

AMBIZYGO :

**Étude de phase II de l'efficacité d'une monothérapie
d'amphotéricine B liposomale (AmBisome®) à
posologie élevée [10mg/kg/j] dans le traitement
initial des zygomycoses**

Fanny Lanternier

Service de maladies infectieuses

Hôpital Necker Enfants Malades, Paris

Promoteur : Assistance Publique – Hôpitaux de Paris

Investigateur Coordonnateur : Dr Fanny Lanternier

Responsable scientifique: Pr Olivier Lortholary

Investigateurs: Infectiologues, Réanimateurs, Hématologues

Méthodologiste: Caroline Elie

Chefs de projet : Béatrice Barbier (URC Paris Centre) / Valérie Millul (DRCD)

ARC : Prissile Bakouboula, URC Paris Centre

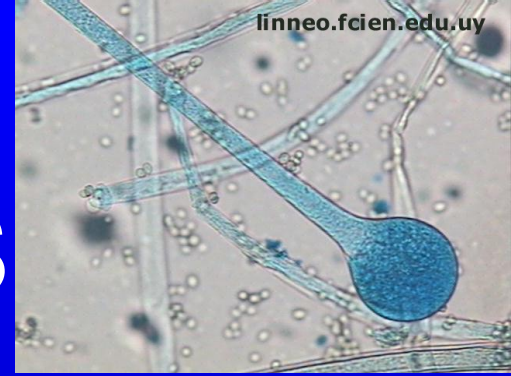
Gestion pharmaceutique: Jean-Roch Fabreguettes, U.E.C. de l'AGEPS

Radiologue référent: Dr Sylvain Poirée, Hôpital Necker-Enfants Malades Paris

Mycologue référent: Dr Eric Dannaoui, CNRMA Institut Pasteur Paris

Hématologue référent: Pr Raoul Herbrecht, Hôpital de Hautepierre Strasbourg

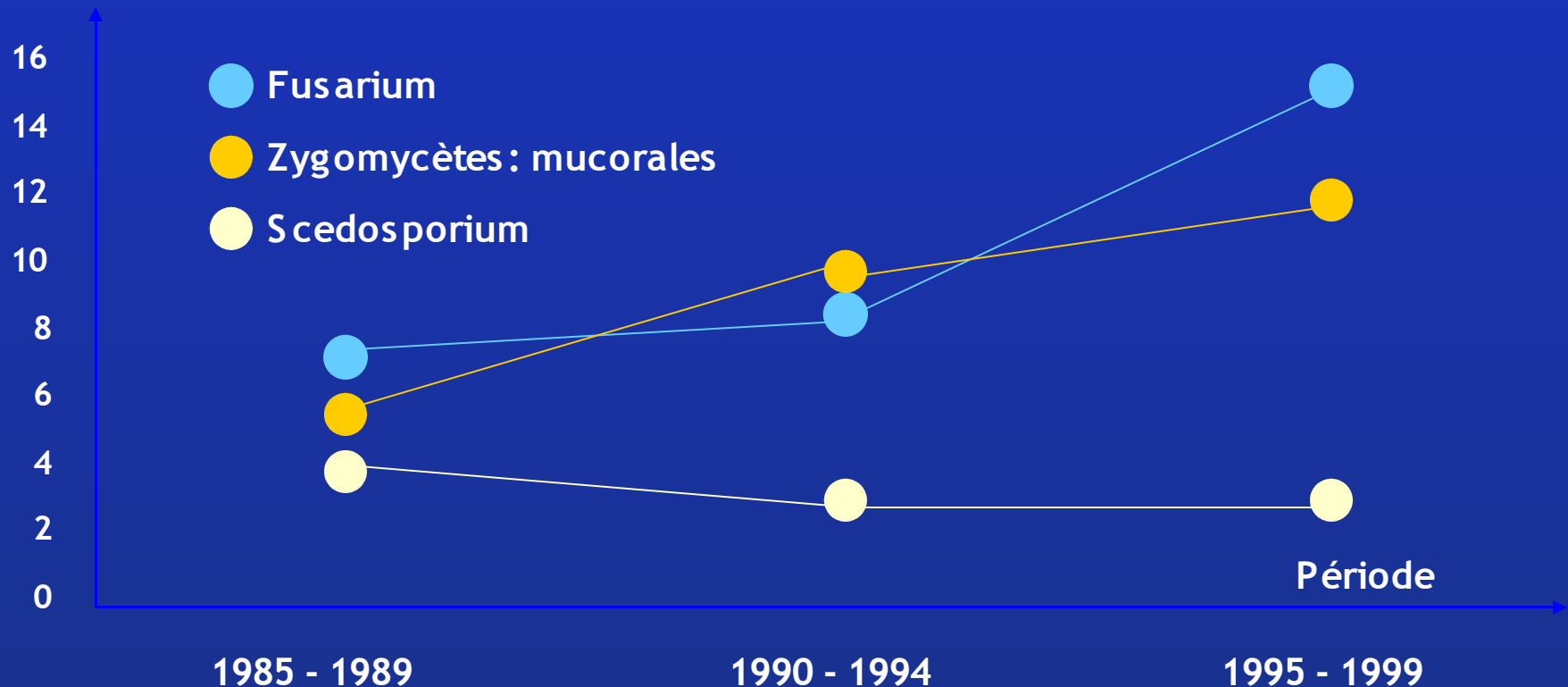
ZYGOMYCOSES



- Filamenteux saprophytes, cosmopolites
- Inhalation, voie transcutanée ou digestive
- Infections angio-invasives
- Terrain:
 - Diabète (36%) (acidose, diabète déséquilibré)
 - Cancer (17%)
 - Transplantation d'organe (7%)
 - Greffe de moelle (5%)
 - Insuffisance rénale (4%)
 - Corticothérapie

Émergence des infections à champignons filamenteux après allogreffe de moelle

Infections (no.)

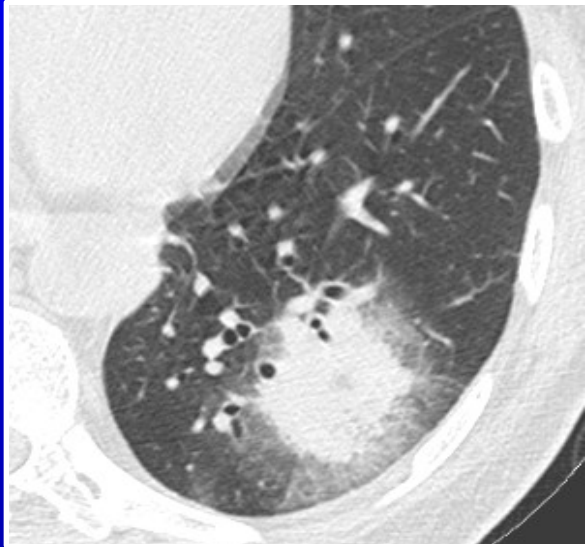


DONNES SURVEILLANCE EPIDEMIOLOGIQUE EN FRANCE

- Reprise des cas de zygomycoses en France par le biais du CNRMA et de l'InVS via le PMSI
- Nombre de cas entre 1997 et 2006: 547 cas
- Etude rétrozygo:
 - Recenser de façon exhaustive les cas de zygomycoses survenus en France entre janvier 2005 et décembre 2007
 - En se basant sur les données du CNR et du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI)
 - Contact avec les mycologues des différents centres pour recueil des données épidémiologiques

Zygomycose ou aspergillose?

Mucorale

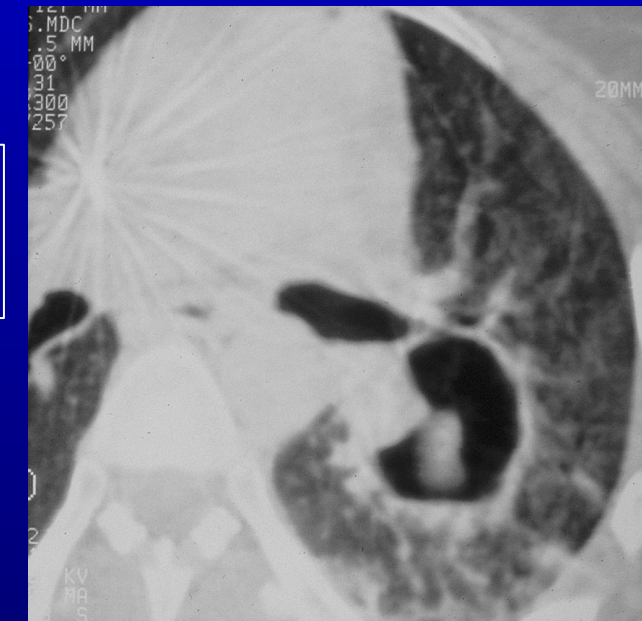


Signe du Halo

...ASPERGILLUS



Signe du croissant gazeux



ZYGOMYCOSE: TRAITEMENT

- Terrain = correction des facteurs favorisants; diminution corticothérapie
- **Exérèse chirurgicale précoce**
 - Toute localisation
 - Débridement le + complet possible parfois délabrant
 - Reconstruction après guérison
- Rôle des facteurs de croissance hématopoïétiques; transfusions leucocytaires?
- Rôle de oxygénothérapie hyperbare?

ZYGOMYCOSE: TRAITEMENT

RETROSPECTIF

- Amphotéricine B deoxycholate
 - 87-2001, hémopathies (n=39) Réponse: 23%, *Pagano L, Haematologica 2004*
 - Etude rétrospective cas littérature (n=532), survie 61% *Roden CID 2005*
- Dérivés lipidiques de l'amphotéricine B
 - ABCD 4,8 mg/kg, 2ème ligne, réponse: 60% (n=20) *Herbrecht R, EJCM 2001*
 - ABLC, 2ème ligne, réponse: 71% (n=24) *Walsh TJ, CID 1998*
 - L-AmB, réponse: 58% (n=12) *Pagano L, Haematologica 2004*
 - Etude rétrospective cas littérature (n=116), survie 69% *Roden CID 2005*
 - Importance du traitement chirurgical +++++

Traitement par fortes posologies d'Amphotericine B liposomale (10 mg/kg)

- Intérêt d'utiliser une forte posologie d'**AmBisome®**, formulation liposomale d'amphotéricine B:
 - Cmax AmBisome 10 mg/kg
 - Modèles animaux: meilleure efficacité de fortes doses
 - Cas décrits de rattrapage par 10 mg/kg après échec de 3 mg/kg
- L'**AmBisome®** à 10 mg/kg est actuellement recommandé par les experts français, en particulier par l'APHP/COMAI, comme traitement de 1^{ère} ligne de ces infections

ZYGOMYCOSE: TRAITEMENT PAR POSACONAZOLE

Van Burik J et al, CID 2006; 42:e61-5.

- Etude rétrospective de zygomycoses réfractaires ou intolérance à un traitement de référence
- Posaconazole: 800mg/j (durée fonction de la réponse et de la persistance du facteur favorisant)
- N=91
- 52% hémopathie, 30% allogreffés
- Réponse à S12: 60% (RC:14%, RP:46%)
- Survie à 3 mois: 62%

AmBizygo

Étude de phase II de l'efficacité d'une monothérapie d'amphotéricine B liposomale (AmBisome®) à posologie élevée [10mg/kg/j] dans le traitement initial des zygomycoses

- **Objectif principal** : Montrer que le traitement initial des zygomycoses par une monothérapie d'AmBisome à une posologie initiale élevée de 10mg/kg/j aura une **efficacité** significative sur le taux de réponses favorables à S4 ou en Fin de traitement (réponse complète ou partielle). Taux de réponses souhaité est au moins de 60%.

OBJECTIFS SECONDAIRES

Étude prospective de phase II en ouvert, non comparative et multicentrique
Évaluer

- la tolérance du traitement à 12 semaines
- l'efficacité à 12 semaines
- la dose cumulée efficace reçue par le patient,
- le bénéfice d'un traitement chirurgical associé
- la survie et le taux de rechute à 6 mois

Critères d'évaluation de l'étude

- Le **critère de jugement principal** de l'efficacité sera le taux de réponses favorables correspondant aux réponses complètes et partielles à S4 ou en fin de traitement si il survient avant 4 semaines. Les réponses étant mesurées sur un critère composite clinique, radiologique et /ou mycologique :
 - Réponse complète
 - Réponse partiel
 - Réponse stable
 - Échec

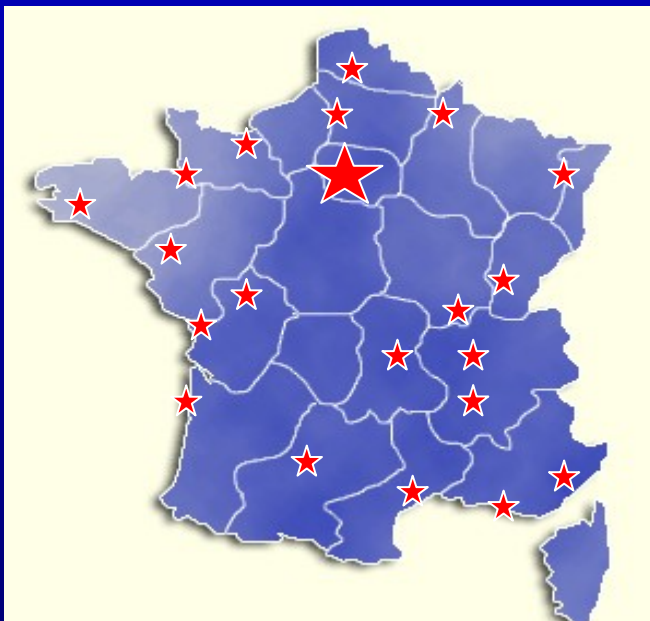
CARACTERISTIQUES DE L'ETUDE

Nombre de patients à inclure : **27**

Efficacité si 13 succès sur 27

Nombre de centres : 43 centres hospitaliers déclarés dont 28 ouverts

Essai thérapeutique de phase II, non comparatif, multicentrique, prospectif et réalisé en ouvert



Début de l'étude : 18 Juin 2007 (date de la 1^{ère} inclusion)

Durée de recrutement : 24 mois

Durée de participation : 6 mois

Durée de l'étude : 30 mois

Fin des inclusions : Juin 2009

Fin de l'étude : Décembre 2009

Critères d'inclusion

- **Homme ou femme, sans limite d'âge:**

1) présentant sur une biopsie tissulaire des filaments larges peu septés compatibles avec un zygomycète

ou

2) présentant un zygomycète en culture associé à des anomalies cliniques ou radiologiques compatibles avec une infection fongique invasive évolutive dans les 72 heures précédant l'inclusion et ce quelle que soit la pathologie sous-jacente du patient

- **Obtention préalable du consentement signé du patient ou des titulaires de l'autorité parentale.** En cas de **situation d'urgence**, consentement recueilli auprès d'un membre de la famille ou d'une personne de confiance s'ils sont présents.

- **Personne affiliée à un régime de Sécurité Sociale (bénéficiaire ou ayant droit) :**
Article L.1121-11 du CSP

Critères de non inclusion

- Espérance de vie inférieure à 72 heures,
- Grossesse,
- Allaitement,
- Hypersensibilité grave connue à un polyène.
- Absence de documentation diagnostique histologique ou mycologique de zygomycose
- Traitement préalable excédant 5 jours par un polyène dans le mois précédent l'inclusion
- Traitement préalable excédant 5 jours par un autre antifongique actif sur les zygomycètes (itraconazole, posaconazole) dans le mois précédent l'inclusion

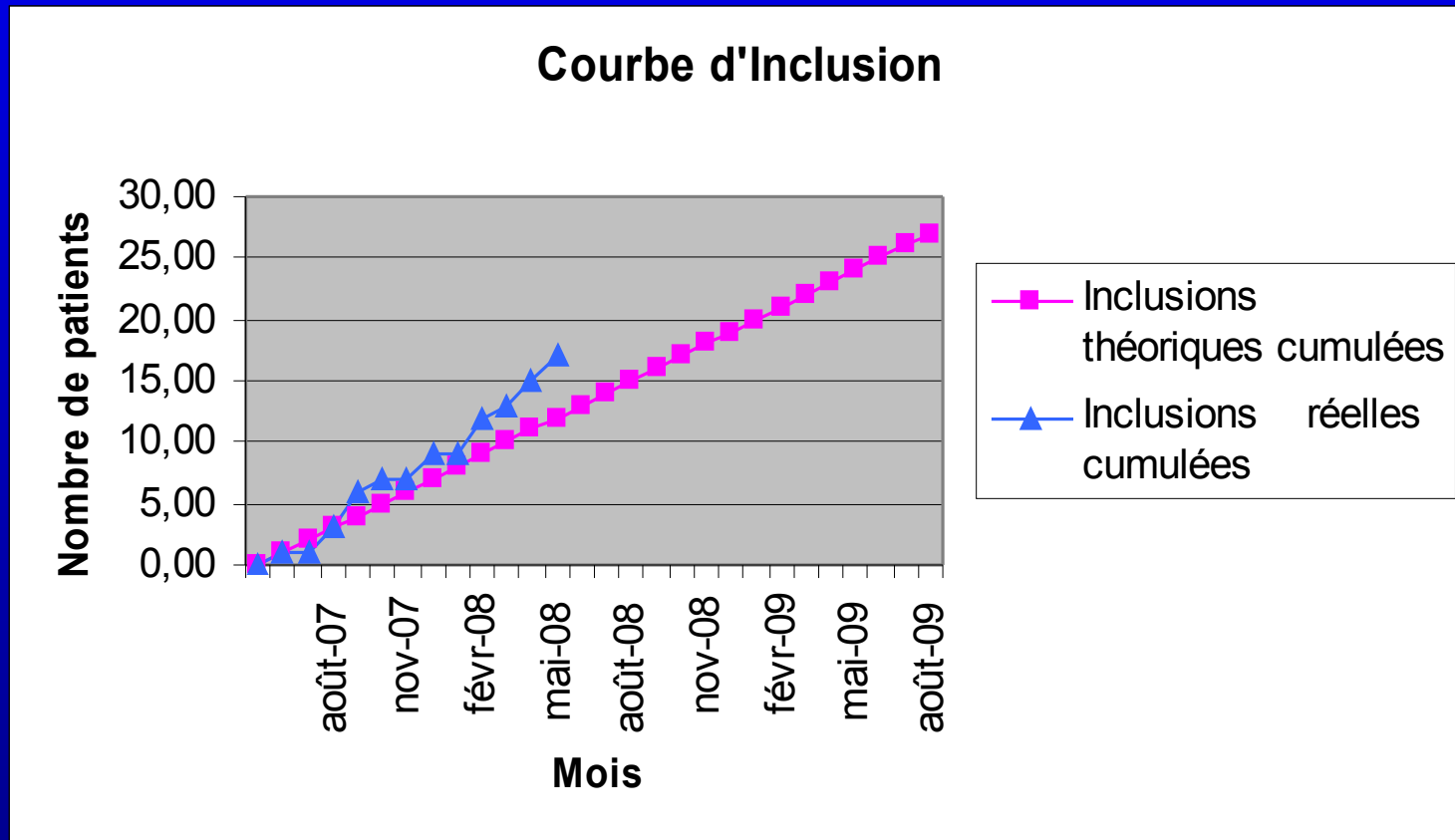
Tableau de suivi des patients

	S00	S1	S2	S4	S12	Fin Tt	S24
Consentement	X						
Evaluation clinique	X	X	X	X	X	X	X
Examen ORL (si atteinte rhinofaciale)	X		X	X	X	X	X
Evaluation biologique NFS, Plaquettes, TP, Na, K, Mg, Glycémie à jeun, CRP, HbA1c, Fer, Ferritine, Créatinine, ASAT, ALAT, Phosphatase alcaline, gamma-GT, bilirubine totale, albumine	X	X	X	X	X	X	X
Sérologie VIH, b-hCG, Clairance de la créatinine, électrophorèse des protides, TCA	X						
Photo en cas d'atteinte ORL ou cutanée Iaire ou IIaire	X		X	X	X	X	X
Evaluation radiologique Scanner thoracique coupes fines et abdomino-pelvien Scanner des sinus IRM cérébrale IRM membre (si atteinte post-traumatique)	X X X X		X	X	X	X	X
Evaluation mycologique Biopsie (si atteinte respiratoire, ORL, ou cutanée/tissus mous) LBA (si atteinte respiratoire) Conservation de la souche responsable de l'infection au CNRMA	X X X X		X	X	X	X	

Produits de l'étude

- Description : Amphotéricine B liposomale : AmBisome®, poudre pour suspension injectable, flacon de 50mg
- Posologie et schéma thérapeutique :
10 mg/kg/j puis poursuite à la posologie maximale tolérée pendant 4 semaines.

ETAT D'AVANCEMENT DE L'ETUDE



19 patients inclus

Merci pour votre participation

- Description : Amphotéricine B liposomale : AmBisome®[®], poudre pour suspension injectable, flacon de 50mg
- Origine : Gilead Sciences
- Posologie et schéma thérapeutique :
10 mg/kg/j puis dose maximale tolérée pendant 1 mois

CONCLUSION

- Prévalence en augmentation
- Pas d'étude prospective
- Traitement:
 - Forte posologie d'amphotéricine B liposomale (10 mg/kg) en 1 ère ligne: en cours d'évaluation
 - Posaconazole: en relais (développement de la voie IV interrompu)