

Apports des dérivés lipidiques de l'amphotéricine B dans la prise en charge des infections fongiques

Cécile Fohrer, Yasmine Nivoix, Jean-Charles Moulin, Ambroise Marçais et Raoul Herbrecht

Département d'Hématologie et d'Oncologie, Hôpital de Hautepierre, Strasbourg, France

Mots clés :

aspergilloses ;
mucormycoses ;
leucémie aiguë ;
greffe de cellules souches
hématopoïétiques

Résumé – Les formulations lipidiques de l'amphotéricine B sont au nombre de trois : l'amphotéricine B en dispersion colloïdale, l'amphotéricine B en complexe lipidique et l'amphotéricine B liposomale. Ces trois formulations diffèrent par leur composition en lipides et, en conséquence, par leurs caractéristiques physiques et pharmacocinétiques, leur efficacité et leur tolérance. Les études cliniques ont montré de façon générale une amélioration de la tolérance comparativement à l'amphotéricine B désoxycholate, en particulier sur le plan rénal. Cependant si la néphrotoxicité est moindre elle n'est pas nulle. Peu d'études randomisées ont été réalisées avec ces formulations lipidiques. Aucune d'entre elles ne démontre de façon convaincante la supériorité en terme d'efficacité d'une des formulations lipidiques par rapport à l'amphotéricine B désoxycholate. Récemment une étude en double aveugle, comparant dose standard d'amphotéricine B liposomale (3 mg/kg/j) et dose de charge (10 mg/kg/j pendant 14 jours) relayée par la dose standard, a démontré sans ambiguïté un taux de réponse de 50 % en fin de traitement randomisé et une survie de 72 % à trois mois dans le traitement de première ligne des infections à champignons filamenteux, principalement aspergillaires. Les résultats étaient numériquement inférieurs dans le bras à 10 mg/kg mais la différence n'est pas significative. L'absence de bénéfice d'une haute dose d'amphotéricine B liposomale dans les aspergilloses ne peut cependant pas être extrapolée aux autres infections à champignons filamenteux. La néphrotoxicité de la dose de charge était notablement plus marquée et contre-indique son utilisation en pratique clinique.

Keywords:

aspergillosis;
zygomycosis;
acute leukaemia;
hematopoietic stem cell
transplantation

Abstract – Lipid Formulations of Amphotericin B in the Management of Invasive Fungal Infections. Three lipid formulations of amphotericin B have been developed: amphotericin B colloidal dispersion, amphotericin B lipid complex, and liposomal amphotericin B. These three compounds differ by their lipid composition and therefore by their physical characteristics, their pharmacokinetics, and their safety and efficacy profile. There is a consensus to accept reduced toxicity of these formulations, especially reduced, but not absence of, renal toxicity as compared to amphotericin B deoxycholate. Few well-designed studies have been conducted and none of them demonstrated convincingly superiority in term of efficacy of any of the lipid preparations over amphotericin B deoxycholate. Recently a double blind randomized study compared a standard dose of 3 mg/kg/d of liposomal amphotericin B and a loading dose (10 mg/kg/d for 14 days and then the standard dose) in primary therapy of invasive filamentous fungal infections, mainly aspergillosis. Response rate at end of randomized therapy as well as survival at 12 weeks was numerically superior in the standard dose arm but this difference was not statistically significant. Lack of benefit of high dose liposomal amphotericin B in aspergillosis cannot yet be extrapolated to other filamentous fungal infections. Nephrotoxicity was substantially higher in the loading dose arm and this contraindicates its use in clinical practice.

Grâce à son spectre antifongique large, l'amphotéricine B a été un standard thérapeutique pour les infections fongiques invasives pendant près de trois décennies. En l'absence d'alternative jusqu'au milieu des années 1980, l'amphotéricine B était utilisée pour le traitement de toutes les infections fon-

giques invasives, malgré une efficacité limitée et une toxicité élevée. *In vitro*, l'amphotéricine B est active sur la majorité des levures et champignons filamenteux rencontrés en pathologie humaine.^[1] Les espèces fongiques résistantes ou faiblement sensibles à l'amphotéricine B sont *Candida lusitanae*, *Trichosporon*

Tableau I. Principales caractéristiques pharmacocinétiques des formulations lipidiques de l'amphotéricine B chez l'homme. D'après Herbrecht et al. et Walsh et al.^[1,22,31-34]

Dose (mg/kg)	AmB	ABCD			ABLC		L-AmB				
	1	1	4	5	1	5	1	3	5	10	15
Cmax (mg/L)	1,7	0,1	2,9	3,1	0,17	1,7	12,2	14,4	83	119	105
Demi-vie plasmatique (h)	27	27	28	–	20	–	7	13	–	8	9
AUC (mg.h/L)	18,6	45	36	43	48,8	14	60	171	555	1188	685
Vd (L/kg)	2,4	9	18	4,3	–	131	0,16	0,42	0,11	0,23	0,33
Demi-vie d'élimination (h)	360	238	–	–	–	173	–	–	–	–	–

AmB : amphotéricine B ; **ABCD** : amphotéricine B en dispersion colloïdale ; **ABLC** : amphotéricine B en complexe lipidique ; **L-AmB** : amphotéricine B liposomale ; **AUC** : aire sous la courbe des concentrations plasmatiques ; **Vd** : volume de distribution ; - : donnée non disponible, **Cmax** : concentration maximale plasmatique.

sp., *Geotrichum sp.*, *Scedosporium sp.* et les dermatophytes. Son activité est fongicide par fixation sur l'ergostérol de la membrane du champignon, provoquant des modifications de la perméabilité membranaire.

L'amphotéricine B, isolée de *Streptomyces nodosus*, est un polyène macrocyclique insoluble dans l'eau à pH neutre. L'absorption digestive est extrêmement faible imposant une administration par voie intraveineuse. Son utilisation par voie intraveineuse nécessite l'association au désoxycholate de sodium (Fungizone®) pour obtenir une préparation soluble dans l'eau ou le soluté glucosé 5 %.

La toxicité de l'amphotéricine B se traduit par des effets immédiats survenant dans les minutes ou heures qui suivent l'administration (nausées, fièvre, frissons, hypotension ou dyspnée) mais aussi par des effets retardés, plus graves à type d'hypokaliémie, d'hypomagnésémie et surtout d'insuffisance rénale. Les effets immédiats peuvent être atténués par le ralentissement du débit de perfusion et par une prémédication (paracétamol, dexchlorphéniramine). Les corticoïdes sont également efficaces mais doivent être prohibés en raison du risque potentiel d'aggravation de l'infection fongique. La néphrotoxicité est le principal facteur limitant de l'utilisation de l'amphotéricine B. Elle est aggravée par l'administration concomitante d'autres drogues néphrotoxiques (cyclosporine, aminoglycosides, vancomycine, ...) ou de diurétiques. Les mécanismes de la néphrotoxicité sont complexes et font intervenir une réduction de la filtration glomérulaire par vasoconstriction et une néphrite tubulaire. Une charge sodée (0,5 à 1 L de NaCl à 9 g/L) avant la perfusion d'amphotéricine B réduit la néphrotoxicité.^[2,3]

Indépendamment de son importante toxicité, l'amphotéricine B n'a qu'une efficacité limitée dans les infections les plus graves. Si l'amphotéricine B est comparable, en terme d'efficacité, au fluconazole et à la caspofungine dans les candidémies, la supériorité du voriconazole dans les aspergilloses a été clairement démontrée.^[4-6] Dans cette dernière indication le taux de réponse favorable à l'amphotéricine B n'était que de 32 %, à comparer

avec un taux de réponse de 53 % pour le voriconazole. Le déclin de l'amphotéricine B dans sa formulation conventionnelle est donc annoncé depuis plusieurs années.

Des formulations lipidiques de l'amphotéricine B ont été développées pour améliorer la tolérance mais aussi pour augmenter l'efficacité thérapeutique. Trois formulations lipidiques sont disponibles sur le marché européen :

- l'amphotéricine B en dispersion colloïdale (ABCD ; Amphocil®, Amphotec®) commercialisée dans certains pays européens mais pas en France.
- l'amphotéricine B en complexe lipidique (ABLC ; Abelcet®, Zeneus).
- l'amphotéricine B liposomale (Ambisome®, Gilead Sciences).

Les trois formulations diffèrent par la composition des lipides ce qui leur confère des différences de structure, de pharmacocinétique, de tolérance et peut-être d'efficacité. De façon générale, les études précliniques montrent que la dose équivalente à 1 mg/kg d'amphotéricine B désoxycholate est plus élevée pour les formulations lipidiques, de l'ordre de 3 à 5 mg/kg selon la formulation.

1. L'amphotéricine B en dispersion colloïdale (ABCD)

L'ABCD est composée d'amphotéricine B liée à du sulfate de cholestérol, selon un mélange équimolaire. Les particules ont une forme de disque de 120 à 140 nm de diamètre et de 4 nm d'épaisseur.

Après perfusion, l'ABCD est rapidement captée par le système réticulo-endothélial.^[1] La concentration plasmatique maximale est faible et le volume de distribution est élevé avec des concentrations tissulaires fortes dans le foie, la rate et la moelle osseuse (Tableaux I et II). En revanche, les concentrations sont faibles dans le rein, le poumon et le cerveau.

Les premières études cliniques concernaient les coccidioïdomycoses avec une efficacité minimale mais pour des posologies

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2579710>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2579710>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)