

## Propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des échinocandines : un argument de choix?



Professeur Dominique Breilh

Laboratoire de Pharmacocinétique et de Pharmacie Clinique Université Victor Segalen Bordeaux 2 et Pharmacie Hôpital Haut-Lévêque CHU de Bordeaux

Journées nationales d'infectiologie Symposium MSD 11 juin 2010

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Antifongiques : Optimiser les stratégies

Famille antifongique systémique	Modèle concentration dépendant	Modèle temps dépendant	Effet pharmacologique	EPA
Triazolés	AUC/CMI	T%>CMI	Fongicide et fongistatique	Long
Polyènes	Cmax/CMI et AUC/CMI	-	Fongicide	Long
Echinocandines	Cmax/CMI et AUC/CMI	-	Fongicide et fongistatique	Long
Flucytosine	-	T%>CMI	Fongistatique	Court

Cmax = concentration maximale plasmatique, AUC = aire sous la courbe, CMI = concentration minimale inhibitrice, T%>CMI = temps durant lequel les concentrations plasmatiques sont supérieures à la CMI, EPA = effet post-antifongique

2

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Candines : propriétés pharmacodynamiques

- Inhibiteurs non compétitifs de la  $\alpha$ -1,3-glucan synthase
- $\alpha$ -1,3-glucan synthase est un complexe enzymatique membranaire
  - Deux sous-unités catalytiques (FKS1=GSC1 et FKS2) : notion de résistance
  - Conservée dans le monde fongique : notion de spectre
  - Pas d'homologue chez les mammifères : notion de tolérance
- Glycosyltransférase spécifique
  - Reconnissent des composés nucléotides-sucres comme substrats.
  - Sont métallo-dépendante (Mg<sup>2+</sup>).
  - Analogie chez les mammifères des UGTs : glucuronosyltransférases
- Relation PK/PD (enzyme-substrat) : définition des paramètres Km, Vmax et Kon, Koff, temps de résidence sur cible à comparer avec les paramètres PK.

C. Lacroix et al *Médecine et Maladies Infectieuses* 2003; 33: 183-191  
 J.E. Bennett *NEJM* 2006; 355: 1154-1159  
 G. Garcia-Effron et al *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 3690-3699  
 D.E. Levin et al *Microbiology and molecular biology reviews* 2005; 69: 262-291

3

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Candines : Innonentides

Caspofungine	Anidulafungine	Micafungine
PM : 1093 daltons	PM : 1140 daltons	PM : 1270 daltons
LogP = 0.17	LogP = 1.67	LogP = 0
Solubilité dans eau = 3.67e <sup>01</sup> mg/mL	Solubilité dans eau = 5.64e <sup>01</sup> mg/mL	Solubilité dans eau = 2.18e <sup>01</sup> mg/mL

S.K. Balani et al Drug Metab Disp 2000;28:1274-1278  
B.D. Damle et al Antimicrob Agents Chemother 2009;53:1149-1156  
M. Catalan-Gonzales et al Rev Iberoam Micol 2009;26:23-34

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Candines : propriétés pharmacocinétiques

- Forte liaison aux protéines plasmatiques (SAH, lipophilie importante besoin de transporteurs)
- Biotransformations hépatiques par hydrolyse et N-acétylation, plasmatique par attaque enzymatique qui entraîne l'ouverture du cycle (métabolites inactifs)
- Faible affinité CYP450
- Efflux et sécrétion OATB1 et MRP2
- Excrétion hépato biliaire +++
- Variabilité inter-individuelle importante sur Vd et Clairance.
- Exposition plasmatique faible : méthode de dosage spécifique et sensible.
- Pharmacocinétique linéaire sur l'intervalle des doses utilisées en clinique.

C. Lacroix et al Médecine et maladies infectieuses 2003;33:183-191  
H. Dupont Réanimation 2007;16:5267-5272  
D.K. Benjamin Antimicrob Agents Chemother 2006;50:632-638  
K.E. Estevé et al Pharmacotheor 2009;29:17-30

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Caspofungine : PK/PD plasmatique (1)

Mean distribution and excretion profiles of radiolabelled caspofungine following administration of a single 70-mg (200-μg) dose of [3H]caspofungin to healthy male subjects

J.A. Stone et al Antimicrob Agents Chemother 2004;48:815-823

S.K. Balani et al Drug Metab Disp 2000;28:1274-1278  
P.Sandhu et al Drug Metab Disp 2005;33:676-682

- Capture hépatique importante : 39% (étude animale administration 2 mg/kg [<sup>3</sup>H]caspofungine) de la dose rencontrée au niveau hépatique à la 24<sup>ème</sup> heure.
- Capture dépendante de la concentration en SAH
- Capture hépatique réalisé en deux phases
  - Binding initial et rapide sur la surface cellulaire
  - Lent transport dans la cellule
- Capture assurée par OAT1B1 : définition du km difficile compte tenu de la lenteur du transport.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Caspofungine : PK/PD plasmatique (2)

- Marqueurs plasmatiques impliqués dans la variabilité de la PK
  - SAH
  - poids
- Evaluation de la concentration cible plasmatique efficace : 1 µg/ml

Paramètre testé sur la C24h caspofungine	Modèle univarié IC95% et Pvalue (two-sided)	Modèle Multivarié IC95% et Pvalue (two-sided)
Poids	- 0.5979 P = 0.0085	- 0.5751 P = 0.0185
Hémodialyse	0.1074 P = 0.2720	0.1891 P = 0.0850
Albuminémie	0.2464 P = 0.0277	0.2410 P = 0.0301
Méthyprednisolone	0.4559 P = 0.0062	0.3307 P = 0.0572

T.H. Nguyen et al J Antimicrob Chemother 2007;60:100-106

7

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Caspofungine : PK/PD tissulaire

Bolus 2 mg/kg [ <sup>3</sup> H]caspofungine	C0.5h (µg/g ou µg/ml)	C2h (µg/g ou µg/ml)	C24h (µg/g ou µg/ml)	C288h (µg/g ou µg/ml)
Plasma	11	6.10	1.74	0.068
Foie (accumulation)	5.03	7.04	22.2	1.65
Poumons	5.12	4.50	2.44	0.115
Reins (accumulation)	9.15	10.6	11.4	0.789
Rate (Toxicité)	4.37	3.87	3.62	0.299

Horaire (h)	Plasma µg/ml	Macrophage alvéolaire µg/ml	Rapport AC/P
1	8.97	72.8	8.1
4	6.31	134.4	21.3
24	2.74	8.24	3

J.A. Stone et al Antimicrob Agents Chemother 2004;48:815-823  
S.K. Balani et al Drug Metab Disp 2000;28:1274-1278  
O. Burkhardt et al Letters to the Editor Int J Antimicrob Agents 2009;34:490-503

8

- Intérêt dans les localisations profondes (LBA et liquide péritonéal)
- Vitesse de distribution et d'élimination tissulaire à définir

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Anidulafungine : PK/PD plasmatique (1)

- Biotransformations
  - Pas de biotransformation hépatique
  - Dégradation chimique lente au niveau plasmatique
    - Ouverture du cycle : métabolite inactif à pH = 7.4 et 37-38°C
- Variations de la clairance totale plasmatique sont faibles (<20%) en fonction de l'âge, du sexe, du poids et de la sévérité de la pathologie
- Absence de marqueurs biologiques impliqués dans la variabilité PK...

B.D. Damile et al Antimicrob Agents Chemother 2009;53:1149-1156  
H. Dupont Réanimation 2007;16:5267-5272

9

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Anidulafungine : PK/PD tissulaire

Bolus 5 mg/kg [ <sup>14</sup> C]anidulafungine	Cmax (µg/g ou µg/ml)	Tmax (h)	T1/2 élimination (h)
Plasma	5.25	0.083	18.5
Foie (accumulation)	15.86	0.083	33.9
Poumons	31.11	0.083	24.4
Reins (accumulation)	16.09	0.5	32.3
Rate (Toxicité)	24.20	0.5	25.2

B. Damsle et al Antimicrob Agents Chemother 2008;52:2673-2676  
A. H. Grall et al Antimicrob Agents Chemother 2001;45:2845-2855

10

## Micafungine : PK/PD plasmatique (1)

- Fixation aux protéines plasmatiques et éléments figurés du sang
  - Serum albumine (99.7%±0.06%), HDL (97.4%±0.25%), gamma globulin (31.5%±12.7%)
  - PK n'est pas altérée en cas d'hypo-albuminémie
- Micafungine est substrat de protéines d'efflux permettant son excrétion biliaire
  - MRP2 (ABCC2) et MDR1 (ABCB1)
  - Excrétion via MRP2 possiblement altérée chez les patients insuffisants hépatiques (compétition avec bilirubine).

F. Abe et al Antimicrob Agents Chemother 2008;52:3454-3456  
F. Abe et al Life Sciences 2008;83:229-235

11

## Micafungine : PK/PD plasmatique (2)

- Marqueurs biologiques impliqués dans la variabilité PK
- Micafungine et insuffisance hépatique sévère chez les patients en attente de greffe hépatique
  - Cmin plasmatique corrélée à la concentration en bilirubine totale.
  - Rapport Concentration/Dose est plus élevé chez les patients ayant des bilirubine > 5 mg/dl versus ≤5 mg/dl
  - Ajustement des doses nécessaire chez les patients ayant une bilirubine totale > 5 mg/dl
  - Temps de demi-vie d'élimination augmenté 6.60 vs 9.12 h sur modèle animal avec insuffisance hépatique aigüe (CCl<sub>4</sub>)

K. Hirata et al The Pharmaceutical Society of Japan 2007;127:897-901  
Y. Muraki et al Biol Pharm Bull 2009;32:750-754  
H. Konishi et al Biol Pharm Bull 2005;26:556-559

12

## Micafungine : PK/PD tissulaire (1)

- Distribution au niveau des tissus richement vascularisés versus plasma (foie, reins et poumons) : études chez l'animal
  - Concentrations dans les poumons (5 minutes) **significativement supérieures** de celles rencontrées au niveau plasmatique : 3.95 µg/ml vs 2.31 µg/ml
  - Demi-vie d'élimination identiques : 5 heures
- Distribution spécifique au niveau de la sphère pulmonaire : étude chez le volontaire sain (concentrations tissulaires moyennes)

Horaire (h)	Plasma µg/ml	ELF µg/ml	Macrophage alvéolaire µg/ml
4	14.8	0.52	10.4
12	7.4	0.44	8.4
24	4.8	0.43	14.6

- Concentrations plasmatiques élevées pour assurer des concentrations tissulaires efficaces
  - Gradient de concentrations de magnitude suffisante pour assurer le passage plasma/cerveau
  - **Échecs dus à des doses non optimisées**
  - Connaissance PK/PD tissulaire primordiale dans le succès des traitements

T. Niwa et al Biol Pharm Bull 2004 27:1154-1156  
A.M. Nicolo et al Antimicrob Agents Chemother 2009 53:1218-1220

13

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## PK/PD plasmatique : critère de choix ?

- Patients REA, patients neutropéniques
- Candidémies
- PK/PD plasmatique est peu utile mais suivi marqueurs impliqués dans la variabilité très utiles
  - Suivi SAH +++ et OATB1 pour caspofungine
  - Suivi Bilirubine +++ et MRP2 pour micafungine
  - Absence de donnée pour anidulafungine
  - **Marqueurs à corrélés à la réponse clinique et microbiologique afin d'optimiser les doses**
- PK plasmatique intéressante
  - Insuffisants hépatiques
  - Patients en choc septique ou non placés sous dialyse continue (CVVH ou CVVHD)
  - Interactions drug-drug notamment avec les inducteurs et les inhibiteurs enzymatiques puissants

14

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## PK/PD tissulaire : critère de choix ?

- Patients REA, patients neutropéniques
- Candidoses et aspergilloses invasives
- Définition des marqueurs pharmacodynamiques est à préciser
  - CMI, CME, effet fongicide du serum???
- PK tissulaire intéressante +++
  - Analyse des données tissulaires difficile
  - Choix du tissu : LBA/ELF, liquide péritonéal, bile...
  - Mise en place de protocoles à doses élevées : TESTER l'effet du gradient sur la réponse clinique et microbiologique.

15

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---