.

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

- Cet essai était ouvert, et la prise en charge clinique des participants gravement malades et atteints du VIH à un stade avancé est complexe. Cependant, le principal critère d'évaluation et les principaux critères d'évaluation de la sécurité ont été mesurés de manière objective, et une approche cohérente de la prise en charge du VIH a été convenue au préalable par les chercheurs et appliquée tout au long de l'essai afin d'éviter des stratégies de prise en charge ou des évaluations de résultats différentes dans les groupes.
- Si l'amphotéricine B liposomale n'a pas satisfait au critère de supériorité dans une analyse non ajustée de la mortalité à la 10^e semaine, elle a démontré sa supériorité dans une analyse ajustant les covariables associées à la mortalité cryptococque.
- Les participants ont bénéficié d'un apport préventif de liquides et d'électrolytes pour réduire le risque d'effets toxiques liés à l'amphotéricine B, d'un programme de surveillance sanguine intensive et d'une gestion active des effets indésirables. Ceci peut limiter la généralisation des résultats de sécurité de cet essai dans les milieux à ressources limitées où de telles mesures ne sont pas disponibles.
- Un autre avantage potentiel du traitement d'amphotéricine B liposomale est qu'il peut être possible de réduire la durée de l'hospitalisation nécessaire pour administrer un traitement efficace. Le protocole de l'essai exigeait que tous les participants restent hospitalisés pour une période de surveillance de 7 jours. Toutefois, lorsqu'elle sera étendue dans la pratique réelle, une sortie plus précoce sera probablement possible pour certains patients.

Implications

L'essai Ambition de non-infériorité, ouvert, de phase 3, randomisé et contrôlé, a montré qu'un traitement d'induction comprenant une dose unique élevée d'amphotéricine B liposomale n'était pas inférieur au traitement actuel recommandé par l'OMS pour le traitement de la méningite à cryptocoques associée au VIH. Le traitement expérimental présente moins d'effets indésirables liés aux médicaments et est plus facile à administrer que le traitement standard actuel, ce qui en fait un traitement prometteur dans des contextes où les ressources sont limitées. Cependant, l'amélioration de l'accès à l'amphotéricine B liposomale et à la flucytosine sera nécessaire pour transposer les résultats de cet essai dans des contextes programmatiques.