

JNI 18^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

du mercredi 21 au vendredi 23 juin 2017
Palais du Grand Large, Saint-Malo



Saint-Malo
et la région Bretagne



Antifongiques azolés et nouveaux anticancéreux

Dr Florian Lemaitre

Service Pharmacologie – Pr Bellissant
CHU Rennes – Université Rennes 1



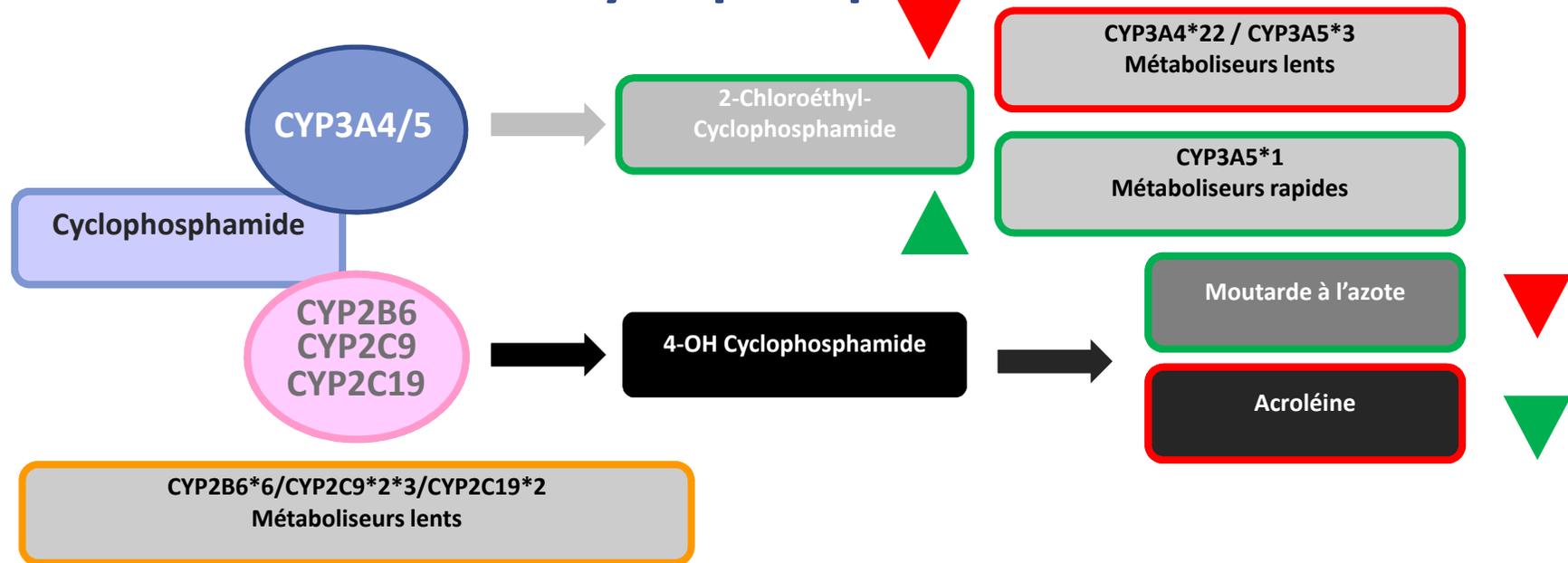
18^{es} JNI, Saint-Malo, du 21 au 23 juin 2017

Le casse-tête du pharmacologue...

- **M. T doit recevoir une chimiothérapie par Rituximab/Cyclophosphamide /Doxorubicine/Vincristine/ Prednisone**
- **M. T nécessite également un traitement par antifongique azolé : fluconazole ou voriconazole**
- **L'association pose-t-elle un problème ?**

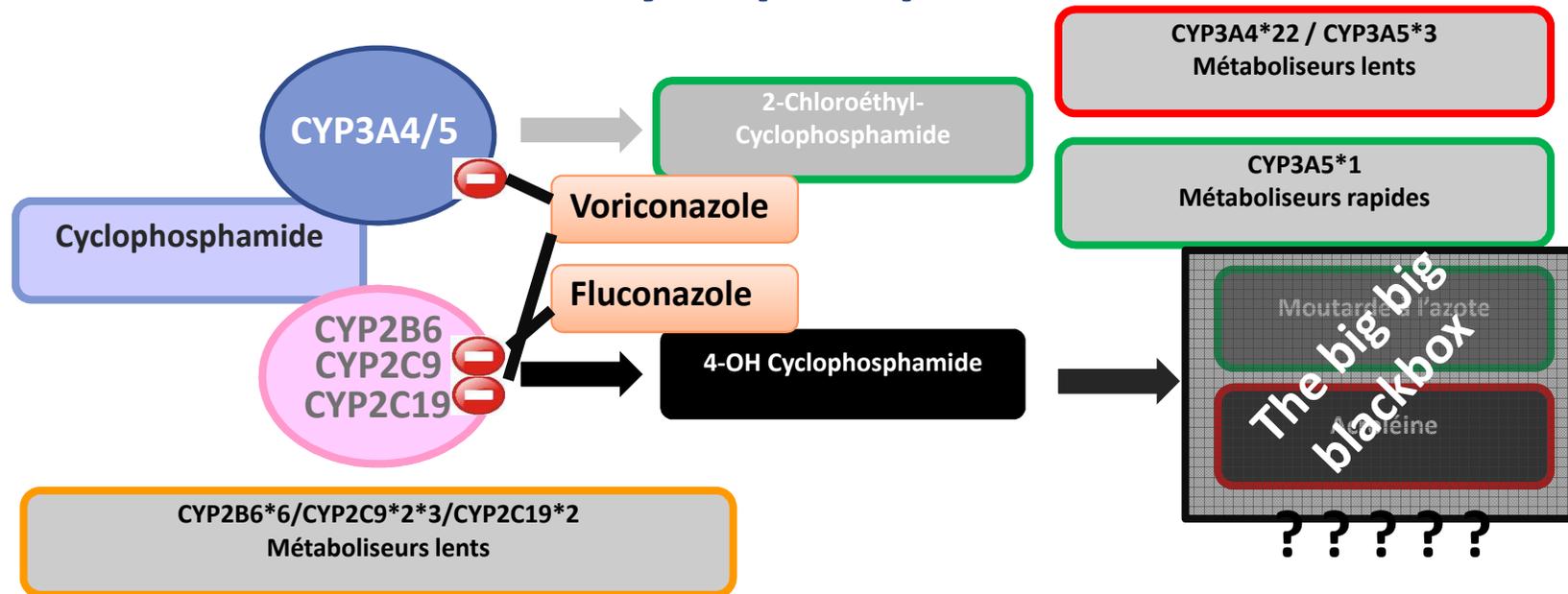
Le casse-tête du pharmacologue...

- Métabolisme du cyclophosphamide



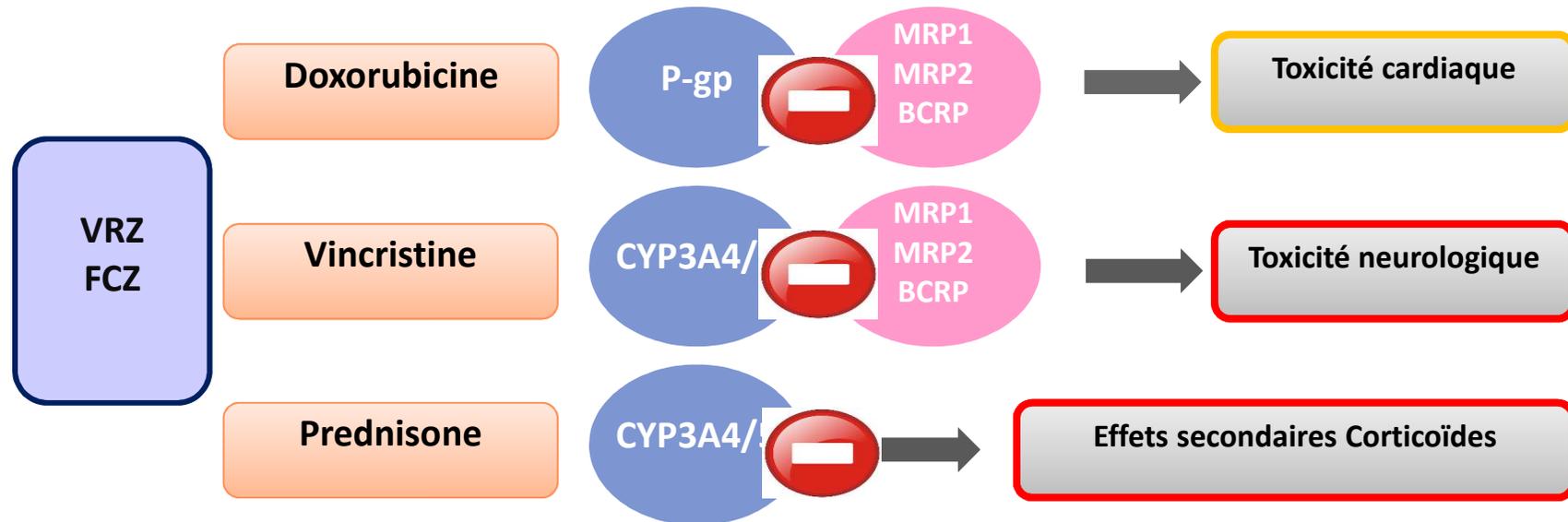
Le casse-tête du pharmacologue...

- Métabolisme du cyclophosphamide



Le casse-tête du pharmacologue...

- Et ce n'est pas fini...



Antifongiques et anticancéreux : un ménage à risque ?

- Infections fongiques : morbi-mortalité chez le patient cancéreux
- Associations fréquentes entre Antifongiques et Anticancéreux (prophylaxie/traitement)
- Antifongiques azolés : interfèrent avec le métabolisme des co-médications
- Anticancéreux : marge thérapeutique étroite, iatrogénie
- Connaissance profil IAM : critère de choix, adaptation de posologie

Antifongiques et anticancéreux : un ménage à risque ?

- **Interactions antifongiques - anticancéreux : peu de données**
 - Dossier AMM antifongiques : pas d'étude IAM avec anticancéreux
 - Dossier AMM anticancéreux : peu d'études IAM avec antifongiques
 - Extrapolation +++
 - Littérature peu diserte... Cas cliniques et petites séries.
 - Données pharmacovigilance insuffisantes
- **Patients fragiles**
- **Impact clinique potentiellement différé**
- **Co-médications autres (antiacides, antiviraux, antibiotiques...)**

Anticancéreux et IAM

- « Vieux » Anticancéreux

Marge thérapeutique très étroite

Utilisation en diminution

Dossiers AMM peu documentés
en termes d'IAM

- « Nouveaux » Anticancéreux

Marge thérapeutique plus large

Utilisation croissante

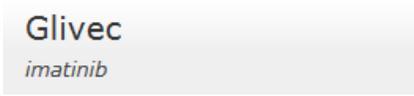
Etudes IAM exigibles dans les
dossiers AMM (quoique...)

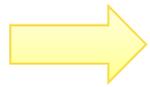
Inhibiteurs tyrosine kinase

Anticorps
monoclonaux

Immunomodulateurs

Etude d'interactions médicamenteuses

- Rationnel : selon le caractère substrat/inducteur/inhibiteur des médicaments
- Mais...  EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH  Glivec
imatinib
- Substrat CYP3A4 et inhibiteur CYP3A4/5, CYP2C9, CYP2D6



2 études IAM : une avec le kétoconazole (inhibiteur CYP3A4), une avec un substrat CYP3A4 (Simvastatine)



Quid des effets inhibiteurs CYP2C9 et CYP2D6?

Le prédateur...

- Effets inhibiteurs des antifongiques azolés

	Fluconazole	Isavuconazole	Itraconazole	Posaconazole	Voriconazole
CYP2C9	Inhibiteur enzymatique modéré	Pas d'effet inhibiteur enzymatique	Inhibiteur enzymatique faible	Pas d'effet inhibiteur enzymatique	Inhibiteur enzymatique faible
CYP2C19	Inhibiteur enzymatique faible	Pas d'effet inhibiteur enzymatique	Pas d'effet inhibiteur enzymatique	Pas d'effet inhibiteur enzymatique	Inhibiteur enzymatique modéré
CYP3A4	Inhibiteur enzymatique modéré	Inhibiteur enzymatique modéré	Inhibiteur enzymatique puissant	Inhibiteur enzymatique modéré	Inhibiteur enzymatique puissant
P-gp	Pas d'effet inhibiteur enzymatique	Inhibiteur enzymatique faible	Inhibiteur enzymatique puissant	Inhibiteur enzymatique modéré	Pas d'effet inhibiteur enzymatique

- Substrats CYP 2C9 : Isavuconazole et Posaconazole > Itra = Vorico > Fluco
- Substrats CYP 2C19 : Isavuconazole, Posaconazole et Itraconazole > Fluco > Vorico
- Substrats CYP 3A4 : Fluconazole, Isavuconazole, Posaconazole > Vorico > Itra

	Inhibiteur enzymatique puissant
	Inhibiteur enzymatique modéré
	Inhibiteur enzymatique faible
	Pas d'effet inhibiteur enzymatique

10

La victime...

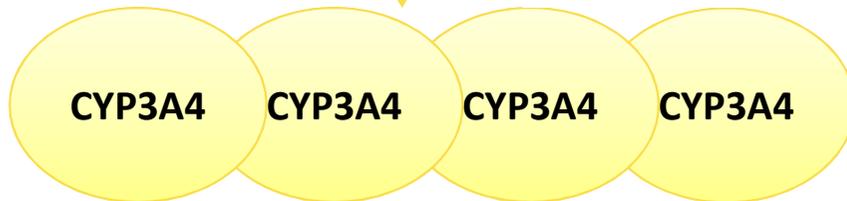
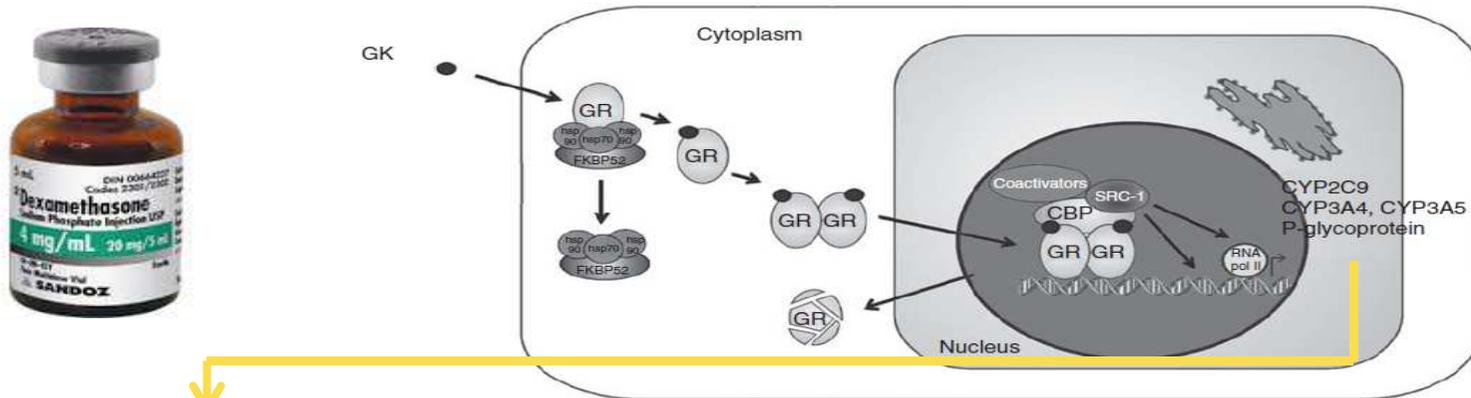
- Risque interactions médicamenteuses pharmacocinétiques par classe

	Alkylants	Antimétabolites		Anthracyclines
Exemples	CP - Iphosphamide	Cytarabine	5-FU	Doxorubicine
Substrat CYP	+++	-	-	- métabolites ?
Toxicité	Neurotoxicité	Myélosuppression	Toxicité GI	Toxicité cardiaque

	Vinca-alkaloïdes	Taxanes	InhR Tyrosine kinase	Tamoxifene	Corticosteroides
Exemples	Vincristine-Vinblastine	Paclitaxel-Docetaxel	Imatinib - Erlotinib	Tamoxifene	Dexamethasone
Substrat CYP	+++	+++	+++	+++	+++
Toxicité	Neuropathie - Myelosuppression	Neutropénie-Diarrhées sévères	Oedèmes - Neutropénie	Bouffées de chaleur	Synd Cushing

Parfois la victime n'est pas celle que l'on pense...

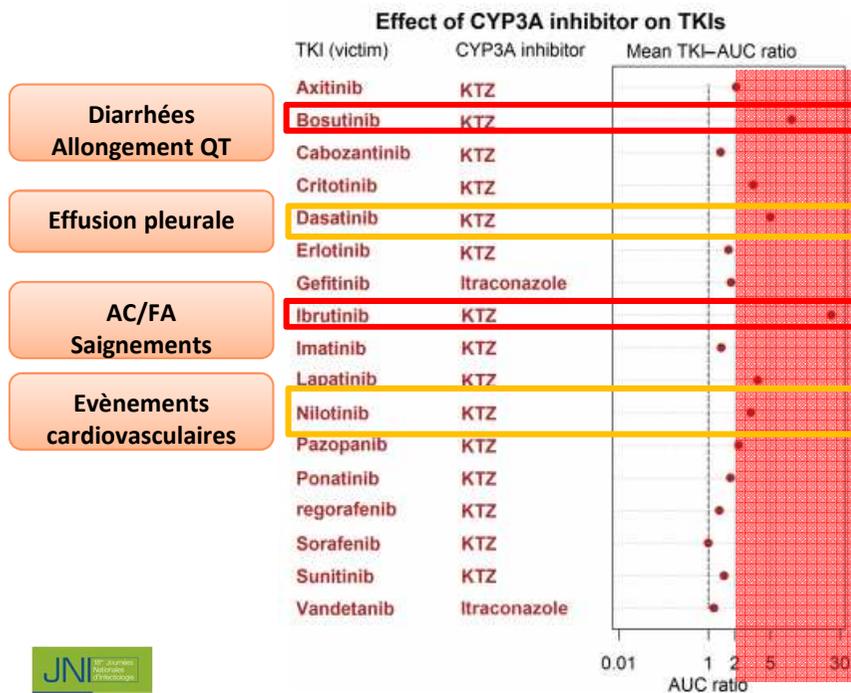
- Effet inducteur de la Dexaméthasone



Diminution concentrations des substrats du CYP3A4
Isavuconazole > Itraconazole > Voriconazole > Posaconazole

Les inhibiteurs de tyrosine kinase

- Résumé des études IAM menées avec antifongiques (Inh^R CYP 3A4)



Diarrhées
Allongement QT

Effusion pleurale

AC/FA
Saignements

Evènements
cardiovasculaires

Effets dépendants du caractère substrat des ITK pour CYP 3A4

Ibrutinib et Bosutinib +++

Etudes menées avec Kétoconazole

Interprétation avec les autres azolés ?

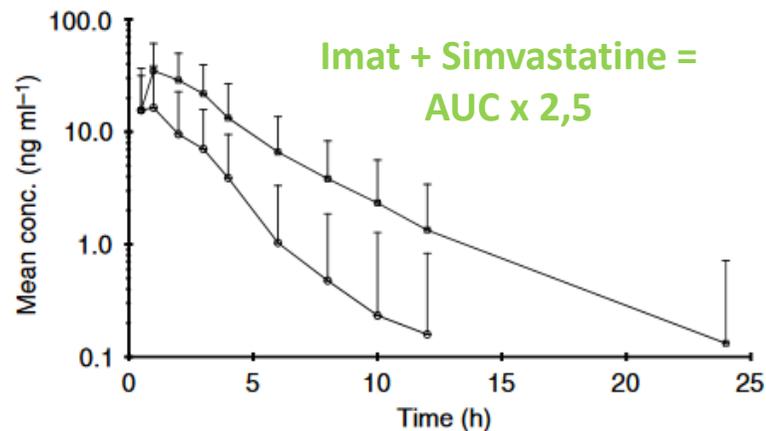
Selon les voies métaboliques des ITK



Les inhibiteurs de tyrosine kinase

- Parfois le prédateur n'est pas celui qu'on croit...

Effet inhibiteur CYP 3A4 de l'imatinib



Effet inducteur CYP 3A4 du sorafenib, du sunitinib et de l'erlotinib

Sorafenib + Sirolimus = ↓ AUC SIR 37%

Sorafenib + Midazolam = ↓ AUC MDZ 15%

Sunitinib + Midazolam = ↓ AUC MDZ 24%

Erlotinib + Midazolam = ↓ AUC MDZ 24%

Effets similaires à attendre avec les antifongiques ?

Les anticorps monoclonaux

- Métabolisme non dépendant des cytochromes : Risque d'IAM faible
- Exemple du Brentuximab vedotin :
 - Cytotoxique conjugué à un anticorps monoclonal

Brentuximab vedotin with or without ketoconazole

ADC

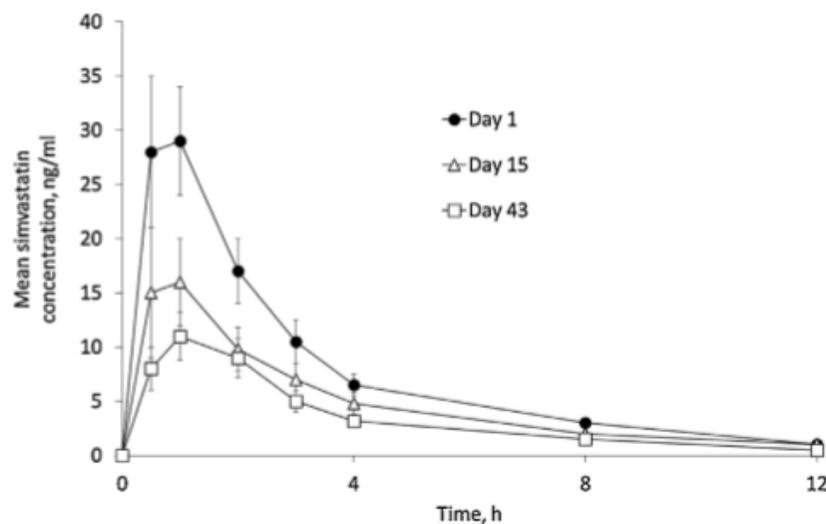
AUC _{0-∞} (d µg/mL)	11	52.77 (28)	56.26 (40)	1.07 (0.95-1.19) ^d
C _{max} (µg/mL)	16	22.57 (23)	22.38 (70)	0.99 (0.75-1.31) ^d
T _{max} (d)	16	0.02 (0.02, 0.17) ^a	0.02 (0.02, 0.25) ^a	—
t _{1/2} (d)	11	5.70 (33)	5.45 (31)	—

MMAE

AUC _{0-∞} (d ng/mL)	14	26.65 (71)	35.72 (126)	1.34 (0.98-1.84) ^d
C _{max} (ng/mL)	16	4.11 (71)	5.13 (114)	1.25 (0.90-1.72) ^d
T _{max} (d)	16	1.97 (0.97, 6.99) ^a	2.45 (0.22, 4.06) ^a	—
t _{1/2} (d)	14	3.06 (13)	3.47 (66)	—

Parfois la victime n'est pas celle que l'on pense...

- Upregulation des cytochromes par les Mab



Effet d'une dose unique de Tocilizumab sur la PK de la Simvastatine

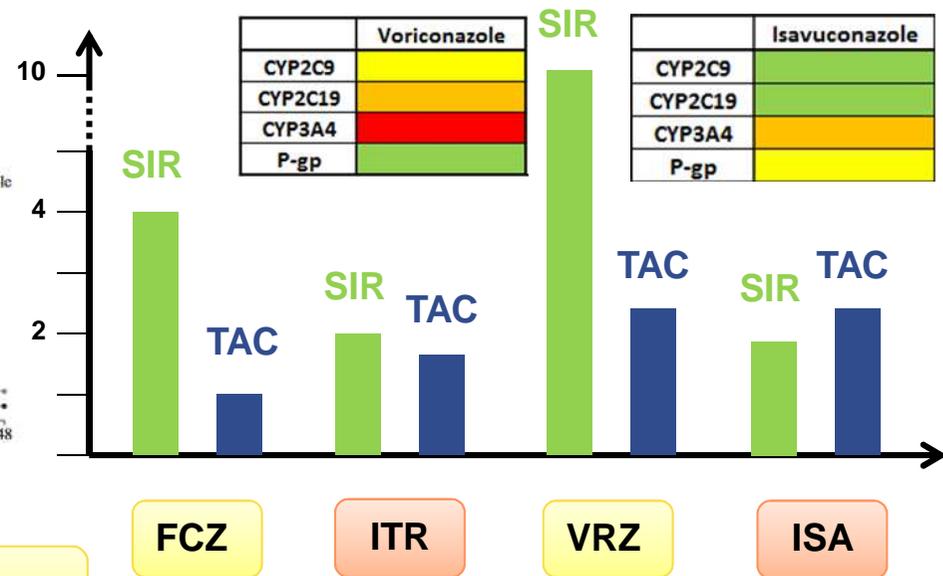
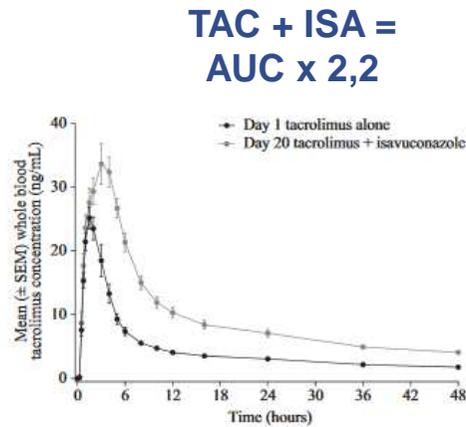
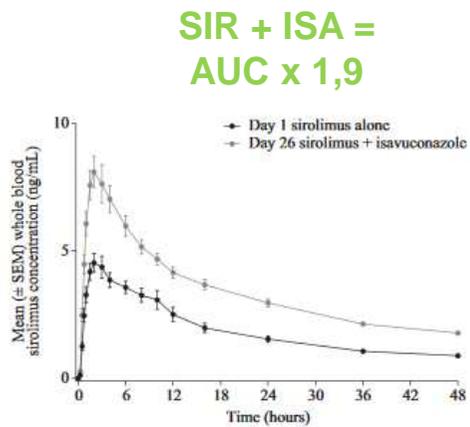
10 mg/kg à J8

AUC ↓ 57% (J15) et 39% (J43)

Type d'interaction possible avec les antifongiques ? Démonstré récemment avec le VRZ

Les immunomodulateurs

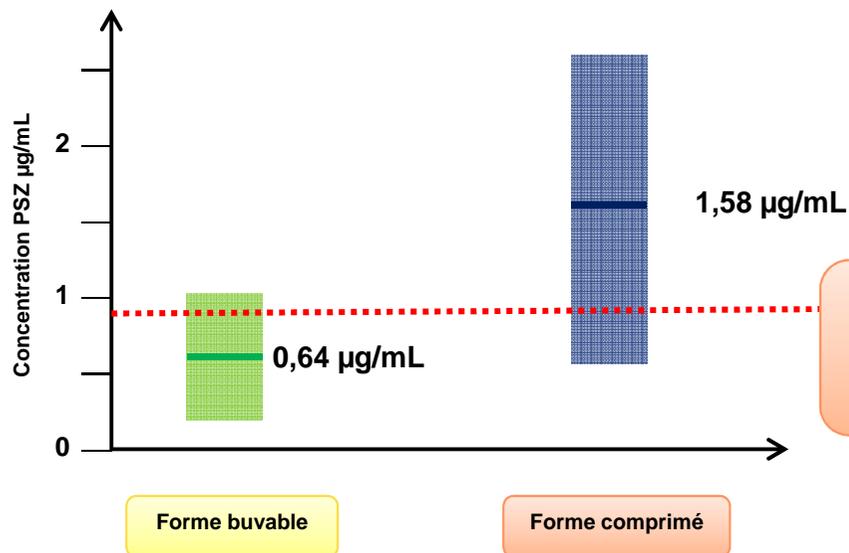
- Données d'IAM issues de la greffe d'organe



Extrapolation pas si simple...

La concentration, ça compte !

- Exemple du posaconazole : présumé faible inhibiteur enzymatique



Short Communication

Increased inhibition of cytochrome P450 3A4 with the tablet formulation of posaconazole

A. Petitcollin^{a,b,c,*}, R. Crochette^d, C. Tron^{a,b,c}, M.-C. Verdier^{a,b,c}, C. Bognione-Kerrien^a, C. Vigneau^d, E. Bellissant^{a,b,c}, F. Lemaître^{a,b,c}



CYP 3A4
PSZ
IC50
0,9 µg/mL

CI : proposition ↓ 50-75% dose SIR (1,25 à 2,5 mg/j) (buvable)

En pratique : ↓40% dose et prise tous les 3 j (2 mg/72h) (comprimé)

Conclusion

- IAM Antifongiques azolés – nouveaux Anticancéreux : peu/pas de données cliniques
- Risque faible anticorps monoclonaux / Risque élevé avec ITK et Immunomodulateurs
- Critère choix ATF :
 - Connaissance voies métaboliques anticancéreux
 - Connaissance potentiel inhibiteur des ATF
- **! Peu d'études IAM : large place extrapolation!**
- **Suivi thérapeutique pharmacologique : individualisation des traitements**