

## ANRS 12275 – ACTA

### Intitulé du projet

Etude de phase III randomisée et contrôlée comparant fluconazole et flucytosine par voie orale vs une stratégie utilisant l'amphotéricine B pendant 1 à 2 semaines dans le traitement initial de la cryptococcose neuroméningée au cours de l'infection par le VIH.

### Investigateurs et équipe du projet:

**Investigateurs principaux :** Dr Charles Kouanfack (Sud), Pr Olivier Lortholary (Nord)

**Equipe du projet :** Elvis Temfack, Yacouba Mapoure, Victor Sini, Ntandzi Thierry, Alain Kamdem, Sandrine Sa'a, Goula Gertrude, Rina Djubgang, Philomène Vingnie, Embolo Claudilde, Marguerite Wodo, Michelle Alima, Esther Sokeng, Eunice Bagna, Julie Ngomba, Faustin Amougou.

### Contexte et Objectifs de l'étude

La méningite à cryptocoque est une cause majeure de mortalité chez les patients VIH en Afrique avec plus de 500.000 décès/an selon le CDC. L'Amphotéricine B donnée pendant 02 semaines est à la base du traitement initial standard recommandé par l'OMS. Cependant ce médicament n'est pas toujours disponible en Afrique et demande un suivi clinique et biologique minutieux lorsqu'il est utilisé. La Flucytosine est très difficilement accessible en Afrique. La monothérapie à base de Fluconazole couramment utilisée en Afrique est associée à un taux de mortalité élevée ainsi qu'au développement d'une résistance acquise.

Objectif principal : comparer la survie à S2 de différentes stratégies de traitement antifongique d'induction de la Cryptococcose neuroméningée au cours de l'infection à VIH :

- Fluconazole : 1200 mg/j + Flucytosine 100 mg/kg/j pendant 2 semaines
- Amphotéricine B 1mg/kg/j + Fluconazole 1200 mg/j pendant 07 jours
- Amphotéricine B 1mg/kg/j + Flucytosine 100 mg/kg/j pendant 07 jours

Avec les protocoles standards recommandés par l'OMS :  
Amphotéricine B 1mg/kg/j + Flucytosine 100 mg/kg/j pendant 14 jours  
Amphotéricine B 1mg/kg/j + Fluconazole 1200 mg/j pendant 14 jours

Toutes les stratégies seront suivies par un traitement par fluconazole 800 mg/j jusqu'au début du traitement par ARV (à 28 jours +/- 4 jours après l'initiation du traitement antifongique) puis 400 mg/j jusqu'à 10 semaines et enfin 200 mg/j au long cours.

Objectifs secondaires :

- comparer la flucytosine au fluconazole comme traitement inductif adjuvant à l'amphotéricine B.
  - comparer la tolérance des différentes stratégies thérapeutiques.
  - Déterminer le taux de clairance fongique dans le LCR entre J1, J7 et J14 pour chacune des stratégies thérapeutiques.
- Déterminer la proportion de patients dans chaque bras déclarant un IRIS jusqu'à la 10<sup>e</sup> semaine de suivi.

#### **Design de l'étude :**

Essai clinique multicentrique de phase III randomisée, contrôlé non aveugle, de non infériorité.

#### **Lieu :**

L'essai clinique se déroule sur 07 sites dans 04 pays :

- Cameroun : Hôpital Central de Yaoundé et hôpital General de Douala
- Malawi : Kamuzu Central hospital à Lilongwe et Queen Elisabeth hospital à Blantyre
- Zambie : University teaching hospital à Lusaka.
- Tanzanie: Muhimbili hospital et Mwananyama hospital à Dar es Salaam

#### **Population de l'essai**

Nombre de sujets prévus dans l'étude : 698 patients ( 110 au Cameroun, 420 au Malawi, 61 en Zambie, 100 en Tanzanie)

**Critères d'inclusion :**

- Patient âgé de plus de 18 ans avec un premier épisode de méningite à Cryptocoque défini par une encre de chine positive ou un antigène à Cryptocoque positif dans le LCR.
- Acceptant le test VIH.
- Acceptant de participer à l'étude.

**Critères d'exclusion :**

- Grossesse ou allaitement.
- Antécédent d'allergie connue aux médicaments de l'étude
- Contre-indication des médicaments de l'étude du fait d'interactions avec le traitement pris par le patient.
- Prise de > 1200 mg de fluconazole ou de plus d'une dose d'amphotéricine B au cours des deux dernières semaines précédant le screening.
- ALAT > 5 fois la valeur maximale.
- Neutrophiles < 500/mm<sup>3</sup>.
- Plaquettes < 50.000/mm<sup>3</sup>.
- Créatinine: > 2,5mg/dl malgré une rehydratation adéquate.

**Critère de jugement**

-Principal : survie à 2 semaines de traitement dans chaque bras

-secondaires :

- Survie à 4 et 10 semaines de traitement dans chaque bras
- Proportion de patients réalisant un événement indésirable clinique et/ou biologique dans chaque bras
- Taux de clairance fongique du LCR à J1, J7 et J14 dans chaque bras
- Proportion d'IRIS jusqu'à la 10<sup>e</sup> semaine dans chaque bras

**Etat d'avancement de l'étude (Janvier-Octobre 2016)**

|   | <b>Hôpital Central<br/>de Yaoundé</b> | <b>Hôpital Général<br/>de Douala</b> | <b>Total</b> |
|---|---------------------------------------|--------------------------------------|--------------|
| <b>Nombre de<br/>patients attendus</b>  | <b>20</b>                             | <b>10</b>                            | <b>30</b>    |
| <b>Nombre de<br/>patients screennés</b> | <b>78</b>                             | <b>46</b>                            | <b>124</b>   |
| <b>Nombre de<br/>patients exclus</b>    | <b>9</b>                              | <b>4</b>                             | <b>13</b>    |
| <b>Nombre de<br/>patients inclus</b>    | <b>7</b>                              | <b>16</b>                            | <b>23</b>    |

**Durée du projet**

**Durée globale du projet : 54 mois**

**Durée du projet au Cameroun : 36 mois**

**Perspectives et valeurs ajoutées**

Les résultats de cet essai clinique multicentrique (le premier de cette ampleur) permettront d'évaluer de nouvelles stratégies thérapeutiques antifongiques plus propices aux contextes des pays à ressources limitées par rapport aux traitements actuellement préconisés par l'OMS et l'Infectious Disease Society of America. Des traitements antifongiques efficaces, sûres, facilement administrables et tolérés doivent être identifiés urgemment pour cette méningite grave afin de diminuer la mortalité importante de ces patients.