



MICAFUNGINE (MYCAMINE^{MD})

La micafungine est un antifongique faisant partie de la classe des échinocandines. En 2018, la micafungine a fait l'objet d'une évaluation sommaire de la part du Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM). Celui-ci recommande de privilégier la micafungine parmi les échinocandines pour le traitement et la prévention des infections à *Candida* en pédiatrie, y compris en néonatalogie. Conséquemment, la micafungine a été ajoutée au formulaire de notre établissement pour cette même indication. Ce bulletin vise donc à présenter les caractéristiques de cet antifongique dans la clientèle pédiatrique.

LES ÉCHINOCANDINES

La caspofongine, la micafungine ainsi que l'anidulafungine font partie de la classe des échinocandines. Ces molécules agissent en inhibant la formation de l'enzyme 1,3-β-D glucan synthase. Il s'agit d'une enzyme permettant la formation du 1,3-β-D glucan, un constituant essentiel à l'intégrité de la paroi cellulaire de plusieurs champignons.

Les échinocandines exercent une activité fongicide contre la majorité des espèces de *Candida* (dont certains résistants aux polyènes et aux dérivés azolés). Ces molécules possèdent également une activité fongistatique contre certains champignons filamenteux tel l'*Aspergillus*.

UTILISATION EN PÉDIATRIE

Parmi les échinocandines, seules la caspofongine et la micafungine sont approuvées par Santé Canada en pédiatrie. Les principales distinctions entre ces deux antifongiques sont présentées au tableau 1. La micafungine est l'échinocandine ayant été la plus étudiée dans cette population. En effet, davantage de données pharmacocinétiques sont disponibles avec la micafungine pour le sujet pédiatrique, y compris pour le nouveau-né prématuré.

Dans cette optique, l'utilisation de la micafungine a fait l'objet d'une évaluation sommaire par le PGTM. Dans son évaluation, le PGTM recommande de privilégier la micafungine parmi les échinocandines pour le traitement et la prévention des infections à *Candida* en pédiatrie, y compris en néonatalogie (www.pgtm.qc.ca).

TABLEAU 1. COMPARAISON DES ÉCHINOCANDINES UTILISÉES EN PÉDIATRIE

CARACTÉRISTIQUES	CASPOFONGINE	MICAFUNGINE
DOSE DE CHARGE	Oui	Non
UNITÉS DE DOSAGE	mg/m ²	mg/kg
VOIE ADMINISTRATION	Intraveineuse	Intraveineuse
DURÉE DE PERFUSION	1 heure	1 heure
AJUSTEMENT EN INSUFFISANCE HÉPATIQUE	Oui	Non
AJUSTEMENT EN INSUFFISANCE RÉNALE	Non	Non
DIALYSABLE	Non	Non
INTERACTIONS SIGNIFICATIVES	<ul style="list-style-type: none">• Carbamazépine• Cyclosporine• Dexaméthasone• Éfavirenz• Névirapine• Phénytoïne• Rifampin• Tacrolimus	<ul style="list-style-type: none">• Itraconazole• Nifédipine• Sirolimus



ABSORPTION ET DISTRIBUTION

La micafungine possède une faible biodisponibilité orale ce qui explique l'utilisation exclusivement intraveineuse de la molécule.

Cet antifongique pénètre bien dans les poumons, le foie et la rate. En contrepartie, la micafungine possède une mauvaise pénétration dans liquide céphalo-rachidien, dans l'urine ainsi que dans les yeux.

Au sein de la population pédiatrique, le volume de distribution est inversement proportionnel à l'âge. En effet, la micafungine détient usuellement une forte liaison aux protéines plasmatiques. Or, en période néonatale, une diminution de la liaison aux protéines plasmatiques résulte en une augmentation du volume de distribution de la molécule. Les différents volumes de distribution de la micafungine sont présentés au tableau 2.

TABLEAU 2. VOLUME DE DISTRIBUTION DE LA MICAFUNGINE EN FONCTION DE L'ÂGE DES SUJETS

ÂGE	VOLUME DE DISTRIBUTION (L/kg)
NOUVEAU-NÉ PRÉMATURÉ (Moins de 28 semaines)**	0,51 ± 0,08 *
NOUVEAU-NÉ PRÉMATURÉ (28 à 36 semaines)**	0,39 ± 0,13 *
2 À 8 ANS	0,35
9 À 17 ANS	0,28
ADULTE	0,39

* Moyenne ± écart-type ** Âge gestationnel

MÉTABOLISME ET ÉLIMINATION

La micafungine est métabolisée par le foie. Bien qu'elle soit *in vitro* un substrat et un inhibiteur du CYP3A4, il ne s'agit pas d'une voie métabolique importante *in vivo*.

Son métabolisme n'est pas influencé par l'insuffisance hépatique, l'insuffisance rénale ou la thérapie de suppléance rénale.

La clairance de la molécule est supérieure chez le nouveau-né ainsi que chez le nourrisson. Cette propriété pharmacocinétique, surajoutée à un volume de distribution augmenté, explique pourquoi ces strates d'âge nécessitent des doses plus élevées. Le tableau 3 présente la demi-vie attendue de la micafungine en fonction de l'âge des sujets.

La micafungine est majoritairement excrétée par voie fécale.

TABLEAU 3. DEMI-VIE DE LA MICAFUNGINE EN FONCTION DE L'ÂGE DES SUJETS

ÂGE	DEMI-VIE (heures)
NOUVEAU-NÉ PRÉMATURÉ (Moins de 28 semaines)**	10,6 ± 3,2 *
NOUVEAU-NÉ PRÉMATURÉ (28 à 36 semaines)**	11,4 ± 3,5 *
4 MOIS À 16 ANS (Moins de 30 kg)	12,5 ± 4,6 *
4 MOIS À 16 ANS (30 kg et plus)	13,6 ± 8,8 *
ADULTE	11 à 21

* Moyenne ± écart-type ** Âge gestationnel

DOSES

Outre l'âge, les doses recommandées de micafungine peuvent varier en fonction de l'indication clinique sous-jacente. Les tableaux 4 et 5 présentent les différentes recommandations posologiques associées.

TABLEAU 4. DOSES DE MICAFUNGINE ÉTUDIÉES EN NÉONATOLOGIE EN FONCTION DE L'ÂGE

ÂGE POST-CONCEPTIONNEL (semaines)	ÂGE POST-NATAL (jours)	DOSE
40 ou moins	–	10 mg/kg q 24 heures
Plus de 40	0 à 28	10 mg/kg q 24 heures
	> 28	7 mg/kg q 24 heures

TABLEAU 5. DOSES DE MICAFUNGINE ÉTUDIÉES EN PÉDIATRIE EN FONCTION DE L'ÂGE ET DE L'INDICATION

ÂGE	INDICATION	DOSE
1 à 4 mois	–	4 à 10 mg/kg q 24 heures*
Plus de 4 mois	<ul style="list-style-type: none"> Candidémie Candidose disséminée aiguë Péritonite et abcès à <i>Candida</i> 	2 à 4 mg/kg q 24 heures (max: 100 mg)
	<ul style="list-style-type: none"> Candidose oesophagienne 	3 mg/kg q 24 heures (max: 150 mg)
	Prophylaxie des infections à <i>Candida</i> pour les patients qui subissent une greffe de cellules souches hématopoïétiques	1 mg/kg q 24 heures (max: 50 mg)

* Une dose de 4 mg/kg pour les enfants de moins de 4 mois permet d'obtenir une exposition semblable à une dose de 100 mg pour les adultes. Si une infection du système nerveux central est suspectée, une dose plus élevée devrait être utilisée.

MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES ET SURVEILLANCE

De façon générale, la micafungine détient un profil de tolérabilité favorable. En effet, elle est qualifiée comme étant aussi bien tolérée que la caspofongine ou le fluconazole. Les manifestations indésirables les plus fréquemment rapportées dans la littérature auprès de la clientèle pédiatrique sont:

- troubles généraux: température, réactions à la perfusion et phlébite au site d'injection (si administration périphérique);
- troubles gastro-intestinaux: nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales;
- troubles dermatologiques: prurit, éruptions cutanées et urticaire;
- troubles hématologiques: thrombocytopénie, neutropénie et anémie;
- troubles cardiovasculaires: tachycardie;
- troubles hépatobiliaires: augmentation des enzymes hépatiques et hyperbilirubinémie;
- troubles rénaux: altération de la fonction rénale, diminution de la diurèse et hématurie;
- troubles électrolytiques: hypokaliémie.

Par conséquent, au regard de ces manifestations indésirables, les éléments à surveiller post introduction de la micafungine sont:

- site d'injection si administration périphérique;
- tolérance digestive;
- FSC;
- bilan hépatique (ALT, GGT, phosphatase alcaline et bilirubine);
- urée/créatinine et diurèse;
- ions.

BIBLIOGRAPHIE:

1. Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM). Micafungine (Mycamicine^{MD}) pour le traitement et la prévention des infections à *Candida* en pédiatrie. PGTM; novembre 2018. 18p.
2. Astellas Pharma Canada Inc. Monographie de produit: ^{Pr}Mycamicine®. [en ligne]. https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00024783.PDF (site visité le 10 juillet 2019).
3. Merck Canada Inc. Monographie de produit: Cancidas® [en ligne]. https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00039208.PDF (site visité le 10 juillet 2019).
4. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;62(4):e1-50.
5. Micafungin. Dans: Sanford Guide Antimicrobial Therapy [application mobile]. Sperryville (VA): Antimicrobial Therapy, Inc; c2019.
6. Echinocandins. Dans: Bradley JS, Nelson JD, Barnett ED, Cantey JB, Kimberlin DW, Palumbo PE, et al. Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy [application mobile]. 25^e édition. Itasca (IL): American Academy of Pediatrics; c2019.
7. Pediatric Injectable Drugs. Monographie de la micafungine. Medicines Complete, c2019. [en ligne]. <https://www-new-medicinescomplete-com.acces.bibl.ulaval.ca> (site visité le 10 juillet 2019).
8. Caspofongine. Dans: Guide d'administration des médicaments pédiatriques. Québec: CHU de Québec; c2017.
9. Micafungine. Dans: Manuel de pharmacothérapie parentérale. Ottawa: Hôpital D'Ottawa; c2016.
10. Micafungine. Dans: Guide pratique des médicaments en néonatalogie au CHU Sainte-Justine. Montréal: CHU Sainte-Justine: Centre hospitalier Universitaire mère-enfant; c2019.
11. Hope WW, Castagnola E, Groll AH, Roilides E, Akova M, Arendrup MC, et coll. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by *Candida* spp. *Clin Microbiol Infect* 2012;18 Suppl 7:38-52.

PLACE DANS LA THÉRAPIE

Les dernières lignes directrices sur la prise en charge des infections à *Candida* de l'*Infectious Disease Society of America* (IDSA) font peu de distinction de traitement entre le sujet adulte et le sujet pédiatrique. Néanmoins, l'ensemble des recommandations ont été approuvées par l'*American Academy of Pediatrics* (AAP) et le *Pediatric Infectious Diseases Society* (PIDS). Les échinocandines sont recommandées en première intention de traitement pour le patient neutropénique et non neutropénique atteint de candidémie. Or, ces molécules demeurent une thérapie de sauvetage en cas d'échec ou de toxicité à l'amphotéricine B désoxycholate ou au fluconazole pour le traitement de la candidose invasive néonatale en raison de leur pénétration sous-optimale dans le LCR et l'urine. Quant à la candidose oesophagienne, les échinocandines ne devraient être réservées que lors de cas réfractaires.

À noter que la micafungine est approuvée par Santé Canada pour les infections à *Candida* suivantes: candidémie, candidose disséminée aiguë, péritonite, abcès infectieux et candidose oesophagienne. Les études seraient encore insuffisantes pour appuyer l'utilisation de la micafungine pour les patients atteints d'endocardite, d'ostéomyélite ou de méningite causées par une infection à *Candida*. Par ailleurs, Santé Canada a approuvé l'utilisation de la micafungine en prophylaxie des infections à *Candida* chez les patients subissant une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Des algorithmes de traitement de la prise en charge de la candidémie en pédiatrie sont présentement en élaboration par le PGTM et devraient être disponibles en 2020.

RÉSUMÉ DE L'UTILISATION DANS LE CHU DE QUÉBEC-UNIVERSITÉ LAVAL

Pour le traitement et la prévention des infections à *Candida* en pédiatrie, y compris en néonatalogie en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication au fluconazole ou lorsque la condition clinique ne permet pas l'usage du fluconazole en première intention.