

## La néphrotoxicité induite par Fungizone<sup>MD</sup> et le rôle des formulations lipidiques d'amphotéricine B dans le traitement des infections fongiques

### Introduction

Malgré l'apparition récente des triazoles, tels que le fluconazole et l'itraconazole, l'amphotéricine B (Fungizone<sup>MD</sup>) demeure le traitement de première ligne pour les infections fongiques sévères et potentiellement mortelles.<sup>1</sup> L'amphotéricine B est un macrolide polyène provenant d'un actinomycète, le *Sireptomycetes nodosus*. Cet agent hydrophobe a une prédilection pour un stérol fongique, l'ergostérol, mais interfère tout de même avec les stérols humains. Cette interaction avec le cholestérol explique les effets indésirables documentés. L'amphotéricine B altère la perméabilité des membranes fongiques, ce qui mène à la fuite des composantes intra-cellulaires et à la mort cellulaire. L'amphotéricine B est fongistatique ou fongicide contre la majorité des champignons.<sup>2</sup> Elle est surtout utilisée pour le traitement des méningites à cryptococcose, pour les candidoses ou aspergilloses disséminées ou résistantes aux triazoles, et pour les infections à *Coccidioides*, *Histoplasma* et *Blastomyces*.<sup>1,2</sup> L'utilisation de l'amphotéricine B est limitée par de nombreux effets indésirables. Notons les effets liés à la vitesse ou au mode d'administration (fièvre, frissons, thrombophlébites), les désordres électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie), l'hématotoxicité (anémie) et la néphrotoxicité.<sup>1,2</sup>

### La néphrotoxicité induite par l'amphotéricine B

La néphrotoxicité associée à l'amphotéricine B est l'effet indésirable le plus problématique.<sup>2,3</sup> Plusieurs mécanismes peuvent expliquer cette toxicité. L'amphotéricine B rend plus perméable les cellules rénales et donc, altère la fonction tubulaire rénale. Ceci produit une diminution de la réabsorption des électrolytes, ce qui explique en partie l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie, et une acidose tubulaire rénale. Une vasoconstriction rénale explique une ischémie progressive, une diminution du taux de filtration glomérulaire ainsi qu'un abaissement du débit sanguin rénal.<sup>2,3</sup> Cette néphrotoxicité peut être identifiée à l'aide d'examen de laboratoire; l'azotémie et la

créatininémie seront augmentées.<sup>3</sup> Plus de 80 % des patients traités avec l'amphotéricine B conventionnelle développeront cette toxicité, qui est généralement réversible.<sup>2</sup>

Plusieurs stratégies peuvent être adoptées afin de limiter l'apparition ou la progression de la néphrotoxicité. L'apport en sodium est la stratégie la plus étudiée jusqu'à présent. L'administration d'un litre de NaCl 0.9 % lors de chaque dose d'amphotéricine B préviendrait l'élévation de la créatinine sérique.<sup>3</sup> L'administration d'une dose maximale de 1.5 mg/kg d'amphotéricine B aux deux jours pourrait également moins hypothéquer les reins, mais peu d'études confirment cette pratique courante.<sup>2</sup> La correction ou l'élimination des facteurs produisant une hypovolémie est essentielle; par exemple, par l'arrêt des diurétiques. De plus, le contexte clinique le permettant, la prise concomitante de médicaments néphrotoxiques devrait être évitée (ie : vancomycine, aminosides). De façon plus anecdotique, les bloqueurs des canaux calciques pourraient être utiles, car ils détiennent des propriétés vasodilatatrices au niveau rénal.<sup>3</sup> Finalement, les formulations lipidiques d'amphotéricine B peuvent être envisagées. L'atteinte des cellules rénales serait diminuée avec ces formulations.<sup>1</sup>

### Formulations lipidiques d'amphotéricine B

Trois formulations lipidiques se trouvent sur le marché mondial. L'Abelcet<sup>MD</sup> (ABLC) est commercialisé par la Liposome Company.<sup>4</sup> Vu sous un microscope, ce complexe lipidique apparaît comme des rubans de lipides entrelacés d'amphotéricine B.<sup>1,5</sup> La compagnie Vestar a développé l'AmBisome<sup>MD</sup>, l'amphotéricine B liposomale. Les liposomes sont des vésicules sphériques composées de phospholipides et contenant dans leur centre l'amphotéricine B.<sup>5,6</sup> Cet agent est commercialisé au Canada par la compagnie Fujisawa depuis août 1998. Il est actuellement disponible via la DGPS mais sera éventuellement sur le marché canadien au printemps 2000. L'Amphotec<sup>MD</sup> ou l'Amphocil<sup>MD</sup> (ABCD) est une dispersion colloïdale faite de particules d'amphotéricine B attachées à la surface de disques lipidiques.<sup>5,7</sup> Cette formulation est non disponible au Canada et ne sera donc pas abordée davantage.

Compte tenu des coûts exorbitants de ces produits (Tableau I), plusieurs chercheurs et cliniciens ont opté pour la confection d'une émulsion à base d'amphotéricine B et d'Intralipides<sup>MD</sup>. Malgré la présence d'études démontrant une meilleure tolérance rénale avec cette préparation<sup>8</sup>, cette pratique est maintenant déconseillée puisque l'incompatibilité de l'amphotéricine B et des Intralipides<sup>MD</sup> a été identifiée. Après quatre heures, le mélange se divise en deux phases et des agrégats d'amphotéricine B sont

présents.<sup>9,10</sup> Le risque de précipitation serait plus important lorsque plus de 30 % du volume total de la préparation est des lipides.<sup>11</sup> Afin d'éviter le risque d'embolie pulmonaire, cette émulsion peut être filtrée avec un filtre de 1.2 micron intégré à la tubulure. Cette filtration, selon certains chercheurs, pourrait diminuer la quantité d'amphotéricine B administrée au patient et expliquerait possiblement la diminution de la néphrotoxicité.<sup>10</sup>

## Indications officielles des formulations lipidiques d'amphotéricine B

L'ABLC est indiqué pour le traitement de l'aspergillose chez les patients résistants ou intolérants au traitement par l'amphotéricine B conventionnelle<sup>4</sup>, tandis que l'AmBisome<sup>MD</sup>, aux États-Unis, est indiqué pour le traitement des infections fongiques sévères chez les patients intolérants (ie : néphrotoxicité) à l'amphotéricine B.<sup>6</sup> De plus, l'AmBisome<sup>MD</sup> est indiqué pour le traitement des mycoses sévères chez les immunosupprimés.<sup>6</sup> L'indication de l'AmBisome<sup>MD</sup> sera bientôt identifiée pour le marché canadien.

## Efficacité

Les propriétés physiques et pharmacocinétiques de chaque préparation étant complètement distinctes (Tableau I), il est impossible d'émettre des généralisations sur l'efficacité et l'innocuité des formulations lipidiques.<sup>5,12</sup> Actuellement, aucune étude clinique comparant ces différentes formulations lipidiques n'a été publiée.

L'avantage théorique des formulations lipidiques d'amphotéricine B est qu'elles sont captées rapidement par les macrophages du système réticulo-endothélial. Ceci permet une augmentation de la distribution du principe actif aux sites où les infections fongiques sont souvent retrouvées, soit les organes riches en macrophages (foie, rate, poumons, etc.).<sup>12</sup>

Les études cliniques sur les formulations lipidiques d'amphotéricine B démontrent, en général, des taux d'efficacité similaires à ceux obtenus avec l'amphotéricine B conventionnelle. Une étude multicentre, sans insu, incluant 225 patients traités avec 5 mg/kg/jr d'ABLC, a démontré un taux d'efficacité de 69 % (réponses complètes et partielles). Environ 75 % des patients avaient une infection à *Aspergillus* ou une candidose.<sup>13</sup> Une étude comparative incluant 55 patients sidéens avec une infection opportuniste à *Cryptococcus* a démontré 86 % de réponses avec l'ABLC (1.2 à 5.0 mg/kg/jr) et 65 % de réponses avec

l'amphotéricine B conventionnelle (0.7 à 1.2 mg/kg/jr).<sup>14</sup> Une étude avec l'AmBisome<sup>MD</sup> a été effectuée chez une population similaire, soit des sidéens infectés avec *Cryptococcus neoformans* (n = 23). Cette étude démontre une stérilisation du liquide céphalo-rachidien chez 67 % des sujets et une amélioration clinique chez 74 % des patients.<sup>15</sup> De plus, l'ABLC a été étudié chez des patients immunosupprimés et/ou neutropéniques. Quarante-deux patients ont reçu 5 mg/kg/jr d'ABLC pour des infections fongiques systémiques variées. Soixante-treize pour cent des patients avec des mycoses documentées ont répondu au traitement versus 61 % des patients recevant un traitement empirique.<sup>16</sup>

## Innocuité des formulations lipidiques d'amphotéricine B

Plusieurs hypothèses tentent d'expliquer la diminution de l'incidence de néphrotoxicité associée aux formulations lipidiques. Premièrement, la spécificité de l'amphotéricine B pour l'ergostérol serait augmentée. De plus, étant libérée lentement des véhicules lipidiques, la fraction libre sérique d'amphotéricine B serait moindre, ce qui causerait moins de dommage aux cellules rénales. Finalement, la diminution de l'affinité de l'amphotéricine B pour les lipoprotéines LDL semblerait bénéfique.<sup>12</sup>

L'étude de Sharkley et al.<sup>14</sup> a démontré une élévation plus importante de la créatinine sérique avec l'amphotéricine B conventionnelle qu'avec l'ABLC. Après trois semaines de traitement, 5 mg/kg d'ABLC et 1.0 mg/kg d'amphotéricine B ont augmenté la créatinine sérique de 48 µmol/L et 100 µmol/L, respectivement. Cette différence était statistiquement significative. De plus, l'ABLC causerait moins d'anémie.<sup>15</sup> Ces agents doivent tout de même être utilisés avec prudence, car la présence de phospholipides n'influence pas l'incidence de désordres électrolytiques et d'effets reliés à la vitesse de perfusion.<sup>1,14</sup>

## Expérience pédiatrique

Une revue exhaustive par Nemdar et al.<sup>17</sup> décrit l'utilisation jusqu'à présent des formulations lipidiques d'amphotéricine B en pédiatrie et en néonatalogie. L'agent le plus étudié chez cette population est l'AmBisome<sup>MD</sup>. Près de trois cents patients de zéro à dix-sept ans ont reçu l'AmBisome<sup>MD</sup> pour différentes infections fongiques : aspergillose pulmonaire, endocardite, candidose disséminée, etc. Les posologies (mg/kg) recommandées en pédiatrie sont similaires à celles chez l'adulte.<sup>17</sup>

**Tableau 1 : Formulations d'amphotéricine B disponibles au Canada**<sup>4,6,17,18</sup>

	Fungizone <sup>MD</sup> (Squibb)	Abelcet <sup>MD</sup> (Liposome Company)	AmBisome <sup>MD</sup> (Vestar/Fujisawa)
Nom générique	Amphotéricine B Déoxycholate	Amphotéricine B complexe lipidique	Amphotéricine B Liposomale
Pharmacocinétique <sup>1</sup>			
- Vdss (L/kg)	5	131	0.1
- T <sub>1/2</sub> (h)	91.1	173.4	6.8
Fiole	50 mg	100 mg	50 mg
- Entreposage	2 à 8°C	2 à 8°C	2 à 8°C
- Reconstitution	10 mL H <sub>2</sub> O (5mg/mL)	Aucune (5 mg/mL)	12 mL H <sub>2</sub> O (4 mg/mL)
Posologie	0.25 – 1.0 mg/kg q 24h	5 mg/kg q 24h	3 à 5 mg/kg q 24 h
- durée de perfusion	2 à 6 h	2 h (2.5 mg/kg/h)	30 à 60 min.
Soluté	Diluant = D5%	Diluant = D5%	Diluant = D5%
- conc. finale	0.1 mg/mL	1.0 – 2.0 mg/mL	0.5 mg/mL
Stabilité du soluté			Débuter la perfusion dans les 6 heures suivant la préparation
- Temp. ambiante	24 heures	6 heures	
- 2 à 8°C	7 jours	48 heures	
Filtration	Tubulure avec filtre > 1.0 micron	Aiguille filtrante de 5.0 microns, ne pas utiliser une tubulure avec filtre	Tubulure avec filtre > 1.0 micron
Coût par fiole	38,10 \$	227,69 \$	210, 00 \$

1 : Vdss = volume de distribution à l'équilibre, T<sub>1/2</sub> = demi-vie d'élimination; paramètres pharmacocinétiques calculés avec les posologies suivantes : 0.6 mg/kg/jour de Fungizone<sup>MD</sup>, 5 mg/kg/jour d'Abelcet<sup>MD</sup> et d'AmBisome<sup>MD</sup>

## Conclusion

Les formulations lipidiques d'amphotéricine B sont attrayantes compte tenu de la meilleure tolérance rénale. Leur coût, par contre, limite leur utilisation. L'apport en sodium et la prise d'amphotéricine B aux deux jours ne devraient pas être négligés. L'Association américaine des pharmaciens d'hôpitaux (ASHP) recommande l'utilisation de ces agents lorsque les patients ne répondent guère à une dose cumulative de 500 mg

d'amphotéricine B ou lorsqu'ils présentent une néphrotoxicité identifiée par une augmentation de la créatinine sérique supérieure à 222 µmol/L.<sup>19</sup> Des études cliniques comparatives entre les différentes formulations lipidiques d'amphotéricine B sont attendues avec impatience.

**Préparé par :** Nancy Sheehan, B. Pharm. M.Sc \*

**Révisé par :** Luc Bergeron, B.Pharm. C.P.H.

\* *Mme Sheehan était résidente au CHUQ au moment de la rédaction. Ce texte a été révisé à nouveau par M. Bergeron (décembre 1999).*

## Références :

- Kauffman CA, Carver PL. Antifungal Agents in the 1990s: Current status and future developments. *Drugs* 1997; 53(4) : 539-49.
- Gallis HA, Drew RH, Pickard WW. Amphotericin B: 30 Years of Clinical Experience. *Rev Infect Dis* 1990; 12(2) : 308-29.
- Sawaya BP, Briggs JP, Schnermann J. Amphotericin Nephrotoxicity: The Adverse Consequences of Altered Membrane Properties. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6(2) : 154-64.
- Liposome Company, Inc. Abelcet<sup>MD</sup>: monographie du produit. Princeton, NJ; août 1997.
- Marie S, Janknegt R, Bakker-Woudenberg IAJM. Clinical use of liposomal and lipid-complexed amphotericin B. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33 : 907-16.
- Vestar, Inc. AmBisome<sup>MD</sup>: monographie du produit. San Dimas, CA; 1994.
- SEQUUS Pharmaceuticals, Inc. : Amphotec<sup>MD</sup>: Monographie du produit. Menlo Park, CA; août 1997.
- Salama S, Rotstein C. Reduction in the nephrotoxicity of amphotericin B when administered in 20% intralipid. *Can J Infect Dis* 1997; 8(3) : 157-60.
- Trissel LA. Amphotericin B does not mix with fat emulsion. *Am J Health-Syst Pharm* 1995; 52 : 1463-4.
- Cleary JD. Amphotericin B Formulated in a Lipid Emulsion. *Ann Pharmacother* 1996; 30 : 409-12.
- Walker S, Taylor SAN, Lee M, et al. Amphotericin B in Lipid Emulsion: Stability, Compatibility, and In Vitro Antifungal Activity. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42(4) : 762-6.
- Hartsel S, Bolard J. Amphotericin B: new life for an old drug. *TIPS* 1996; 17 : 445-9.
- Lister J. Amphotericin B Lipid Complex (Abelcet<sup>MD</sup>) in the treatment of invasive mycoses: the North American experience. *Eur J Haematol* 1996; 56 (Suppl. 57) : 18-23.
- Sharkey PK, Johnson ES, Pollard RB, et al. Amphotericin B Lipid Complex Compared with Amphotericin B in the Treatment of Cryptococcal Meningitis in Patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996; 22 : 315-21.
- Coker RJ, Viviani M, Gazzard BG, et al. Treatment of cryptococcosis with liposomal amphotericin B (AmBisome) in 23 patients with AIDS. *AIDS* 1993; 7(6) : 829-35.
- Mehta J, Kelsey SM, Chu R, et al. Amphotericin B lipid complex (ABLC) for fungal sepsis in immunocompromised patients (abstract). *Blood* 1995; 86(Suppl. 1) : 513a.
- Namdar R, Anderson JD, Kline SS, Abelcet, Amphotec, and AmBisome in the Neonatal and Pediatric Populations: A Literature Review. *J Ped Pharm Pract* 1998; 3(1) : 13-28.
- Squibb Canada, Inc. Fungizone<sup>MD</sup>: monographie du produit. Montréal, Qc; 1996.
- Wong-Beringer A. Criteria for use of amphotericin B lipid complex injection in adults and children. *Am J Health-Syst Pharm* 1996; 53 : 2751-2.

Toute reproduction, en tout ou en partie, de cette publication ne doit être faite que sous autorisation écrite du pharmacien coordonnateur du Centre d'information sur le médicament

