

Particularités des infections fongiques en hématologie pédiatrique

Lyon, 16 juin 2009
Valérie Mialou



Généralités

Généralités (1)

PARTICULARITES PEDIATRIQUES DES INFECTIONS FONGIQUES:

- **Particularités liées à l'hôte: facteurs prédisposant différents**
- **Particularités diagnostiques (imagerie, ponctions, LBA plus difficiles à réaliser → AG)**

PARTICULARITES PEDIATRIQUES DES ANTIFONGIQUES:

- **Particularités pharmacocinétiques**
 - **Résorption modifiée, Volume de distribution ↑, liaison aux protéines plasmatiques ↓ avant 1 an, immaturité de réactions métaboliques voire activation de certaines voies métaboliques chez le NN, FG néonatale ↓ à 30%**
- **Particularités pharmacodynamiques**
 - **Tolérance en général meilleure ; certains EI spécifiques**
 - **Risque ↑ d'erreurs médicamenteuses : Prélèvement de faibles volumes et voie IV, formes galéniques orales non adaptées**
- **Peu ou pas d'études pédiatriques pour la plupart des médicaments**

Médicaments pédiatriques : Nouvelle réglementation européenne



European Medicines Agency

**Better medicines
for children**

Overview of the European Medicines Agency's
role in the European regulatory environment
for paediatric medicines

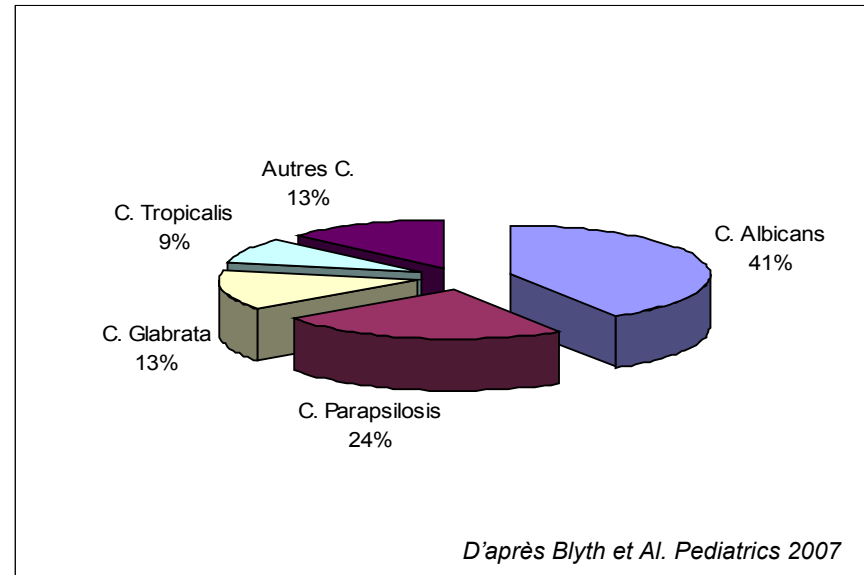
- **Règlementation pédiatrique : entrée en vigueur en 2007**
- **Juillet 2008 : Nouveaux médicaments**
 - Études pédiatriques sauf exception
 - Extension brevet 6 mois (2 ans si médicament orphelin)
- **Janvier 2009**
 - Idem pour modification d'AMM (indication, forme, voie)
- **AMM spécifique à la pédiatrie créée par l'EMA: la PUMA: Paediatric Use marketing Authorization**
 - Développement spécifiquement pédiatrique

Généralités (2)

EPIDEMIOLOGIE PEDIATRIQUE:

- **Candida:**

- 1. *C. Albicans*
- 2. *C. Parapsilosis*
- 3. autres candidas avec:
 - *C. Glabrata*
 - *C. Tropicalis*
 - *C. Krusei*
 - *C. Guillermondi*
 - *C. lusitaniae*



- **Aspergillus: incidence moindre que chez l'adulte:**

- *1 à 2 cas par an dans le service avec 40 nouvelles leucémies aigües et 30 allogreffe par an environ*
- *Pulmonaire quasi exclusivement (sinusites rares chez l'enfant)*

- **Autres agents fongiques: rares ++**

Études pédiatriques

Amphotéricine B liposomale

• UTILISATION PROPHYLACTIQUE

- **Étude pilote : prophylaxie primaire des IFI chez des enfants allogreffés**
 - Ambisome® 3 mg/kg/j, D₀ à D₁₀₀, 51 enfants
 - Survie globale : 62,4 %
 - IFI = 5 IMI: 0 à J100
 - 0 arrêt précoce de traitement pour intolérance
- Prophylaxie bien tolérée et pouvant prévenir IFI (surtout *Aspergillus*...)
 - Étude randomisée nécessaire

[Roman E., *Pediatric Blood Cancer*, 2008; 50:325-30]

- **Étude pilote : prophylaxie secondaire des aspergilloses invasives lors allogreffe de CSH**
 - 11 adolescents (11-18 ans), ATCD AI prouvée (4) ou probable (7) (9RP et 2RC de l'aspergillose avant greffe)
 - Ambisome® 1 mg/kg/jour : J₀ à prise de greffe puis voriconazole oral 200 mg x 2/j
 - Durée moyenne de traitement : 30 j (19-36) et 152 j (19-210)
 - 8 patients vivants à J₁₈₀ : 6 RC + 2 « RC »
 - 3 pts décédés : 2 de rechute de LA + 1 de non prise de greffe
 - Dont 2 avec rechute de l'IFI 1 AI possible et 1 probable : rechute au site initial
 - ! arrêt précoce voriconazole chez les 2 patients

[Allinson K., *Journal of Antimicrob chemotherapy* 2008; 61: 734-42]

Amphotéricine B liposomale (2)

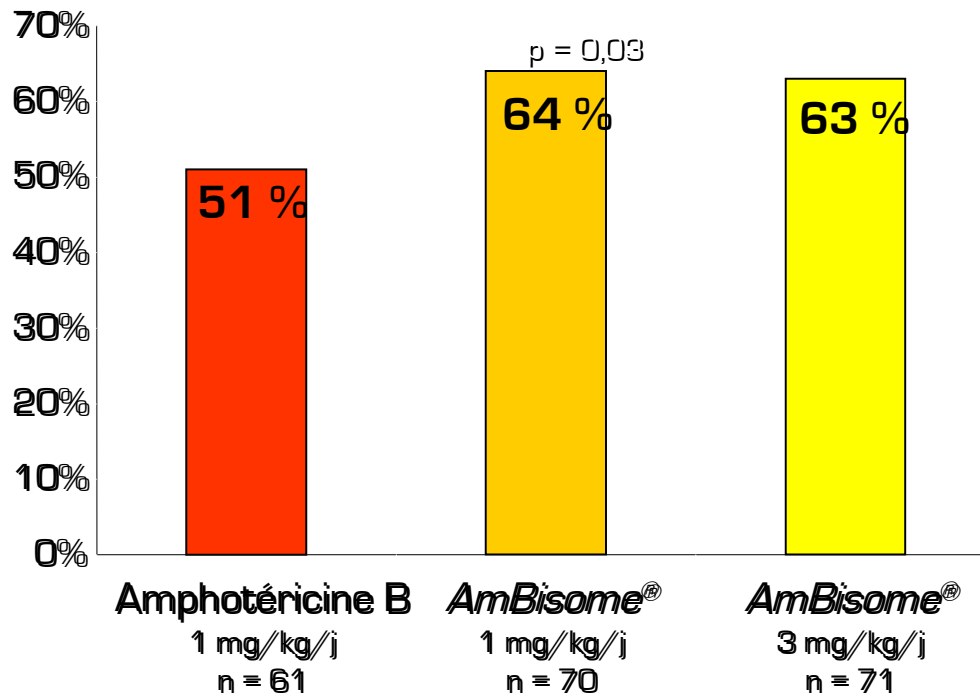
- UTILISATION EMPIRIQUE EN PEDIATRIE
 - Etude multicentrique randomisée en ouvert. 204 enfants neutropéniques.
 - *AmBisome*® 1 mg/kg/j n=70,
 - *AmBisome*® 3 mg/kg/j n=71,
 - Amphotéricine 1 mg/kg/j n=61.

[Prentice et Al. Br J Haematol 1997; 98: 711-8.]

Efficacité *versus* amphotéricine B

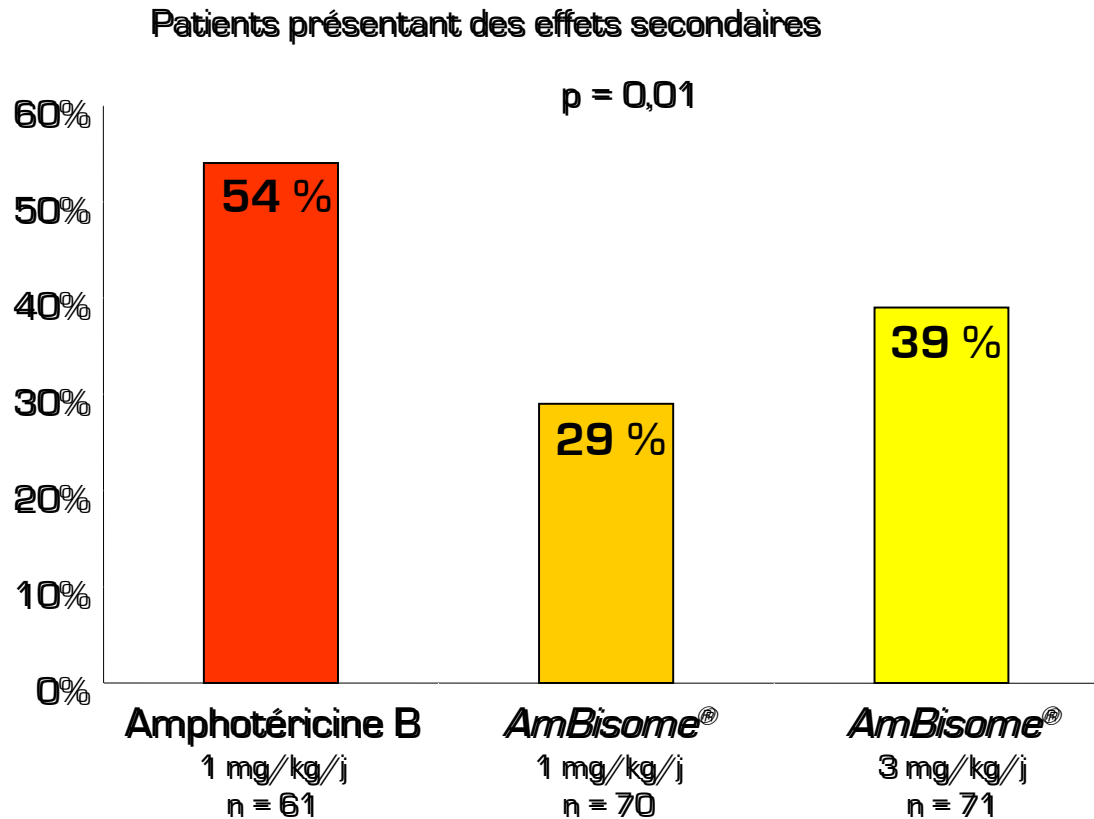
Succès clinique

(% de patient chez lesquels une absence de fièvre a été observée sur 3 jours consécutifs et jusqu'à la fin du traitement)



AmBisome® (3 mg/kg/j) est significativement plus efficace que l'amphotéricine B chez l'enfant

Tolérance *versus* amphotéricine B



AmBisome® à 1 ou 3 mg/j est significativement mieux toléré que l'amphotéricine B chez l'enfant : 2 à 8 fois moins d'effets secondaires

Amphotéricine B liposomale

• UTILISATION CURATIVE

- Première étude Pédiatrique:

Etude multicentrique randomisée conduite en ouvert dans le traitement compassionnel

13 enfants présentant une infection fongique, évaluables pour l'efficacité *AmBisome*®
0,5 à 3 mg/kg/j.

Tx de réussite 86% (2 DC) avec peu d'EII [O. Ringden et Al. Mycoses, 1993; 1: 124-129]

- Étude de dose: étude ouverte, multicentrique : traitement IFI probables ou prouvées par Amphotéricine B liposomale haute dose (adultes + enfants)

- o 11 enfants sur 34 patients (2 AI prouvées + 32 probables)
- o *Ambisome** 10 mg/kg durant 5 jours puis 3 mg/kg pendant 9 jours ...
- o Réponse favorable : 68% à J15 et 62% en fin d'étude
- o Survie globale : 88% et 74 %
- o Néphrotoxicité (Créat x 2) : 32% (36% chez l'enfant)

[McLintock L.A et Al. Haematologica; 2007; 92: 572-573]

Amphotéricine B formulation lipidique

- Etude Clear: Etude d'efficacité et de tolérance de l'Abelcet® chez l'enfant:
 - 548 enfants inclus de 1996 à 2000 dont 300 transplantés (MO + autres)
 - 285 infections documentées + 263 présumées
 - Réponses (255 pts évaluables):
 - Totales (=cured + improved + stables) : 71.4%
 - Candida: 72%
 - Aspergillus: 59% (transplant: 48% non transplant 71%)
 - Toxicité: augmentation de la creat (12-20 ans +++)
mais sans tox rénale sévère.

Développement Pédiatrique de Caspofungine

Walsh - Protocole 033 :
Etude de PK chez les Enfants & Adolescents
de 2 à 17 ans (n=39)

Sélection de la Dose

Maertens - Protocole 044
: Traitement Empirique
(n=~75)

Zaoutis - Protocole 043 :
Infections
Documentées à *Candida* ou
Aspergillus
(n=~50)

Etudes de PK pédiatrique chez les Jeunes Enfants
(3-24 mois) - Protocole 042
& Nourrissons / Nouveau-Nés (0-3 mois) - Protocole 058

Protocole 033:

Etude de Pharmacocinétique chez les patients de 2 à 17

ans

- Population: Enfants et Adolescents Neutropéniques avec Hémopathies Malignes
- Doses de Traitement : Caspofungine 1x jour
 - 1.0 mg/kg (max 50 mg): 9 patients
 - 50 mg/m² (max 70 mg): 18 patients
 - 70 mg/m² (max 70 mg): 12 patients
- Résultats:
 - A la dose de 1.0 mg/kg :
l'AUC de Cancidas était significativement inférieure à celle observée chez les adultes à 50 mg/j : *sous-dosage possible*
 - A la dose de 50 mg/m²/jour :
PK de Cancidas® chez les patients de 2 à 17 ans similaire à la courbe cinétique observée chez les adultes, pour tous les groupes d'âge.

Protocole 044:

- Etude multicentrique, randomisée, en double-aveugle pour évaluation de l'efficacité et de la tolérance en EMPIRIQUE:

Caspofungine versus

AmphoB liposomale

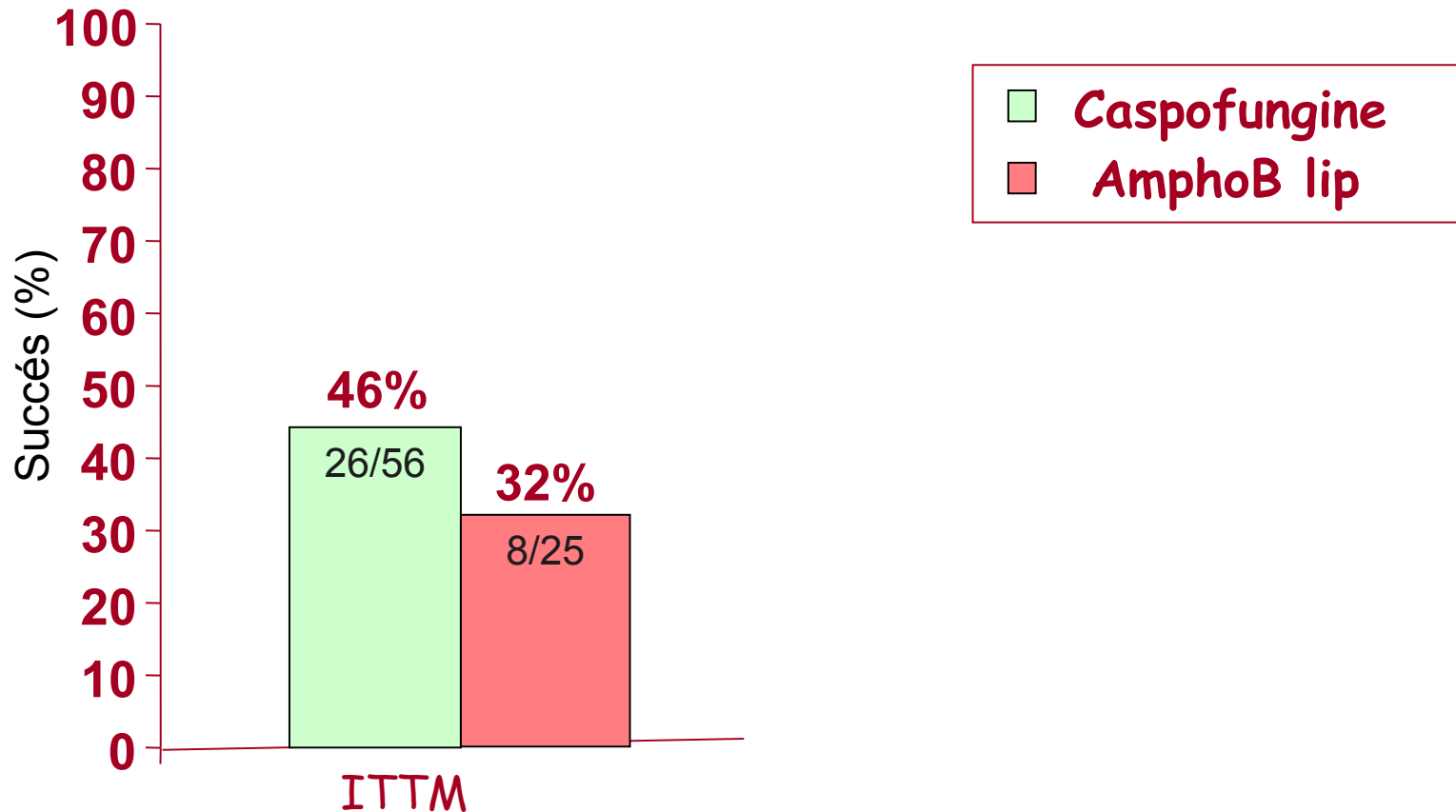
50 mg/m² j
(70 mg/m² à J 1)

3 mg/kg/j

- 82 patients inclus.
Randomisation 2 cancidas® vs 1 ambisome®

Protocole 044: efficacité Globale

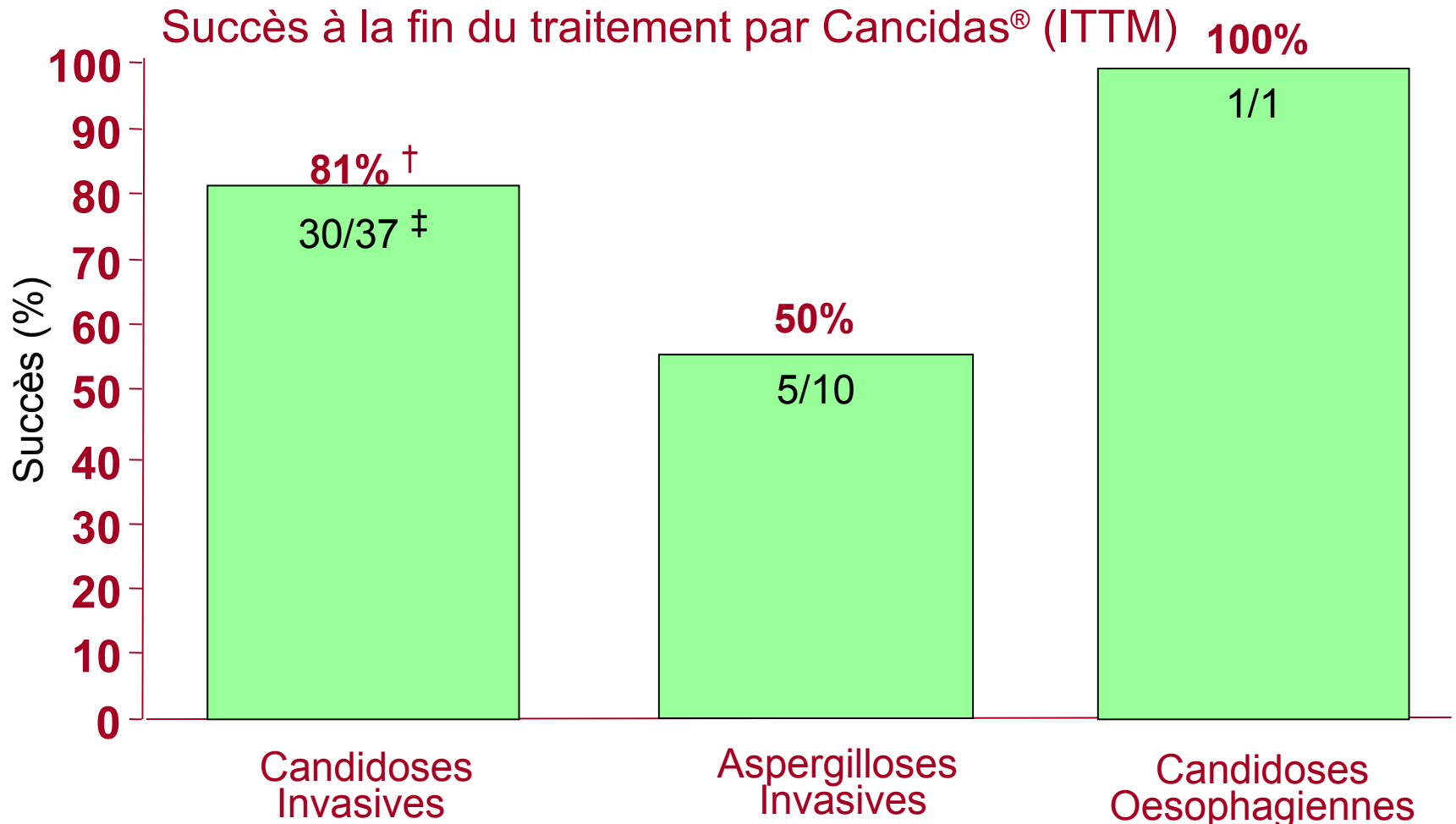
Réponse Globale Favorable



Protocole 043:

- Etude prospective CURATIVE en ouvert, non comparative, évaluant Cancidas® en première ligne de traitement ou en sauvetage dans les infections documentées à *Candida* (*Candidoses invasives ou oesophagiennes*) ou *Aspergillus* chez les patients âgés de 3 mois à 17 ans
- Posologie:
 - Cancidas® 50 mg/m² /j, suivant une dose de charge de 70 mg/m² à J1 (maximum 70 mg/jour)
 - Maintien de Cancidas® à 70 mg/m² (max 70 mg) autorisé chez les patients non répondeurs
- 49 Enfants inclus âgés de 6 mois à 17 ans

Protocole 043: efficacité par type d'infection

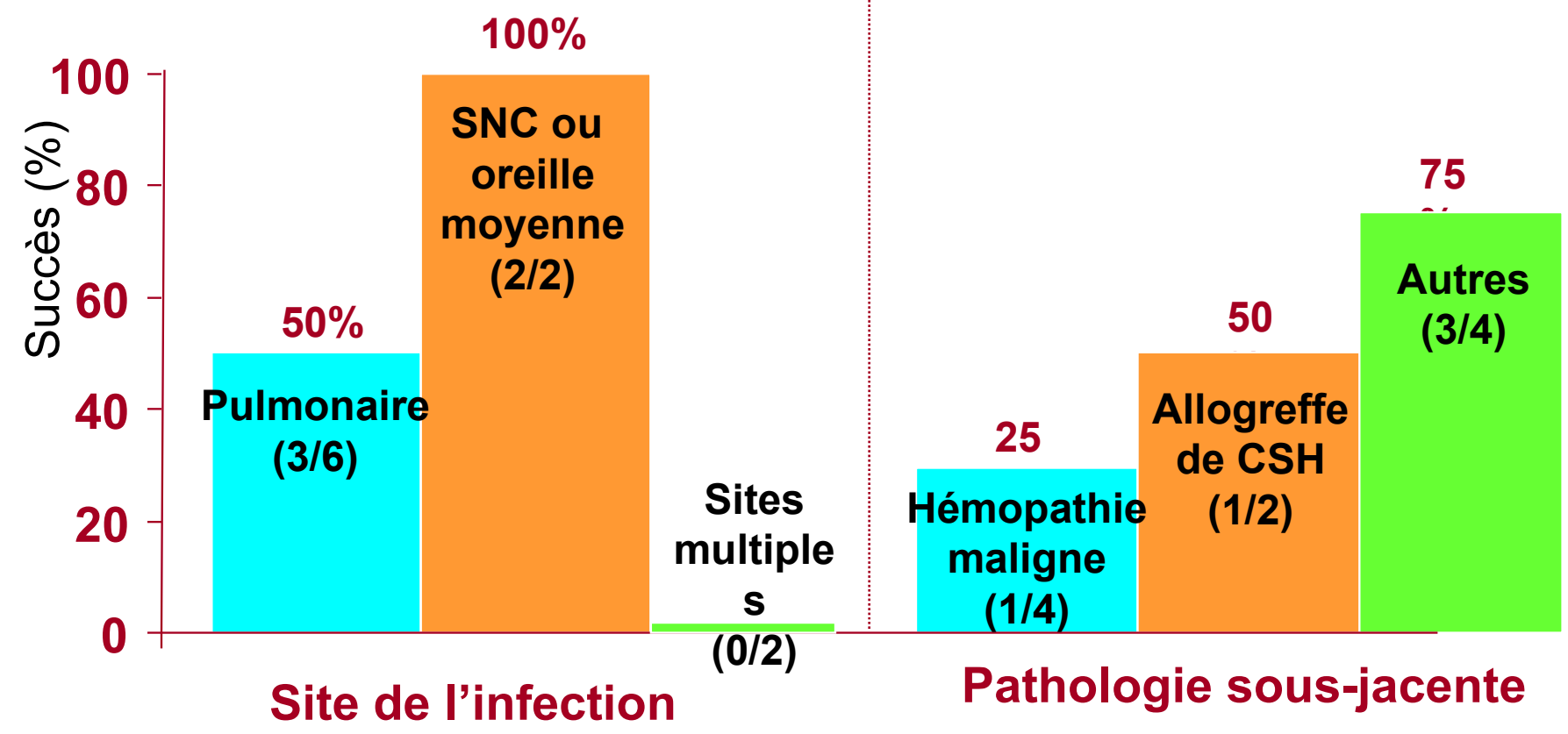


[†] Les réponses favorables étaient rencontrées pour toutes les espèces de *Candida*

[‡] 7/8 succès pour les infections documentées à *C. parapsilosis*

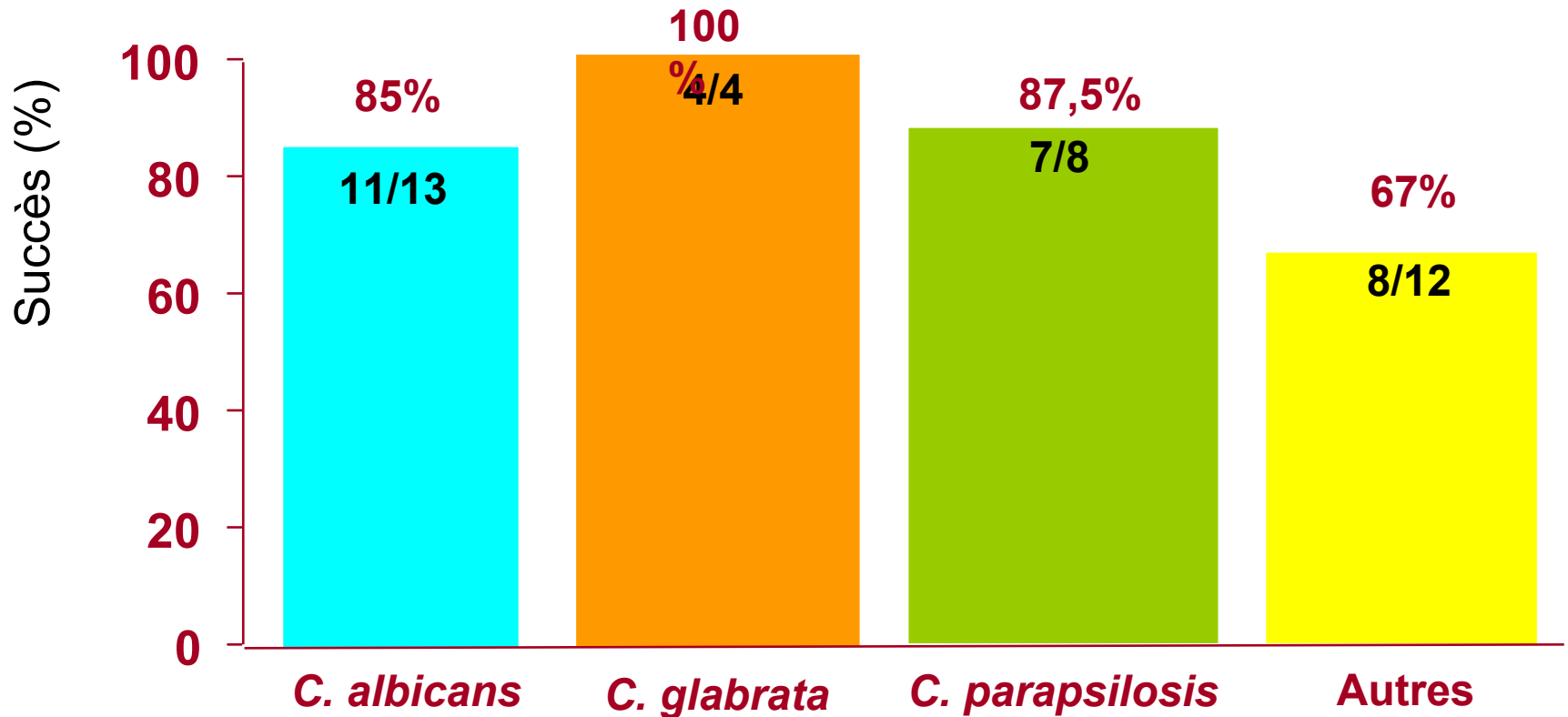
Protocole 043: Efficacité dans l'Aspergillose Invasive

Succès confirmé selon la pathologie sous-jacente



Protocole 043: Efficacité dans la Candidose Invasive

Succès selon l'espèce de *Candida* spp



Voriconazole:

- PROPHYLAXIE / PHARMACOCINETIQUE:

- Étude rétrospective chez 16 enfants après allogreffe de moelle et recevant une prophylaxie par voriconazole IV ou per os
 - Age : 0.5 à 16 ans (médian : 8 ans)
 - Dosages 5 à 7 jours après début ou modification du traitement
 - 53% des prélèvements : taux résiduel $\leq 0.5 \mu\text{g/ml}$
 - 75 % des patients sont âgés de moins de 8 ans
 - 50% des patients ont un taux $\ggg 0.5 \mu\text{g/ml}$ (3.5 à 10 mg/kg \times 2 / j)
 - Variabilité intra-individuelle des taux résiduels à posologie constante
 - Passage à un traitement IV chez 3 patients n'améliore pas la PK
- Recommandation d'un suivi TR chez les + jeunes

Morris JD, ASCO 2007 (Abstract 7105)

NB: TR thérapeutiques recommandés: 2-4 mg/l

Voriconazole:

- PHARMACOCINETIQUE:

- Étude de pharmacocinétique de population, enfants de 2 à 12 ans

- Biodisponibilité diminuée de 50 % par rapport à celle de l'adulte
- Exposition diminuée chez l'enfant : taux plasmatiques < taux chez l'adulte
- 3 posologies : 4 - 6 et 8 mg/kg : AUC x 2

- Recommandations de posologie :
 - o 7 mg/kg x 2 par voie IV sans dose de charge
 - o 200 mg X 2 par voie orale (*sans tenir compte du poids de l'enfant !!*)

Voriconazole:

- CURATIF:

- 69 patients dont 58 avec IFI probable ou prouvée en « sauvetage »
- Durée médiane ttt vorico: 93 j
- Terrain:
 - Granulomatoses septiques chroniques
 - Hémopathies malignes/ aplasie médullaire
 - AlloG
- Réponse globale (RC + RP): 45%
 - Aspergillose: 43%
 - Scedosporiose (8 cas): 63% ► Bonne efficacité
 - Candida: 24%
- 23 AE dont 3 ont entraîné l'arrêt du tt (2 tox hépatique, 1 chéleite):
 - > Bonne tolérance_

Micafungine

- Curatif: Étude internationale de non infériorité randomisée en double aveugle candidémies et candidoses invasives en pédiatrie
- 109 patients 2003-2005
- Micafungine 2 mg/kg vs Ambisome 3 mg/kg
- Durée médiane de traitement 15 j (12 - 42 j chez l'enfant)
- Tx de succès: 72% (mica) versus 76% (ambisome) p=ns
- Non infériorité démontrée y compris :
 - < 2 ans
 - Prématurés
 - Nouveaux-nés : 0 à 4 semaines
- Quelle que soit l'espèce de Candida et le statut neutropénique
- Moins d'effet indésirable: moins d'arrêt de tt pour micafungine
- AMM : indications pédiatriques et recommandations de posologie (y compris le nouveau-né)

Posaconazole

- Aucune étude pédiatrique publiée en terme de pharmacocinétique ou d'efficacité
- Une étude en cours en prophylactique
[Groll et Al. Mycoses 2008]

Anidulafongine

Pas d'étude d'efficacité ni d'étude randomisée pédiatrique publiée

Associations thérapeutiques

- Pas d'étude randomisée publiée en pédiatrie seulement séries rapportée en sauvetage:
 - Caspo + autres: 60% réponses (28 enfants) [*Groll et Al.*]
 - Caspo + vorico ou amphoB [*Merlin et Al. Pediatr Infect Dis J 2006*]:
 - 85% réponses aspergilloses (8 pts)
 - 67% réponses Candidoses (6 pts)
 - Micafungine + autres: 45% réponses (58 pts) dans aspergilloses [*Flynn et Al. ICAAC 2006*]
 - Traitement en association dans les aspergilloses invasives: [*Cesaro et Al. BMC infect dis 2007*]
 - 18 pts : caspofungine + amphotéricine B liposomale
 - 9 pts : caspofungine + voriconazole
 - 9 pts : séquentiel
 - Réponse favorable : 39 %, 56%, 56% à J100

Antifongiques à disposition en pédiatrie

Les antifongiques: AMM pédiatriques et posologies

	Préventif	Empirique	Candidoses	Aspergilloses	Posologies pédiatriques
Ampho B convent	N	N	N	N	0.5-1.5 mg/Kg/j
Ampho B lipidique	N	N	Oui*	Oui*	5 mg/Kg/j
Ampho B liposomale	N	Oui	Oui*	Oui*	3 mg/Kg/j
Fluconazole	N	N	Oui	N	6-12 mg/Kg/j
Itraconazole	N	N	N	N	2.5-5 mg/Kg/j
Voriconazole	N	N	Oui*	Oui	7 mg/Kg X 2/j
Posaconazole	N	N	N	N	400-800 mg/j en 2 à 4 prises
Caspofungine	N	Oui	Oui	Oui*	50 mg/m2
Micafungine	Oui	N	Oui*	N	1-4 mg/Kg/j

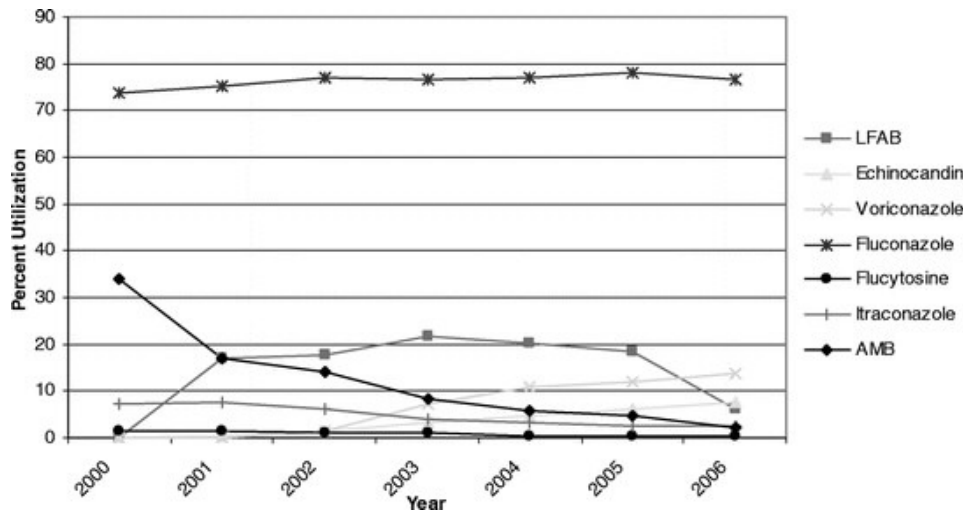
* En deuxième ligne

Blyth et al. Pediatrics 2007

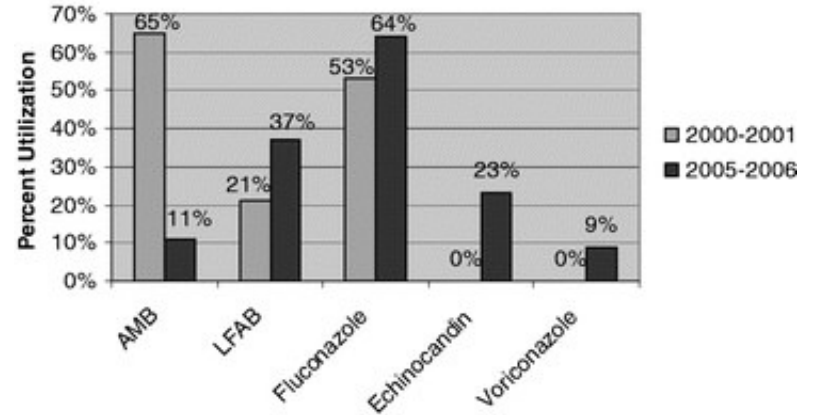
Et études d'AMM

Le changement de pratiques en pédiatrie

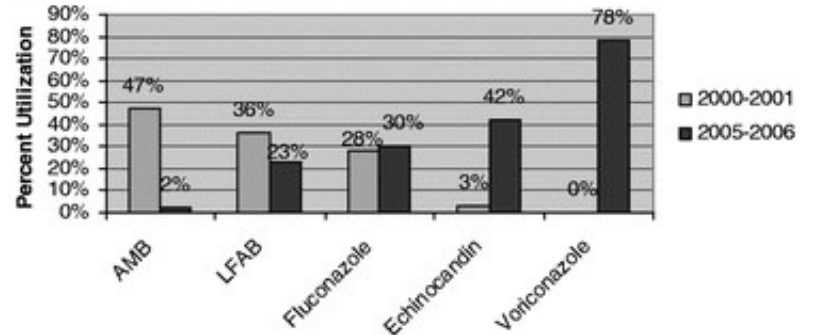
Prasad et Al. *Pediatr inf dis J* 2008



A Candidoses



*A B Aspergilloses



*Statistically significant difference in all drugs except fluconazole.

Nos pratiques actuelles dans le service d'hématologie pédiatrique de Lyon:

Notre Stratégie thérapeutique

- **S'est discutée en fonction :**
 - Risque d'IF du patient : allogreffes / autres
 - Risque de toxicité rénale : allogreffes / autres
 - mettre en balance :
 - Spectre d'action : levures / filamenteux
 - pertinence des études
 - spécificité pédiatrique
 - coût

Notre Stratégie thérapeutique

- **Traitement Prophylactique:**

- Pas de prophylaxie primaire en dehors de la décontamination digestive
- Prophylaxie secondaire:
 - Aspergilloses: V Fend ou posaco (si > 13 ans) si chimio, cancidas si allogreffe
 - Candidoses: triflucan si chimio et sensible, cancidas si allogreffe

- **Tt empirique**

- Ampho B liposomale si chimiothérapie et pas de Tr rénal
- Caspofungine si allogreffe

Notre Stratégie thérapeutique

• Curatif: place des associations:

➤ *Aspergillose :*

- Ambisome^R / Vfend^R
ou Ambisome / Cancidas^R : pour patient allogreffé ou en échec (en fonction du terrain)

➤ *Candidoses invasives*

- Avant identification et sortie d'aplasie: AmphoB liposomale : 3 mg/kg/j
- Après identification si CA ou S : Fluconazole
- Si infection sévère et patient à ht risque: association AmphoB/ caspo ou fluco/ caspo

• Tt symptomatique associé : retrait KT / GCSF....