



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2021

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Prophylaxie antifongique en rechute de Leucémie Aiguë
Lymphoblastique, l'expérience française**

Présentée et soutenue publiquement le 11 octobre 2021 à 18h00
au Pôle Formation

Par Sélenga LE TEXIER

JURY

Président :

Monsieur le Professeur François DUBOS

Assesseurs :

Madame le Docteur Marjorie CORNU

Madame le Docteur Bénédicte BRUNO

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Wadih ABOUCHAHLA

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CSH	Cellules Souches Hématopoïétiques
ECIL	European Conference on Infections in Leukaemia
EFS	Event Free Survival
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
HR	Haut Risque
IFI	Infection Fongique Invasive
IMC	Indice de Masse Corporelle
L-AMB	AMPHOTERICINE B LIPOSOMALE
LAL	Leucémie Aiguë Lymphoblastique
LAM	Leucémie Aiguë Myéloblastique
LBA	Lavage Broncho Alvéolaire
LCR	Liquide Céphalo Rachidien
PCR	Polymerase Chain Reaction
SFCE	Société Française de lutte contre les Cancers et les leucémies de l'Enfant et de l'adolescent
SR	Standard Risque

Table des matières

Résumé	1
Abstract.....	3
Introduction	5
Matériels et méthodes.....	8
I. Protocole IntReALL.....	8
II. Critères d'inclusion dans notre étude.....	9
III. Infection Fongique Invasive (IFI).....	9
IV. Modalités des différentes prophylaxies	11
V. Recueil des données	13
VI. Méthodes statistiques	14
Résultats	16
I. Caractéristiques de la population.....	16
II. Etats des lieux de la prophylaxie en France	17
A. Les différentes pratiques de prophylaxie	17
B. Comparaison des patients selon leur groupe de prophylaxie	19
III. Description des événements IFI	20
A. Caractéristiques des patients	20
B. Caractéristiques des IFI	22
1. Méthodes diagnostiques	22
2. Identification du germe	23
3. Localisation	23
C. Traitement de l'IFI.....	23
D. Devenir des patients atteints d'une IFI	24

IV. Efficacité de la prophylaxie	26
Discussion	28
Conclusion.....	33
Références bibliographiques	34
Annexes	38
Annexe 1 : Définition du délai de rechute.....	38
Annexe 2 : Définition du groupe de risque	38
Annexe 3 : Schéma de traitement Groupe SR	39
Annexe 4 : Traitement groupe SR Bras A	40
Annexe 5 : Traitement groupe SR Bras B	41
Annexe 6 : Schéma de traitement Groupe HR.....	42

RESUME

Contexte : La leucémie aigüe lymphoblastique est le cancer de l'enfant le plus fréquent. 15-20% de ces enfants rechutent et sont alors traités dans le protocole IntReALL. Le traitement consiste en des séquences de chimiothérapies intensives, entrecoupées de périodes d'aplasie très profonde et prolongée. Le traitement sera intensifié par une greffe de cellules souches hématopoïétiques dans la moitié des cas.

L'immunodépression induite expose à des complications infectieuses, notamment fongiques. En France, une prophylaxie antifongique était recommandée par le comité leucémies de la SFCE en septembre 2016. Selon le modèle « britannique », la prophylaxie utilisée était majoritairement une injection d'AMPHOTERICINE B LIPOSOMALE 1 mg/kg, 3 fois par semaine.

S'agissant d'une recommandation, chaque centre investigateur était libre d'instaurer ou non cette prophylaxie. A ce jour, aucune étude n'a recherché l'efficacité de la prophylaxie sur l'incidence des IFI chez les enfants suivis pour une rechute de LAL.

Méthode : Nous avons effectué une revue rétrospective des données concernant les patients traités dans l'IntReALL dans les 29 centres français. Nous avons recueilli les informations concernant l'utilisation d'une prophylaxie antifongique, la survenue d'une IFI et l'évolution de cette dernière.

L'incidence cumulée du risque d'infection a été comparée entre les groupes de prophylaxie par le modèle de Fine & Gray.

Résultats : Sur les 29 centres, 11 n'utilisent pas de prophylaxie antifongique médicamenteuse (80 patients), 14 utilisent l'AMPHOTERICINE B LIPOSOMALE (99 patients), 2 utilisent le FLUCONAZOLE (5 patients), 1 la CASPOFUNGINE (3 patients), 1 le POSACONAZOLE (4 patients).

Sur 191 patients, on décrit 19 IFI : 6 diagnostics à la semaine 4, et 9 diagnostics aux semaines 13 et 14, périodes d'aplasie profonde. 3 enfants ont été traités pour une IFI survenant dès le diagnostic de rechute. 1 patient du groupe HR a fait une IFI. L'incidence cumulée des IFI du groupe recevant une prophylaxie était de 7,23%, contre 13,87% pour le groupe sans. Cette différence n'était pas statistiquement significative.

Conclusion : la prophylaxie antifongique semble avoir un effet protecteur contre la survenue des IFI. Toutefois des études avec un plus grand effectif seront nécessaires pour confirmer cette tendance.

ABSTRACT

Background : Acute lymphoblastic leukemia is the most common childhood cancer. 15-20% of patients relapse and are treated in the IntReALL protocol.

The treatment consists of intensive chemotherapy sequences, with prolonged and deep periods. Half of patients also receive HSCT.

Induced immunosuppression exposes patients to infectious complications, including fungal infections. In France, antifungal prophylaxis was recommended by the SFCE Leukemia Committee in September 2016. According to the «British» model, the prophylaxis used is an injection of AMPHOTERICIN B LIPOSOMALE at 1 mg/kg, 3 times a week.

Being a recommendation, each investigation centre was free to introduce or not to introduce this prophylaxis. To this day, no studies have investigated the effectiveness of prophylaxis on the incidence of IFIs in children followed for relapse of ALL.

Materials and methods : We did a retrospective review of the data on patients treated in IntReALL in all 29 French centres. We collected information on the use of antifungal prophylaxis, the occurrence and the evolution of IFIs.

The cumulative incidence of infection was compared across prophylaxis groups using the Fine & Gray model.

Results : Of the 29 centres, 11 do not use antifungal drug prophylaxis, 14 use AMPHOTERICIN B LIPOSOMALE, 2 use FLUCONAZOLE, 1 use CASPOFUNGINE, 1 use POSACONAZOLE, representing 80, 99, 5, 3 and 4 children respectively.

Among the 191 patients, 19 IFIs were described, with 6 diagnosed on week 4 and 9 diagnosed on weeks 13 and 14, corresponding to periods of deep aplasia. 3 children were treated for IFI occurring at diagnosis of relapse. 1 patient in the HR group had IFI. The cumulative incidence of IFIs in the prophylaxis group was 7.23%, compared to 13.87% in the group without prophylaxis. This difference was not statistically significant.

Conclusions : Antifungal prophylaxis appears to have a protective effect against the occurrence of IFIs. However, we need more studies to confirm this trend.

INTRODUCTION

La leucémie aiguë lymphoblastique est le cancer le plus fréquent chez l'enfant avec 35 nouveaux cas/1000000 enfants par an. En France on compte en moyenne 400 nouveaux cas par an (1).

Une rechute survient dans environ 15 à 20% des leucémies, soit environ 80 patients par an en France. On distingue les rechutes très précoces, précoces, ou tardives, selon que la rechute survient respectivement moins de 18 mois après le premier diagnostic, moins de 6 mois après la fin du premier traitement, ou plus de 6 mois après la fin de celui-ci. L'atteinte peut être isolée ou combinée (si elle concerne la moelle et un autre organe). On prendra également en compte la lignée cellulaire en cause, B ou T, pour la stratification du risque. (Annexes 1-2)

Le traitement des rechutes de LAL repose sur un protocole de chimiothérapies intensives, suivies d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques dans environ la moitié des cas. En Europe, en Israël, en Australie et au Japon, les enfants peuvent être inclus dans le protocole **IntReALL 2010**, dont le promoteur est La Charité à Berlin. Le centre coordonnateur français de l'étude est le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nice.

Pendant les différentes phases du traitement, l'enfant est exposé à des chimiothérapies et à la corticothérapie systémique. L'immunodépression est profonde, favorisant la survenue d'infections sévères, notamment des infections fongiques invasives (IFI).

Les infections fongiques invasives sont une cause majeure de morbi-mortalité chez les enfants immunodéprimés. La mortalité rapportée est évaluée de 6 à 80% selon les études (2–12). Ces résultats sont principalement issus d'études menées dans le cadre de la greffe de CSH chez l'enfant, de façon monocentrique, avec de petits effectifs. Par conséquent, ces résultats sont soumis au hasard statistique. D'importants progrès ont été faits ces dernières années dans le diagnostic et la prise en charge des infections fongiques, et mériteraient une nouvelle évaluation du risque de morbi-mortalité.

En septembre 2016, un an après l'ouverture du protocole IntReALL, sur 35 patients inclus en France, 2 infections fongiques sévères fatales à *Candida* avaient été recensées.

Une prophylaxie antifongique a été recommandée par le comité leucémie de la SFCE, proposant d'utiliser soit de l'AMPHOTERICINE B LIPOSOMALE (AMBISOME® ; L-AMB) à raison de 1mg/kg, trois fois par semaine selon le modèle britannique. Le prescripteur pouvait utiliser une echinocandine à la dose recommandée à la place de la L-AMB (13). Il s'agissait d'une recommandation, l'investigateur étant libre de prescrire ou non une prophylaxie pour ces patients à haut risque d'IFI.

En 2012, l'ECIL a publié des recommandations de prise en charge et de prévention des infections fongiques, dans lesquelles les populations à risque étaient définies comme suit : les enfants recevant une greffe de CSH ou les patients en rechute de leucémie ayant un autre facteur de risque (environnement ou antécédent). Il était proposé de faire une prophylaxie chez ces patients, sans molécule ni posologie clairement identifiées (14).

En France, les pratiques varient selon les centres. Les patients traités par greffe de CSH reçoivent tous une prophylaxie, par un azolé la plupart du temps. Pour les LAM et rechutes de LAL, aucune recommandation claire n'a permis d'uniformiser la prise en charge. Certains centres appliquent une prophylaxie systématique chez ces patients, par azolé, L-AMB ou echinocandine. D'autres n'utilisent aucune prophylaxie primaire en dehors de la greffe de CSH. Enfin, certains investigateurs ont agi au cas par cas, selon les autres facteurs de risque de l'enfant.

Aucune étude n'a prouvé l'intérêt d'une prophylaxie par L-AMB dans les rechutes de LAL de l'enfant.

Notre travail a pour but de faire un état des lieux des pratiques dans les différents centres prenant en charge des enfants en rechutes de leucémie aiguë lymphoblastique. Nous étudierons l'effet de l'utilisation d'une prophylaxie primaire antifongique (par L-AMB ou autre), sur l'incidence des infections fongiques invasives dues au traitement des rechutes de LAL.

Il s'agit d'une étude nationale, multicentrique, rétrospective, non interventionnelle, observationnelle, exposé – non exposé.

MATERIELS ET METHODES

I. Protocole IntReALL

Le protocole IntReALL est une étude internationale, randomisée, non aveugle, prospective, de phase III qui s'intéresse au traitement des premières rechutes de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) B et T de l'enfant.

Les patients de moins de 18 ans, ayant un diagnostic de première rechute de LAL B ou T étaient inclus.

Les patients sont traités dans plusieurs groupes de chimiothérapies selon le risque d'échec du traitement. Les critères d'inclusion dans le groupe HR (Haut Risque de rechute, ouvert à partir de juillet 2018) étaient : rechute précoce ou très précoce médullaire isolée, rechute très précoce extra médullaire. Les critères d'inclusion dans le groupe SR (Standard Risque, ouvert de mai 2015 à janvier 2020) étaient : une rechute médullaire isolée tardive de LAL, rechute précoce ou tardive, combinée à précurseurs de cellules B, rechute précoce ou tardive extra médullaire isolée.

Dans le groupe de risque standard (SR), on compare deux bras : le bras A correspondant à un traitement selon ALL-REZ BFM 2002 protocole II-IDA et le bras B à un traitement selon UKALL-R3. Dans le bras A, le traitement « en bloc » est administré en hospitalisation protégée en chambre à flux, avec des périodes d'aplasie prévisibles et attendues entre deux blocs. A l'inverse, dans le bras B, les enfants sont pris en charge en ambulatoire en hospitalisation de jour.

Dans chacun des bras, on étudie l'impact de l'ajout, ou non, de l'EPRATUZUMAB (anti CD22) selon une deuxième randomisation.

Dans le groupe de haut risque (HR), le protocole IntReALL compare le taux de rémission complète après une induction selon ALL-R3 avec ou sans BORTEZOMIB (inhibiteur du protéasome). (Annexes 3-6)

L'objectif principal de ce protocole est d'améliorer la survie sans événement (Event Free Survival – EFS) des enfants traités pour une première rechute de leucémie aiguë lymphoblastique.

Les objectifs secondaires sont de créer une base de données européenne pour évaluer les nouvelles thérapeutiques anti cancéreuses, notamment leurs toxicités.

II. Critères d'inclusion dans notre étude

Nous avons recueilli l'ensemble des données concernant les patients inclus dans le protocole IntReALL entre juin 2015 (date de son ouverture en France) et janvier 2021, en France.

III. Infection Fongique Invasive (IFI)

Une infection fongique invasive est définie, selon les critères de l'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), comme suit (15) :

- IFI prouvée : preuve microbiologique, anatomopathologique ou cytologique
- IFI probable : 1 critère hôte + 1 critère clinique + 1 critère mycologique

Certains critères seront forcément présents dans notre population (en gras), d'autres ne concernent pas notre étude mais sont des critères habituellement admis (en italique).

- Critères d'hôte :
 - **Neutropénie < 500/mm³ pendant plus de 10 jours ;**
 - Allogreffes de CSH ;
 - **Corticoïdes >0,3 mg/kg/jour pendant plus de 3 semaines ;**
 - *Autres immunosuppresseurs cellulaires T dans les 90 jours (ciclosporine, anti-TNF α , Anticorps monoclonal, analogue nucléosidique) ;*
 - *Déficit immunitaire constitutionnel*

- Critères cliniques :
 - Infection pulmonaire = un des trois signes suivants au scanner : lésion dense, bien limitée, avec ou sans halo, croissant gazeux, cavité.
 - Trachéobronchite = un des signes suivants vu en fibroscopie bronchique : ulcération, nodule, pseudomembrane, plaque ou escarre.
 - Sinusite = imagerie de sinusite + un des trois signes suivants : douleur aigue localisée, ulcération nasale avec escarre, extension du sinus para-nasal au-delà des limites osseuses, dont l'orbite.
 - Infection du système nerveux central = un des deux signes suivants : lésion focale à l'imagerie, prise de contraste méningée à l'IRM ou au scanner.
 - Candidose disséminée (dont hépato-splénique) = un de ces deux signes survenant dans les suites d'une candidémie dans les 15 jours : micro-abcès hépatiques +/- spléniques, exsudats rétiens.

- Critères mycologiques :
 - Détection directe (cytologie, examen direct microscopique, culture) : la présence d'un champignon filamenteux dans les crachats, le LBA, une biopsie de la muqueuse des VAS, une aspiration sinusienne.
 - Détection indirecte : Aspergillus : Antigène galactomannane dans le sérum, plasma, LBA, LCR : Mycoses invasives (hors zygomycoses et cryptococcoses) : β -D-Glycanes sériques.
- Pas de place en routine pour : Anticorps et Antigènes Candida, PCR

L'ECIL (European Conference on Infections in Leukaemia) considère la présence d'un cathéter central comme un facteur de risque pour les candidémies.

IV. Modalités des différentes prophylaxies

En France, les différentes modalités proposées par le comité leucémie de la SFCE dans la newsletter numéro 1 de septembre 2016 étaient soit l'AMPHOTERICINE B LIPOSOMALE à 1 mg/kg trois fois par semaine, soit une echinocandine (CASPOFUNGINE, ANIDULAFUNGINE) à la dose recommandée.

AMPHOTERICINE B LIPOSOMALE : en prophylaxie, elle est utilisée à des doses de 1 à 3 mg/kg à raison de 3 injections par semaine en perfusion de 30 à 60 minutes. Elle doit être administrée par voie intraveineuse lente, et a pour principal effet secondaire une hypokaliémie par tubulopathie, pouvant conduire à une insuffisance rénale. Des réactions allergiques peuvent également survenir avec une fièvre et des frissons chez plus d'un patient sur 10, et des réactions allergiques sévères chez au moins 1 patient sur 100 (16–19) Chez l'enfant, la plupart des effets indésirables concerne une tubulopathie, sans rapporter de réaction allergique.

Les echinocandines sont parfois utilisées, notamment la CASPOFUNGINE à une dose de 50 mg/m²/j après une dose de charge de 70 mg/m². Elle n'a pas d'interaction avec les chimiothérapies mais peut avoir une hépatotoxicité. Elle s'administre également en intraveineuse lente sur 1 heure, une fois par jour.

Ces deux traitements sont contraignants car ils imposent le passage d'un(e) infirmier(e) à domicile ou, dans la plupart des cas, une hospitalisation de jour trois à sept fois par semaine, et ont un coût élevé. En revanche l'observance est excellente puisque l'administration est toujours contrôlée par un soignant.

Les antifongiques azolés sont peu utilisés en prophylaxie dans le cadre du traitement des leucémies lymphoblastiques de l'enfant car ils ont une interaction avec les alcaloïdes de la pervenche. Ils présentent l'intérêt d'être administrés per os et il existe des galéniques adaptées à l'enfant, peu onéreuses (20,21). Le POSACONAZOLE (dont l'AMM est réservée à l'adulte, mais le profil de sécurité d'emploi semble similaire chez les enfants de plus de 13 ans), et le FLUCONAZOLE sont les azolés les plus utilisés en prophylaxie primaire en France (22). Ce dernier n'est pas efficace en prophylaxie contre l'aspergillose. Leur observance est plus difficile à vérifier, mais ils peuvent être un confort pour l'enfant et sa famille (23,24).

Lors des hospitalisations pour aplasie fébrile, les enfants sont généralement installés dans des chambres à flux, permettant une prophylaxie contre les champignons aéroportés, c'est-à-dire surtout les filamenteux. Tous les centres n'ont cependant pas les mêmes politiques quant à la durée d'hospitalisation : certains enfants resteront hospitalisés pendant quasiment toute la durée du traitement intensif, et ne rentreront à la maison qu'en sortie d'aplasie après chaque cycle, quelques jours avant la reprise du cycle suivant. Dans d'autres services, les enfants sont hospitalisés pour la durée de la cure et rentrent à la maison en attendant la survenue d'une aplasie fébrile, pour laquelle ils seront réhospitalisés en urgence, en chambre à flux. Ces deux attitudes dépendent avant tout de la disponibilité des places dans les services de référence.

V. Recueil des données

Les données anonymes ont été extraites de la base de données du protocole, après accord du promoteur et des investigateurs, selon le respect de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

Les informations recueillies étaient :

- Risque et protocole de traitement (Haut Risque ou Standard Risque) ;
- Sexe ;
- Age au premier diagnostic et âge à la rechute ;
- Rechute précoce ou tardive ;
- Lignée cellulaire (B ou T) ;
- Site de rechute ;
- Poids, taille et IMC à la rechute ;

- Première randomisation et bras de traitement ;
- Deuxième randomisation, avec ou sans BORTEZOMIB ;
- Type de traitement reçu ;
- Centre de prise en charge ;
- Délai entre le début du traitement de la rechute et la fin du traitement en mois (soit sortie d'étude, soit décès, soit fin de traitement, soit infection fongique);
- Survenue d'une infection fongique ;
- Semaine de traitement durant laquelle survient l'infection fongique ;
- Prophylaxie antifongique et molécule utilisée.

Contact des 29 centres prenant en charge des enfants traités dans l'IntReALL par mail et téléphone.

Revue des dossiers des enfants ayant présenté des IFI probables et prouvées.

VI. Méthodes statistiques

Statistiques par le service de biostatistiques du CHU de Lille

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquence et de pourcentage.

Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile en cas de distribution non Gaussienne. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

L'incidence cumulée du risque d'infection a été estimée par la méthode de Kalbfleisch et Prentice afin de tenir compte du décès et de l'arrêt du traitement comme des événements concurrents. L'incidence cumulée du risque d'infection a été comparée entre les groupes par le modèle de Fine & Gray avant et après ajustement sur l'âge au premier diagnostic et sur l'âge à la rechute ; la taille d'effet a été exprimée par le rapport des risques instantanés des sous-distributions (subHazard ratio).

Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS (version 9.4, SAS Institute, Cary, NC).

Dans notre travail, il a été défini que la période d'exposition correspondait à la durée du traitement intensif (avant conditionnement si l'allogreffe était indiquée) si l'enfant a suivi le traitement protocolaire complet, ou le temps en mois jusqu'à un événement (décès, sortie de protocole, ou infection fongique).

RESULTATS

I. Caractéristiques de la population

Dans le protocole IntReALL, 191 enfants ont été inclus en France entre mai 2015 et janvier 2021 pour une première rechute de leucémie aiguë lymphoblastique (141 dans le groupe SR, 50 dans le groupe HR). 63 (33%) étaient des filles, contre 128 (67%) des garçons. L'âge médian était de 9 ans. La plupart concernait des leucémies aiguës lymphoblastiques B (88,9%), de rechute médullaire isolée à 52,4%, combinée pour 21,2% (atteinte médullaire combinée à une atteinte extramédullaire) ou méningée isolée chez 19% des patients. (Tableau 1)

Tableau 1 : Caractéristiques de la population

Variable			Descriptif
Nom	Unité	Modalités	N=191
Risque	N(%)	SR	141 (73.8)
		HR	50 (26.2)
		Données manquantes	0
Sexe	N(%)	Féminin	63 (33.0)
		Masculin	128 (67.0)
		Données manquantes	0
Type rechute	N(%)	Précoce	95 (49.7)
		Tardive	96 (50.3)
		Données manquantes	0
Lignée cellulaire	N(%)	B	168 (88.9)
		T	21 (11.1)
		Données manquantes	2
Site rechute	N(%)	Médullaire isolée	99 (52.4)
		CNS isolée	36 (19.0)
		Autre site de rechute	14 (7.4)
		Combinée	40 (21.2)
		Données manquantes	2

Variable			Descriptif
Nom	Unité	Modalités	N=191
Bras de traitement (groupe SR)	N(%)	A	73 (52.2)
		B	67 (47.8)
EPRATUZUMAB (groupe SR)	N(%)	Oui	57 (40.4)
		Non	84 (59.6)
Age au premier diagnostic en années	N		191
		Moyenne ± Ecart-type	6 ¼ ± 3 ¼
		Médiane (Q1;Q3)	5 ½ (3 ½ ; 9)
		Minimum Maximum	4 mois 16 ¾
Age à la rechute en années	N		191
		Moyenne ± Ecart-type	9 ½ ± 4
		Médiane (Q1;Q3)	9 (6 ½ ; 13 ½)
		Minimum Maximum	16 mois 17 ½
Poids kg		Données manquantes	13
		Moyenne ± Ecart-type	36.0 ± 17.3
		Médiane (Q1;Q3)	33.3 (22.0 ; 47.0)
		Minimum Maximum	10.6 116.0
Taille cm		Données manquantes	14
		Moyenne ± Ecart-type	135.9 ± 24.1
		Médiane (Q1;Q3)	135.0 (117.5 ; 155.0)
		Minimum Maximum	80.0 190.0
IMC		Moyenne ± Ecart-type	18.3 ± 3.5
		Médiane (Q1;Q3)	17.5 (16.0 ; 19.8)
		Minimum Maximum	12.4 39.2

II. Etats des lieux de la prophylaxie en France

A. Les différentes pratiques de prophylaxie

Sur les 29 centres SFCE prenant en charge des enfants en première rechute de leucémie aiguë lymphoblastique, 11 n'utilisent pas de prophylaxie antifongique médicamenteuse, 14 centres utilisent l'AMPHOTERICINE B LIPOSOMALE, 2 utilisent le FLUCONAZOLE, 1 la CASPOFUNGINE, 1 le POSACONAZOLE (Figure 1), concernant respectivement 80, 99, 5, 3 et 4 enfants (Figure 2).

Les quatre enfants ayant reçu une prophylaxie par POSACONAZOLE ont entre 10 et 15 ans.

Figure 1 : Prophylaxie antifongique dans les centres français

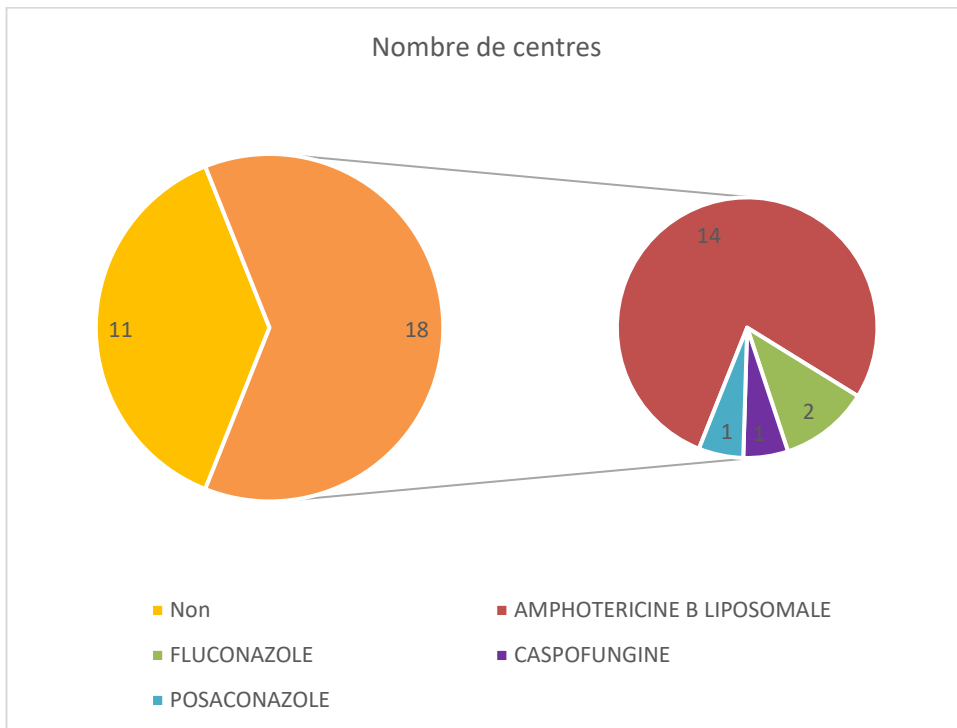
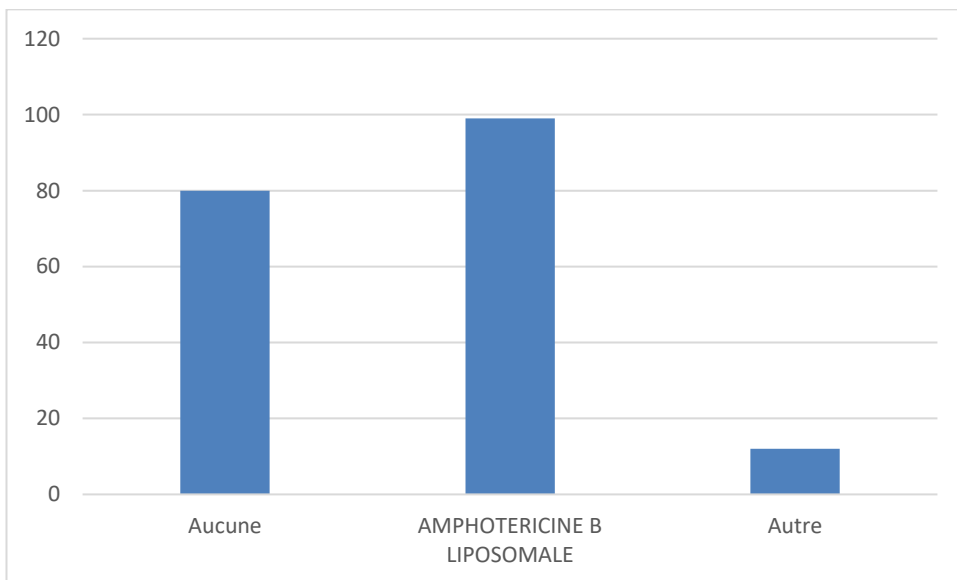


Figure 2 : Répartition du nombre de patients recevant une prophylaxie



B. Comparaison des patients selon leur groupe de prophylaxie

Les caractéristiques des enfants recevant une prophylaxie par AMPHOTERICINE B LIPOSOMALE sont comparables à celles de la population, avec 67,7% de garçons (contre 67%), 69,7% traités dans le groupe SR (73,8% dans la population). La rechute de LAL comportait une atteinte médullaire isolée chez 56 % et une atteinte méningée isolée dans 17,3% des cas (contre 52.4% et 19% respectivement dans la population). La médiane d'IMC était de 17,5.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients selon leur groupe de prophylaxie

Nom	Variable	Unité	Prophylaxie		
			Aucune N=80	AMPHOTERICINE B LIPOSOMALE N=99	Autre modalité N=12
Risque	SR (N=141)	N(%)	62 (44)	69 (49)	10 (7)
	HR (N=50)		18 (36)	30 (60)	2 (4)
Sexe	F (N=63)	N(%)	26 (41)	32 (50.8)	5 (7.9)
	M (N=128)		54 (42)	67 (52.3)	7 (5.5)
Lignée cellulaire	B (N=168)	N(%)	75 (44.6)	82 (48.8)	11 (6.5)
	T (N=21)		4 (19)	16 (76.2)	1 (4.8)
Site rechute	Médullaire (N=99)	N(%)	40 (40.4)	55 (55.5)	4 (4)
	CNS (N=36)		17 (47.2)	17 (47.2)	2 (5.6)
	Autre (N=14)		6 (42.8)	5 (35.7)	3 (21.4)
	Combinée (N=40)		16 (40)	21 (52.5)	3 (7.5)
Bras de traitement (Groupe SR)	A (N=73)	N(%)	29 (39.7)	40 (54.8)	3 (4.1)
	B (N=67)		25 (37.3)	35 (52.2)	7 (10.4)
EPRATUZUMAB (Groupe SR)	Oui (N=57)	N(%)	24 (42.1)	31 (54.4)	2 (3.5)
	Non (N=84)		34 (41)	48 (56.4)	2 (2.6)
Délai entre le diagnostic initial	N		80	99	12
et la rechute, en mois	Médiane (Q1;Q3)		37 (25 ; 54)	36 (24 ; 52)	34 (25 ; 49)

On constate par ailleurs que les patients traités dans le groupe HR recevaient plus souvent une prophylaxie. En effet, 64% d'entre eux recevaient de l'AMPHOTERICINE B LIPOSOMALE ou une autre molécule, contre 56% des patients traités dans le groupe SR.

Les patients suivis pour une LAL T ont reçu une prophylaxie dans 81% des cas contre 55,3 % dans les LAL B.

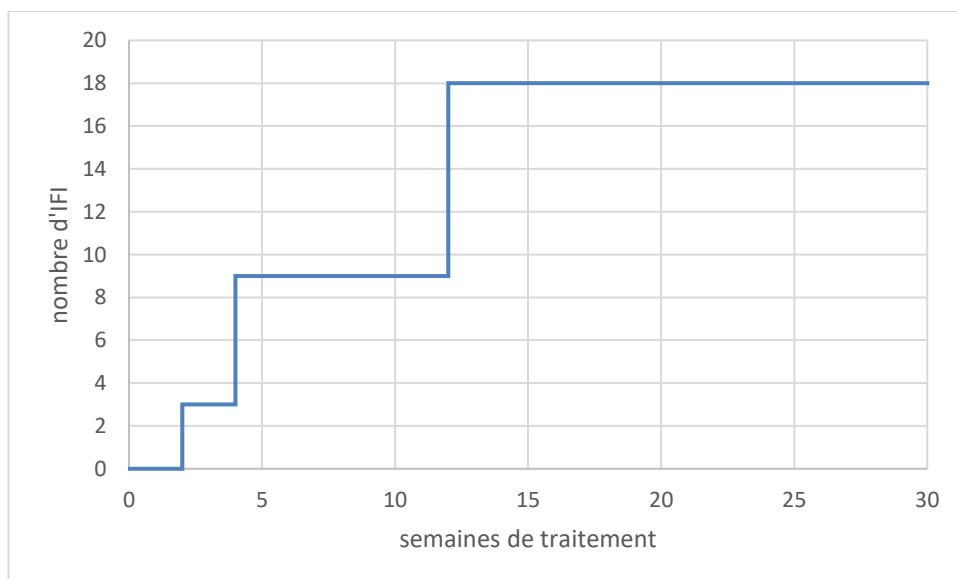
III. Description des événements IFI

A. Caractéristiques des patients

Le nombre de patients ayant déclaré une infection fongique invasive prouvée ou probable, telle que définie par les critères de l'EORTC, est de 19 sur l'ensemble des 191 enfants inclus dans le protocole IntReALL sur la période étudiée, soit 9.9%.

Dans le groupe SR (n=141), 18 IFI ont été répertoriées en SAE. 9 IFI sont survenues dans les semaines 13 et 14 (aplasie post semaine 12), 6 à la semaine 4 (aplasie post semaine 3). Pour 3 enfants, l'infection a été diagnostiquée dans les 2 premières semaines. Aucune infection fongique n'a été diagnostiquée au-delà de la semaine 15. (Figure 3)

Figure 3 : Incidence cumulée d'IFI, groupe SR



Une seule infection fongique invasive a été recensée dans le groupe HR (n=50), elle survient à la semaine 6 de traitement. Dans ce groupe de Haut Risque, 64% des patients reçoivent une prophylaxie (60% par AMPHOTERICINE B LIPOSOMALE, 4% par une autre molécule).

Sur les 19 enfants ayant eu une IFI, 8 étaient des filles, soit 42% alors qu'elles ne représentent que 33% de la population étudiée. L'âge médian est de 9 ans $\frac{1}{2}$, comparable à la population générale.

Les infections sont survenues dans 10 centres sur 29.

Sur les 19 IFI, 8 enfants recevaient une prophylaxie (42%), 11 n'en recevaient aucune.

Chez les enfants du groupe SR ayant fait une IFI (n= 18), 4 enfants étaient traités dans le bras A, contre 18 enfants dans le bras B (la répartition dans la population était respectivement de 52% et 48 % dans chacun des bras).

Tableau 3 : Caractéristiques des patients ayant présenté une IFI

Variable		Infection fongique invasive	
Nom	Modalités	non N=172 (%)	oui N=19 (%)
Risque	SR	123 (71.5)	18 (94.7)
	HR	49 (28.5)	1 (5.3)
Sexe	F	55 (32.0)	8 (42.1)
	M	117 (68.0)	11 (57.9)
Type rechute	Précoce	91 (52.9)	4 (21.1)
	Tardive	81 (47.1)	15 (78.9)
Lignée cellulaire	B	149 (87.6)	19 (100.0)
	T	21 (12.4)	0 (0.0)
Site rechute	Médullaire	88 (51.8)	11 (57.9)
	CNS	35 (20.6)	1 (5.3)
	Autre	11 (6.5)	3 (15.8)
	Combinée	36 (21.2)	4 (21.1)
Bras de traitement (Groupe SR)	A	69 (56.5)	4 (22.2)
	B	53 (43.5)	14 (77.8)
EPRATUZUMAB (Groupe SR)	Oui	52 (39.7)	5 (50)
	Non	79 (60.3)	5 (50)
Prophylaxie	Absence de prophylaxie	69 (40.1)	11 (57.9)
	AMPHOTERICINE B LIPOSOMALE	93 (54.1)	6 (31.6)
	Autre	10 (5.8)	2 (10.5)
Age au diagnostic initial	Médiane (Q1;Q3)	5.3 (3.5 ; 9)	6 (3 ; 9.2)
Age à la rechute	Médiane (Q1;Q3)	9 (6.4 ; 13.3)	10 7.3 ; 13.8)

B. Caractéristiques des IFI

1. Méthodes diagnostiques

Le diagnostic de l'infection fongique reposait dans 66% des cas sur une détection directe (PCR, anatomopathologie), et dans les autres cas sur une détection indirecte par les marqueurs fongiques tels que le β -D-glycanes, les galactomannanes, associés à des facteurs clinico-radiologiques évocateurs. La totalité des centres utilisait l'échographie abdominale, le scanner thoraco-abdo-pelvien et l'IRM cérébrale comme outils radiologiques, ciblés selon la clinique. Le lavage broncho alvéolaire (LBA) était utilisé en cas d'atteinte pulmonaire suspecte d'infection fongique.

Les PCR (dans le sang ou les liquides spécifiques) étaient utilisées largement, notamment pour la recherche d'une mucormycose, d'une aspergillose et, plus récemment dans certains centres, d'une candidémie (avec la T2MR).

2. Identification du germe

L'espèce en cause était à 44% *Aspergillus* (*aspergillus parasiticus*, *aspergillus fumigatus*), *mucor* à 10%, *candida* pour 42% (*albicans*, *parapsilosis*, *tropicalis*). 1 enfant a eu une co-infection à *aspergillus* et *mucor*.

3. Localisation

44% des enfants présentaient une atteinte multiple, 77% une atteinte pulmonaire, 11% sinusienne et 11% cérébrale, hépatique ou digestive dans 33% des cas.

Dans notre population, nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre la date de survenue, le type d'IFI et la localisation.

C. Traitement de l'IFI

Le traitement empirique repose sur l'AMPHOTERICINE B LIPOSOMALE (à dose curative de 3 mg/kg/j), ou la CASPOFUNGINE en première intention, avec une rotation selon la molécule utilisée en prophylaxie. Quand l'infection fongique est probable et semble ne pas répondre correctement à une monothérapie, le traitement consiste en une bi thérapie antifongique par AMPHOTERICINE B LIPOSOMALE ou CASPOFUNGINE associée à un azolé (souvent VORICONAZOLE ou POSACONAZOLE). Enfin, le traitement est adapté selon l'identification et l'antifongigramme si l'IFI est prouvée.

La durée de traitement est souvent prolongée, entre 3 semaines et 4 mois de traitement curatif (durée médiane de traitement : 2 mois).

Il est relayé par une prophylaxie secondaire jusqu'à la fin du traitement intensif par un azolé dans la plupart des cas.

D. Devenir des patients atteints d'une IFI

Sur les 19 enfants ayant fait une infection fongique invasive, 10 ont pu mener leur traitement à terme, avec un retard sur le traitement protocolaire de 3 semaines au maximum. 4 enfants sont sortis de l'étude devant l'impossibilité de poursuivre le traitement imposé par le protocole.

6 patients ont fait un séjour en réanimation dans les suites de l'IFI. Parmi ces patients, 3 sont décédés (décès lié à l'IFI) et 2 sont sortis de l'étude (Tableaux 4 et 5).

Les 4 enfants sortis de l'étude ont reçu pour la plupart un traitement alternatif n'entraînant pas de neutropénie, par BLINATUMOMAB, en attendant de retrouver des critères clinico-biologiques permettant de reprendre des traitements intensifs. Aucun de ces 4 enfants n'a présenté de deuxième rechute de LAL (3 ont reçu une greffe de CSH, 1 a reçu des Car-T Cells).

1 enfant ayant mené son traitement à terme sans déviation protocolaire est décédé d'une deuxième rechute de leucémie.

Tableau 4 : Caractéristiques des enfants ayant fait une IFI selon leur groupe de prophylaxie

Variable	prophylaxie				
	Nom	Unité	Modalités	Aucune N=11	AMPHOTERICINE B LIPOSOMALE N=6
risque	N(%)	SR (N=18)	11	5	2
		HR (N=1)	0	1	0
sexe	N(%)	F (N=8)	6	2	0
		M (N=11)	5	4	2
Lignée cellulaire	N(%)	B (N=19)	11	6	2
		T (N=0)			
Site rechute	N(%)	Médullaire (N=11)	7	4	0
		CNS (N=1)	0	0	1
		Autre (N=3)	1	1	1
		Combinée (N=4)	3	1	0
Bras de traitement		A (N=4)	4	0	0
Groupe SR (n=18)		B (N=14)	7	5	2
EPRATUZUMAB		Oui (N=5)	1	3	1
Groupe SR (n=18)		Non (N=13)	10	2	1
Délai survenue IFI		<2 semaines	3	0	0
		Semaine 4	6	1	0
		Semaines 13-14	2	5	2

Tableau 5 : Evolution des enfants ayant fait une IFI selon leur groupe de prophylaxie

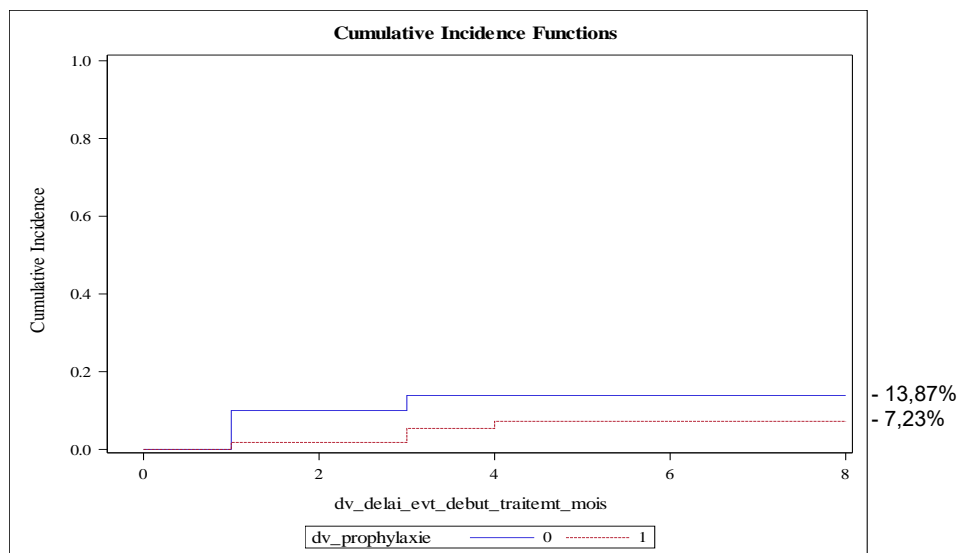
Evolution	prophylaxie			
	Nom	Aucune N=11	AMPHOTERICINE B LIPOSOMALE N=6	Autre modalité N=2
Décédé d'une autre cause		0	1	0
Décédé de l'IFI		2	1	0
Sortie d'étude cause IFI		3	1	0
Déviaton protocole (si poursuite dans l'étude) nombre de semaines de retard		0-3	1-3	1-2
Protocole terminé		6	3	2

IV. Efficacité de la prophylaxie

Sur les 191 patients inclus, 99 (51,8%) ont reçu une prophylaxie par AMPHOTERICINE B LIPOSOMALE à la dose de 1 mg/kg x 3 /semaine. 12 (6,3%) ont reçu une autre prophylaxie (POSACONAZOLE, FLUCONAZOLE et CASPOFUNGINE) et 80 patients (48,2%) n'ont reçu aucune prophylaxie. (Figure 2)

La prophylaxie antifongique, quelle que soit la molécule utilisée, semble avoir un effet protecteur puisque l'incidence des infections fongiques invasives dans le groupe recevant une prophylaxie est de 7,23%, contre 13,87% dans le groupe sans prophylaxie (Figure 4). Cette différence n'est toutefois pas statistiquement significative, avec un $p = 0.1880$.

Figure 4 : Incidences cumulées d'IFI selon l'administration d'une prophylaxie ou non

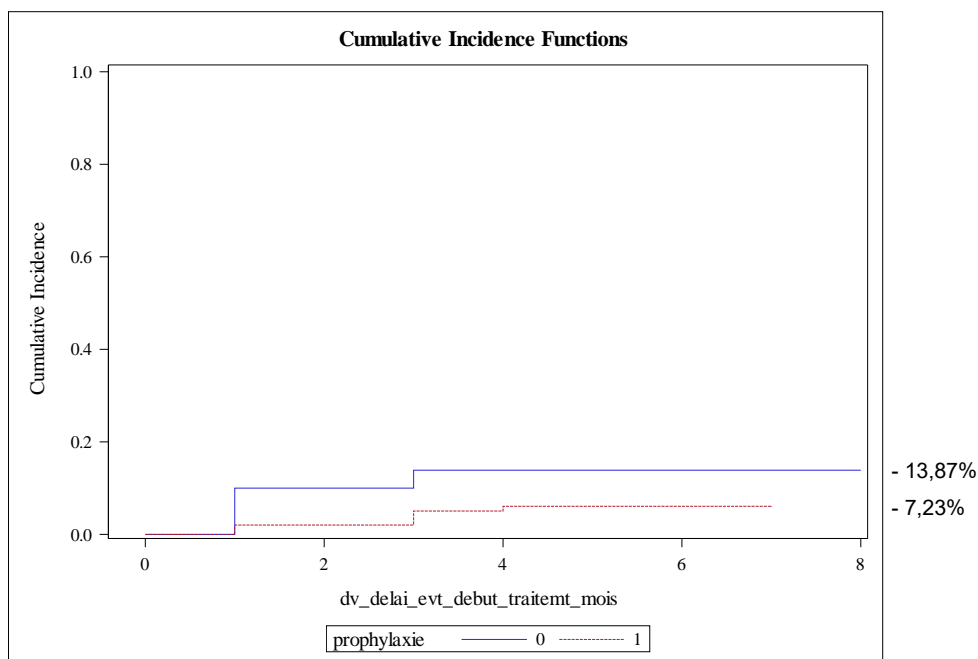


Pour rechercher un effet protecteur de l'AMPHOTERICINE B LIPOSOMALE, on compare l'incidence des infections fongiques dans le groupe traité par AMPHOTERICINE B LIPOSOMALE et le taux dans le groupe qui ne reçoit pas de prophylaxie, en excluant les 12 enfants qui reçoivent une autre prophylaxie.

Le taux d'incidence des infections fongiques chez les enfants recevant de l'AMPHOTERICINE B LIPOSOMALE est de 6.07% contre 13.87% dans le groupe sans prophylaxie. (Figure 5)

De nouveau, $p=0.0775$, non significatif.

Figure 5: Incidences cumulées des IFI selon l'administration d'AMPHOTERICINE B LIPOSOMALE ou l'absence de prophylaxie



DISCUSSION

Notre étude consistait en une revue rétrospective de données enregistrées en prospectif, prenant en compte l'intégralité des enfants inclus dans le protocole IntReALL (141 traités dans le groupe SR, 50 dans le groupe HR).

Des recommandations ont été données en 2016 par le comité leucémies de la SFCE. Sur les 29 centres, 18 les ont suivies. Ces recommandations proposaient, entre autres, d'utiliser le modèle britannique avec une prophylaxie primaire par AMPHOTERICINE B LIPOSOMALE à la dose de 1 mg/kg x 3/semaine. Cette pratique très répandue au Royaume-Uni n'a pourtant pas fait l'objet de publication scientifique. Par ailleurs, peu d'études ont étudié l'impact d'une prophylaxie antifongique primaire dans le cadre des rechutes de LAL.

La diversité des pratiques dans les centres français nous a permis de faire une étude comparative de l'incidence cumulée d'IFI selon que la prophylaxie a été appliquée ou non.

On ne peut pas conclure à un effet protecteur de l'AMPHOTERICINE B LIPOSOMALE utilisée en prophylaxie primaire chez les enfants en première rechute de leucémie aiguë lymphoblastique. Le nombre d'événements recensés (n=19) est insuffisant pour trouver un résultat significatif. Notre taux d'incidence de 9.9% se situe plutôt dans les valeurs basses de la littérature (2–12).

Cependant, les résultats laissent penser que la prophylaxie antifongique a un intérêt chez ces enfants très immunodéprimés, l'incidence cumulée étant de 13,87 % sans prophylaxie contre 7,23 % chez les patients ayant reçu une prophylaxie.

Aucun effet indésirable dû à l'utilisation de la L-AMB en prophylaxie ne nous a été rapporté. Cependant, un recueil plus précis et à long terme sera nécessaire pour conclure à son innocuité.

Il sera nécessaire de prouver son effet protecteur pour pouvoir recommander l'utilisation d'AMPHOTERICINE B LIPOSOMALE. On pourrait étendre la cohorte de patients en recensant les données des pays voisins concernant cette population d'enfants traités dans l'IntReALL, ou en s'intéressant aux enfants traités en France pour d'autres hémopathies malignes telles que les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM). En effet, en premier et deuxième traitement des LAM, certains centres mettent en place une prophylaxie antifongique (souvent la même que pour les enfants en rechute de LAL).

On constate que le nombre d'événements est plus important dans le bras B (11 contre seulement 4 dans le bras A). La différence pourrait s'expliquer par la méthode d'administration « en bloc » du bras A, pendant lesquels les enfants restent hospitalisés en milieu protégé, des administrations « séquentielles » en ambulatoire du bras B. Dans ce deuxième bras, les enfants sont probablement plus exposés aux germes aéroportés que les patients hospitalisés en secteur protégé avec chambre à flux dans le bras A. Par ailleurs, la dose cumulée de corticoïdes (DEXAMETHASONE) est de 500 mg/m² dans le groupe B, contre 350 mg/m² dans le bras A, favorisant également l'émergence des IFI.

Les phases du traitement intensif à risque d'IFI, dans le groupe SR, sont les deux périodes d'aplasie profonde en semaine 4 (en fin d'induction) et semaines 13 et 14 (après les phases SCA2 et SCB2). Il pourrait être intéressant de poursuivre l'hospitalisation entre la fin de la cure et la sortie d'aplasie, pour permettre une prévention, en chambre à flux contre l'aspergillose au minimum, et un bon monitoring clinico-biologique pour un traitement le plus précoce possible des suspicions d'infections fongiques.

Plusieurs infections ont été diagnostiquées dans les deux premières semaines de traitement, résultant probablement d'une insuffisance médullaire liée à la maladie. Une attention toute particulière devra être portée aux enfants fébriles lors du diagnostic de rechute et la recherche d'arguments directs et indirects pour une IFI ne devra pas être retardée.

Il ressort de notre travail que les IFI sont exclusivement survenues avant la semaine 15 de traitement.

On pourrait alors discuter d'interrompre la prophylaxie à la fin de la consolidation dans le groupe SR soit à la fin de la quinzième semaine. Actuellement, les recommandations sur la durée de cette prophylaxie ne sont pas claires, elle est habituellement menée jusqu'à la fin du traitement intensif, c'est-à-dire jusqu'à 30 semaines.

Le choix de la molécule utilisée pour la prophylaxie s'oriente de façon générale vers l'AMPHOTERICINE B LIPOSOMALE. Mettre en place une prophylaxie a un coût important et impose des contraintes supplémentaires au patient et à sa famille.

Enfin, la dose à utiliser reste à préciser. En France, si la plupart des services utilisant l'AMPHOTERICINE B LIPOSOMALE le fait avec une posologie de 1 mg/kg x 3/semaine, se pose la question du plafonnement de cette posologie, parfois fixé à 50 mg dose maximum. De même, pour les enfants de petit poids, l'arrondi de la dose fluctue entre 1 et 3 mg/kg/dose x 3/semaine.

En s'intéressant aux pratiques des autres pays, on constate que certaines équipes allemandes utilisent une dose de 2,5 mg/kg, à raison de 2 injections par semaine, mais il s'agit d'une recommandation C1 du groupe allemand (Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO)) (25,26).

L'utilisation de l'AMPHOTERICINE B LIPOSOMALE à la dose de 15 mg/kg, une seule fois par semaine, est en cours d'évaluation. L'étude préliminaire pour cette dose n'a pas retrouvé d'effet indésirable de grade 3 et 4, à part chez 6 enfants (sur 48) qui ont présenté une hypokaliémie (26,27).

Selon les études allemandes, la CASPOFUNGINE favoriserait l'émergence de résistances, et les azolés auraient une efficacité jugée suffisante, mais peu compatible avec le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques. Ils pourraient être utilisés dans les leucémies aiguës myéloblastiques avec, en première ligne, le POSACONAZOLE chez les adolescents (28). Chez les patients traités par greffe de cellules souches hématopoïétiques, la prophylaxie par azolés a été comparée à la prophylaxie par AMPHOTERICINE B LIPOSOMALE et MICA FUNGINE et montre, selon les études, une efficacité au moins comparable, voire meilleure que celle des azolés (29,30).

L'ECIL 8 propose l'utilisation de l'AMPHOTERICINE B LIPOSOMALE à 2,5 mg/kg 2 fois par semaine ou 1 mg/kg 1 jour/2, mais il ne s'agit pas d'une recommandation, elle doit être réservée aux enfants ayant des contre-indications à l'emploi des azolés.

La MICAFUNGINE a été testée et pourrait être une alternative quand l'AMPHOTERICINE B LIPOSOMALE et le POSACONAZOLE ne peuvent pas être utilisés (posologie 3-4 mg/kg x 2 à 4/semaine ou 2 mg/kg/j étudiée chez l'enfant en contexte d'allogreffe) (31–34).

Enfin, l'administration d'AMPHOTERICINE B LIPOSOMALE en nébulisation (12,5 mg, deux fois par semaine) pourrait présenter un intérêt dans la prévention des infections pulmonaires à aspergillus, surtout si l'hospitalisation en chambre à flux n'est pas possible. Cette voie d'administration ne protège pas contre les candidoses systémiques (26).

CONCLUSION

Peu d'études ont été menées concernant la prophylaxie antifongique primaire dans les rechutes de LAL chez l'enfant. Notre travail a permis de recueillir les données de tous les enfants traités dans le protocole IntReALL sur les cinq dernières années.

La prophylaxie anti fongique primaire semble avoir un effet protecteur, dont la preuve reste à faire en étendant l'étude à l'international pour en augmenter la puissance.

Il faudra également étudier avec un plus grand effectif le délai de survenue des IFI pour établir des recommandations sur la durée de prophylaxie nécessaire, potentiellement limitée aux 15 premières semaines de traitement.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Taux d'incidence de 2010 à 2014, par groupe diagnostique [Internet]. Registre National des Cancers de l'Enfant. [cité 17 sept 2021]. Disponible sur : <https://rnce.inserm.fr/index.php/fr/statistiques/statistiques-d-incidence/taux-de-incidence-de-2010-2014-par-groupe-diagnostique>
2. Cesaro S, Tridello G, Castagnola E, Calore E, Carraro F, Mariotti I, et al. Retrospective study on the incidence and outcome of proven and probable invasive fungal infections in high-risk pediatric onco-hematological patients. *Eur J Haematol.* sept 2017;99(3):240-8.
3. El-Mahallawy HA, Attia I, Ali-El-Din NH, Salem AE, Abo-El-Naga S. A prospective study on fungal infection in children with cancer. *J Med Microbiol.* juill 2002;51(7):601-73.
4. Rosen GP, Nielsen K, Glenn S, Abelson J, Deville J, Moore TB. Invasive fungal infections in pediatric oncology patients: 11-year experience at a single institution. *J Pediatr Hematol Oncol.* mars 2005;27(3):135-40.
5. Kobayashi R, Kaneda M, Sato T, Ichikawa M, Suzuki D, Ariga T. The clinical feature of invasive fungal infection in pediatric patients with hematologic and malignant diseases: a 10-year analysis at a single institution at Japan. *J Pediatr Hematol Oncol.* déc 2008;30(12):886-90.
6. Wang SS, Kotecha RS, Bernard A, Blyth CC, McMullan BJ, Cann MP, et al. Invasive fungal infections in children with acute lymphoblastic leukaemia: Results from four Australian centres, 2003-2013. *Pediatr Blood Cancer.* oct 2019;66(10):e27915.
7. Mor M, Gilad G, Kornreich L, Fisher S, Yaniv I, Levy I. Invasive fungal infections in pediatric oncology. *Pediatr Blood Cancer.* 1 juill 2011;56(7):1092-7.
8. Bochennek K, Hassler A, Perner C, Gilfert J, Schöning S, Klingebiel T, et al. Infectious complications in children with acute myeloid leukemia: decreased mortality in multicenter trial AML-BFM 2004. *Blood Cancer J.* 15 janv 2016;6:e382.
9. Ohata Y, Tomita Y, Suzuki K, Maniwa T, Yano Y, Sunakawa K. Pharmacokinetic evaluation of liposomal amphotericin B (L-AMB) in patients with invasive fungal infection: Population approach in Japanese pediatrics. *Drug Metab Pharmacokinet.* déc 2015;30(6):400-9.
10. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 12 sept 2020;71(6):1367-76.

11. Sahbudak Bal Z, Yilmaz Karapinar D, Karadas N, Sen S, Onder Sivis Z, Akinci AB, et al. Proven and probable invasive fungal infections in children with acute lymphoblastic leukaemia: results from an university hospital, 2005-2013. *Mycoses*. avr 2015;58(4):225-32.
12. Johnston DL, Lewis V, Yanofsky R, Gillmeister B, Ethier MC, Mitchell D, et al. Invasive fungal infections in paediatric acute myeloid leukaemia. *Mycoses*. juill 2013;56(4):482-7.
13. Newsletter N°1 Septembre 2016. IntReALL. 1 sept 2016; Disponible sur : https://gpip.sfpediatrie.com/sites/sfce.sfpediatrie.com/files/medias/documents/intreall_newsletter_1_septembre_2016.pdf
14. Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, Dalle J-H, Engelhard D, Hope W, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncol*. juill 2014;15(8):e327-340.
15. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 juin 2008;46(12):1813-21.
16. Hong Y, Shaw PJ, Nath CE, Yadav SP, Stephen KR, Earl JW, et al. Population pharmacokinetics of liposomal amphotericin B in pediatric patients with malignant diseases. *Antimicrob Agents Chemother*. mars 2006;50(3):935-42.
17. Nath CE, McLachlan AJ, Shaw PJ, Gunning R, Earl JW. Population pharmacokinetics of amphotericin B in children with malignant diseases. *Br J Clin Pharmacol*. déc 2001;52(6):671-80.
18. Hamill RJ. Amphotericin B formulations: a comparative review of efficacy and toxicity. *Drugs*. juin 2013;73(9):919-34.
19. Devrim F, Çağlar İ, Acar SO, Akkuş Ş, Dinçel N, Yılmaz E, et al. Evaluation of renal effects of liposomal amphotericin B in children with malignancies with KDIGO and RIFLE criteria. *Nephrol Ther*. 14 sept 2021;S1769-7255(21)00145-0.
20. Phillips K, Cirrone F, Ahuja T, Siegfried J, Papadopoulos J. Posaconazole versus voriconazole as antifungal prophylaxis during induction therapy for acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. mars 2019;25(2):398-403.
21. Ananda-Rajah MR, Grigg A, Downey MT, Bajel A, Spelman T, Cheng A, et al. Comparative clinical effectiveness of prophylactic voriconazole/posaconazole to fluconazole/itraconazole in patients with acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome undergoing cytotoxic chemotherapy over a 12-year period. *Haematologica*. mars 2012;97(3):459-63.

22. Arrieta AC, Sung L, Bradley JS, Zwaan CM, Gates D, Waskin H, et al. A non-randomized trial to assess the safety, tolerability, and pharmacokinetics of posaconazole oral suspension in immunocompromised children with neutropenia. *PloS One*. 2019;14(3):e0212837.
23. Schiller DS, Fung HB. Posaconazole: an extended-spectrum triazole antifungal agent. *Clin Ther*. sept 2007;29(9):1862-86.
24. Clark NM, Grim SA, Lynch JP. Posaconazole: Use in the Prophylaxis and Treatment of Fungal Infections. *Semin Respir Crit Care Med*. oct 2015;36(5):767-85.
25. Bochennek K, Tramsen L, Schedler N, Becker M, Klingebiel T, Groll AH, et al. Liposomal amphotericin B twice weekly as antifungal prophylaxis in paediatric haematological malignancy patients. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. déc 2011;17(12):1868-74.
26. Mellinghoff SC, Panse J, Alakel N, Behre G, Buchheidt D, Christopeit M, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: 2017 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. févr 2018;97(2):197-207.
27. Mehta P, Vinks A, Filipovich A, Vaughn G, Fearing D, Sper C, et al. High-dose weekly AmBisome antifungal prophylaxis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a pharmacokinetic study. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. févr 2006;12(2):235-40.
28. Kaya Z, Gursel T, Kocak U, Aral YZ, Kalkanci A, Albayrak M. Invasive fungal infections in pediatric leukemia patients receiving fluconazole prophylaxis. *Pediatr Blood Cancer*. avr 2009;52(4):470-5.
29. Bui A, Nguyen V, Hsu C, Hyde B, Simms-Waldrip T. Invasive Fungal Infections While on Voriconazole, Liposomal Amphotericin B, or Micafungin for Antifungal Prophylaxis in Pediatric Stem Cell Transplant Patients. *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT Off J PPAG*. juin 2019;24(3):220-6.
30. Park S, Kim K, Jang JH, Kim SJ, Kim WS, Chung DR, et al. Randomized trial of micafungin versus fluconazole as prophylaxis against invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *J Infect*. nov 2016;73(5):496-505.
31. Bochennek K, Balan A, Müller-Scholden L, Becker M, Farowski F, Müller C, et al. Micafungin twice weekly as antifungal prophylaxis in paediatric patients at high risk for invasive fungal disease. *J Antimicrob Chemother*. mai 2015;70(5):1527-30.
32. Yoshikawa K, Nakazawa Y, Katsuyama Y, Hirabayashi K, Saito S, Shigemura T, et al. Safety, tolerability, and feasibility of antifungal prophylaxis with micafungin at 2 mg/kg daily in pediatric patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Infection*. août 2014;42(4):639-47.

33. Mehta PA, Vinks AA, Filipovich A, Bleesing J, Jodele S, Jordan MB, et al. Alternate-day micafungin antifungal prophylaxis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a pharmacokinetic study. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* oct 2010;16(10):1458-62.
34. Chandra S, Fukuda T, Mizuno K, Davies SM, Teusink-Cross A, Tarin R, et al. Micafungin antifungal prophylaxis in children undergoing HSCT: can we give higher doses, less frequently? A pharmacokinetic study. *J Antimicrob Chemother.* 1 juin 2018;73(6):1651-8.

ANNEXES

Annexe 1 : Définition du délai de rechute

Table 1 Definition of time point of relapse

Time-point	After primary diagnosis		After completion of primary therapy
Very early	< 18 months	and	< 6 months
Early	≥ 18 months	and	< 6 months
Late			≥ 6 months

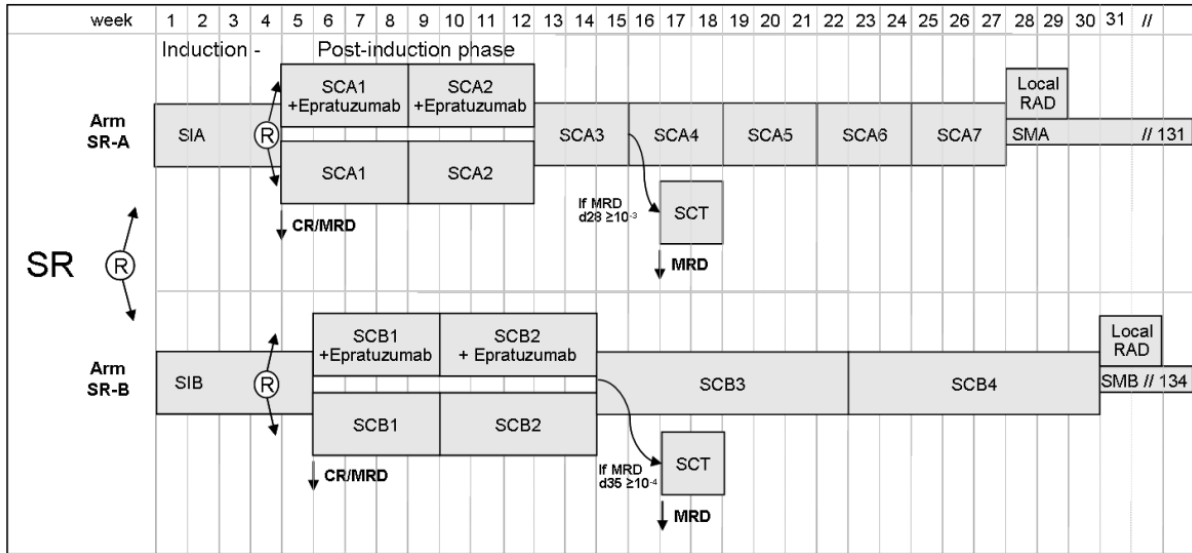
Annexe 2 : Définition du groupe de risque

Table 3 Definition of IntReALL SR/HR 2010 risk groups

\ Site Time-point \	Immunophenotype: B-cell precursor			Immunophenotype: (pre) T		
	Extramed. Isolated	Bone marrow combined	Bone marrow isolated	Extramed. isolated	Bone marrow combined	Bone marrow isolated
Very early	HR	HR	HR	HR	HR	HR
Early	SR	SR		SR	HR	HR
Late	SR	SR	SR	SR	HR	HR

Annexe 3 : Schéma de traitement Groupe SR

SR arm



Annexe 4 : Traitement groupe SR Bras A

ARM SR A: ALL-REZ BFM INDUCTION

Agent	Dosage	Application	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4			
Dexamethasone	20 mg/m ² /d	PO	[Shaded bar from Day 1 to Day 7]						
Vincristine	1.5 mg/m ²	IV	[Bar Day 1]	[Bar Day 6]	[Bar Day 1]				
Methotrexate	1 g/m ²	IV 36 h	[Bar Day 1]						
Cytarabine	2x3 g/m ² /d	IV 3 h			[Bar Day 1]	[Bar Day 2]			
PEG-Asp.	1000 U/m ²	IM / IV 2 h		[Bar Day 5]					
Methotrexate	Age dep.	IT	[Bar Day 1]	[Bar Day 5]					
Cytarabine	Age dep.	IT	[Bar Day 1]	[Bar Day 5]					
Prednisolone	Age dep.	IT	[Bar Day 1]	[Bar Day 5]					
		Day	1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4 5 6 7			

ARM SR A: ALL-REZ BFM CONSOLIDATION 1

Agent	Dosage	Application	Week 5	Week 6	Week 7	Week 8																								
Dexamethasone	6 mg/m ² /d	PO	[Shaded bar from Day 1 to Day 28]																											
Vincristine	1.5 mg/m ²	IV	[Bar Day 1]	[Bar Day 1]	[Bar Day 1]	[Bar Day 1]																								
Idarubicin	6 mg/m ²	IV 2 h	[Bar Day 1]	[Bar Day 1]	[Bar Day 1]	[Bar Day 1]																								
PEG-Asp.	1000 U/m ²	IM / IV 2 h	[Bar Day 1]	[Bar Day 4]																										
Methotrexate	Age dep.	IT	[Bar Day 1]	[Bar Day 1]	[Bar Day 1]	[Bar Day 1]																								
Cytarabine	Age dep.	IT	[Bar Day 1]	[Bar Day 1]	[Bar Day 1]	[Bar Day 1]																								
Prednisolone	Age dep.	IT	[Bar Day 1]	[Bar Day 1]	[Bar Day 1]	[Bar Day 1]																								
± Epratuzumab	360 mg/m ²	IV 1 h	[Bar Day 1]	[Bar Day 1]	[Bar Day 1]	[Bar Day 1]																								
		Day	1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4 5 6 7																								

ARM SR A: ALL-REZ BFM CONSOLIDATION 2

Agent	Dosage	Application	Week 9	Week 10	Week 11	Week 12			
Cyclophosphamide	1g/m ²	IV 1 h	[Bar Day 1]						
Cytarabine	75 mg/m ²	IV	[Bar Day 2]	[Bar Day 2]					
Thioguanine	60 mg/m ² /d	PO	[Shaded bar from Day 1 to Day 7]						
Methotrexate	Age dep.	IT	[Bar Day 2]	[Bar Day 2]					
Cytarabine	Age dep.	IT	[Bar Day 2]	[Bar Day 2]					
Prednisolone	Age dep.	IT	[Bar Day 2]	[Bar Day 2]					
± Epratuzumab	360 mg/m ²	IV 1 h	[Bar Day 1]	[Bar Day 1]	[Bar Day 1]	[Bar Day 1]			
		Day	1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4 5 6 7			

Annexe 5 : Traitement groupe SR Bras B

ARM SR B: UKALL R3 INDUCTION

Agent	Dosage	Application	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5		
Dexamethasone	20 mg/m ² /d	PO	[Shaded bar from Day 1 to Day 7]						
Vincristine	1.5 mg/m ²	IV	[Bar Day 2]	[Bar Day 3]	[Bar Day 2]	[Bar Day 2]	[Bar Day 2]		
Mitoxantrone	10 mg/m ²	IV 1 h	[Bar Day 1]		[Bar Day 2]				
PEG-Asp.	1000 U/m ²	IM / IV 2 h	[Bar Day 2]		[Bar Day 2]				
Methotrexate	Age dep.	IT	[Bar Day 1]	[Bar Day 1]					
		Day	1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4 5 6 7		

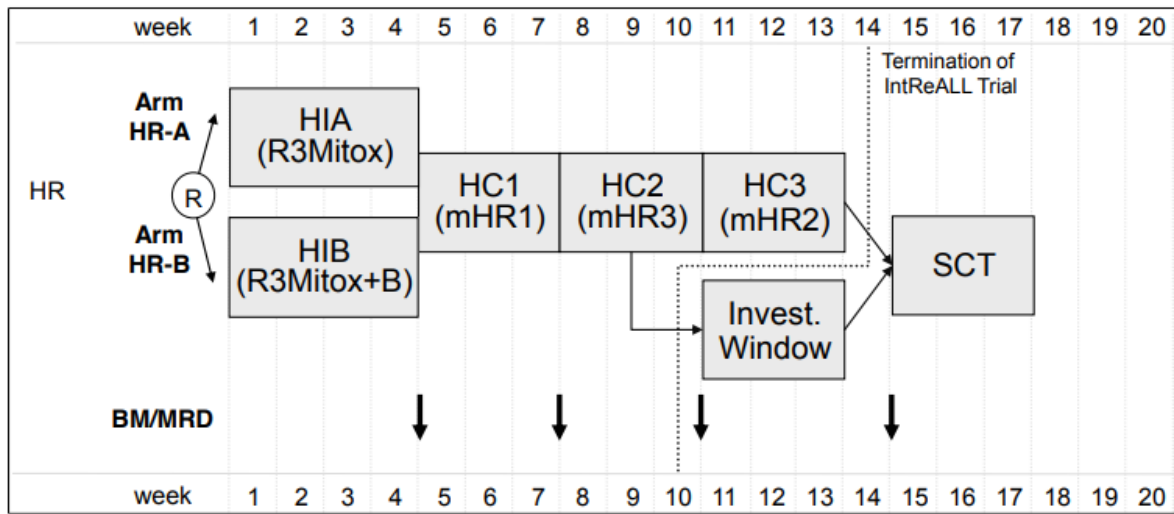
ARM SR B: UKALL R3 Consolidation 1

Agent	Dosage	Application	Week 6	Week 7	Week 8	Week 9
Methotrexate	1 g/m ²	IV 36 h	[Bar Day 1]			
PEG-Asp.	1000 U/m ²	IM / IV 2 h	[Bar Day 2]			
Cyclophosphamide	440 mg/m ²	IV 0.5 h		[Bar Day 2]	[Bar Day 2]	[Bar Day 2]
Etoposide	100 mg/m ²	IV 4 h		[Bar Day 2]	[Bar Day 2]	[Bar Day 2]
Methotrexate	Age dep.	IT	[Bar Day 1]			
± Epratuzumab	360 mg/m ²	IV 1 h	[Bar Day 1]	[Bar Day 1]	[Bar Day 1]	[Bar Day 1]
		Day	1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4 5 6 7

ARM SR B: UKALL R3 Consolidation 2

Agent	Dosage	Application	Week 10	Week 11	Week 12	Week 13	Week 14		
Dexamethasone	6 mg/m ² /d	PO	[Shaded bar from Day 1 to Day 7]						
Vincristine	1.5 mg/m ²	IV	[Bar Day 2]						
Cytarabine	2x3 g/m ² /d	IV 3 h	[Bar Day 1]	[Bar Day 1]					
PEG-Asp.	1000 U/m ²	IM / IV 2 h	[Bar Day 2]			[Bar Day 2]			
Methotrexate	1g/m ²	IV 36 h				[Bar Day 1]			
Methotrexate	Age dep.	IT	[Bar Day 1]			[Bar Day 1]			
± Epratuzumab	360 mg/m ²	IV 1 h	[Bar Day 1]	[Bar Day 1]	[Bar Day 1]	[Bar Day 1]			
		Day	1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4 5 6 7	1 2 3 4 5 6 7		

Annexe 6 : Schéma de traitement Groupe HR



AUTEUR : Nom : LE TEXIER

Prénom : Sélenga

Date de Soutenance : 11/10/2021

Titre de la Thèse : Prophylaxie antifongique en rechute de Leucémie Aiguë Lymphoblastique, l'expérience française

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Hématologie pédiatrique

DES + spécialité : Pédiatrie

Mots-clés : prophylaxie antifongique, rechute LAL, enfants, AMPHOTERICINE B LIPOSOMALE

Contexte : La leucémie aiguë lymphoblastique est le cancer de l'enfant le plus fréquent. 15-20% de ces enfants rechutent et sont alors traités dans le protocole IntReALL. Le traitement consiste en des séquences de chimiothérapies intensives, entrecoupées de périodes d'aplasie très profonde et prolongée. Le traitement sera intensifié par une greffe de cellules souches hématopoïétiques dans la moitié des cas.

L'immunodépression induite expose à des complications infectieuses, notamment fongiques. En France, une prophylaxie antifongique était recommandée par le comité leucémies de la SFCE en septembre 2016. Selon le modèle « britannique », la prophylaxie utilisée était majoritairement une injection d'AMPHOTERICINE B LIPOSOMALE 1 mg/kg, 3 fois par semaine.

S'agissant d'une recommandation, chaque centre investigateur était libre d'instaurer ou non cette prophylaxie. A ce jour, aucune étude n'a recherché l'efficacité de la prophylaxie sur l'incidence des IFI chez les enfants suivis pour une rechute de LAL.

Méthode : Nous avons effectué une revue rétrospective des données concernant les patients traités dans l'IntReALL dans les 29 centres français. Nous avons recueilli les informations concernant l'utilisation d'une prophylaxie antifongique, la survenue d'une IFI et l'évolution de cette dernière.

L'incidence cumulée du risque d'infection a été comparée entre les groupes de prophylaxie par le modèle de Fine & Gray.

Résultats : Sur les 29 centres, 11 n'utilisent pas de prophylaxie antifongique médicamenteuse (80 patients), 14 utilisent l'AMPHOTERICINE B LIPOSOMALE (99 patients), 2 utilisent le FLUCONAZOLE (5 patients), 1 la CASPOFUNGINE (3 patients), 1 le POSACONAZOLE (4 patients).

Sur 191 patients, on décrit 19 IFI : 6 diagnostics à la semaine 4, et 9 diagnostics aux semaines 13 et 14, périodes d'aplasie profonde. 3 enfants ont été traités pour une IFI survenant dès le diagnostic de rechute. 1 patient du groupe HR a fait une IFI. L'incidence cumulée des IFI du groupe recevant une prophylaxie était de 7,23%, contre 13,87% pour le groupe sans. Cette différence n'était pas statistiquement significative.

Conclusion : la prophylaxie antifongique semble avoir un effet protecteur contre la survenue des IFI. Toutefois des études avec un plus grand effectif seront nécessaires pour confirmer cette tendance.

Composition du Jury :

Président : Professeur François DUBOS

Assesseurs : Docteur Marjorie CORNU ; Docteur Bénédicte BRUNO

