

**JNI** 18<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie

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



**Saint-Malo**  
et la région Bretagne



# Apports des critères PK/PD dans l'optimisation de l'utilisation des antifongiques

**Peggy GANDIA-MAILLY**

**Responsable**

Laboratoire de Pharmacocinétique et Toxicologie  
*Institut Fédératif de Biologie, CHU Purpan*

**MCU-PH**

Service de Pharmacologie  
*Faculté des Sciences Pharmaceutiques, Toulouse*

**Equipe de Recherche**

UMR 1331 - TOXALIM  
*Ecole Vétérinaire de Toulouse*

Liens d'intérêt : intervenant pour les Laboratoires Basilea

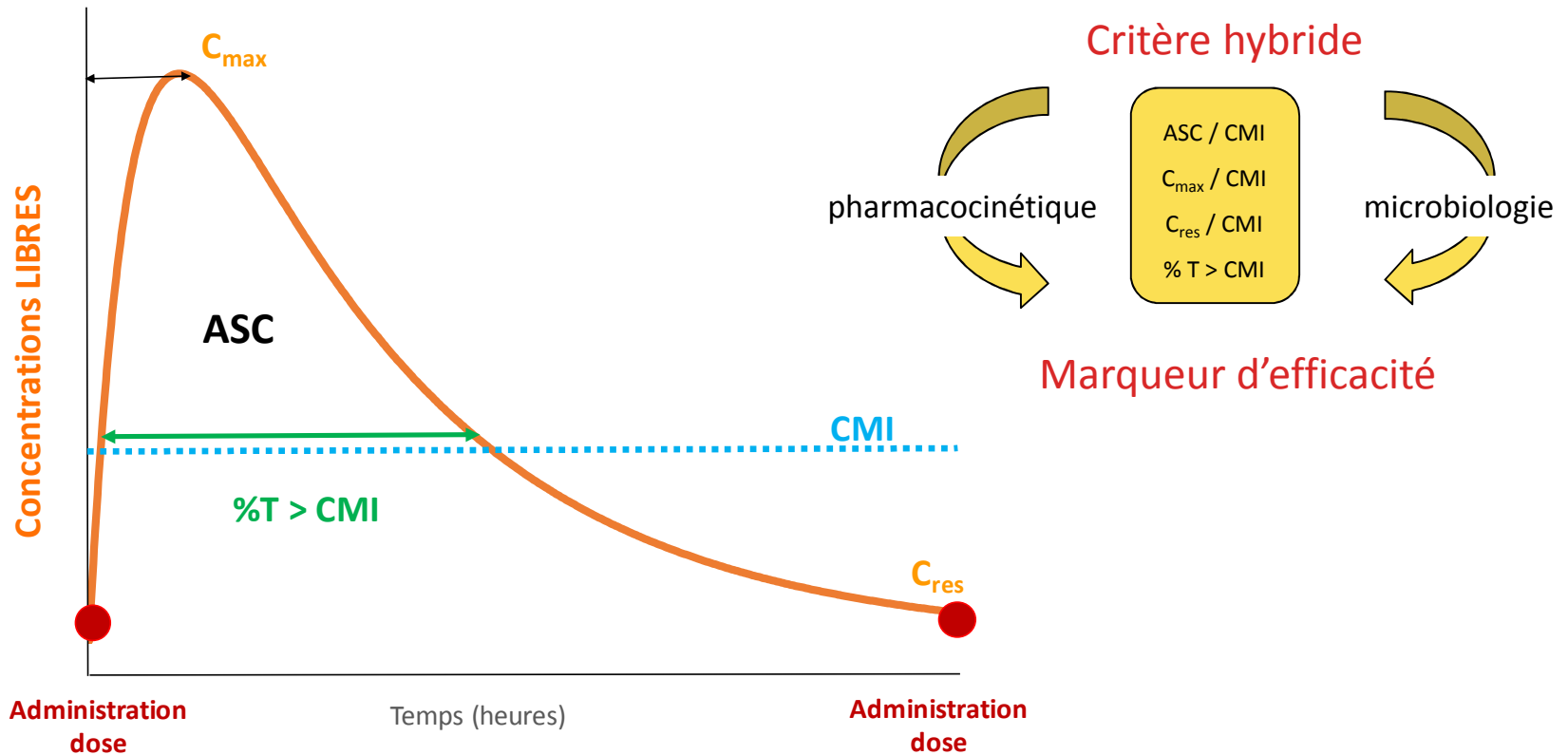


18<sup>es</sup> JNI, Saint-Malo, du 21 au 23 juin 2017

# Apports des critères PK/PD dans l'optimisation de l'utilisation des antifongiques

- Critères Pharmacocinétiques/Pharmacodynamiques
- Facteurs de variabilité pharmacocinétique
- Suivi thérapeutique pharmacologique

# Critères pharmacocinétiques/pharmacodynamiques



# Critères pharmacocinétiques/pharmacodynamiques

Candidose invasive à *C. albicans* (modèle murin)

Valeur critique

Triazolé	$ASC_{tot} / CMI$ (h)	fu (%)	$ASC_u / CMI$ (h)
Isavuconazole	6773	<1%	68
Fluconazole	19	90	17
Voriconazole	116	> 22	24
Posaconazole	483	<4%	20

Forme totale  $\longleftrightarrow$  Forme libre

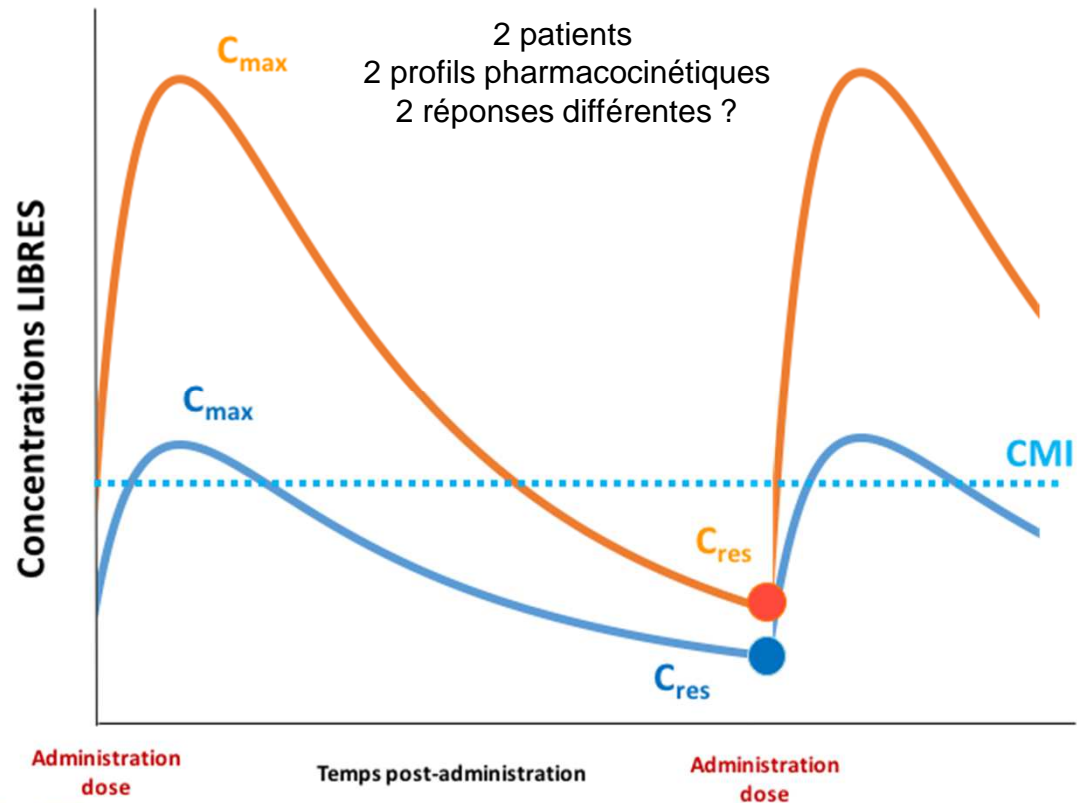
Facteur de conversion



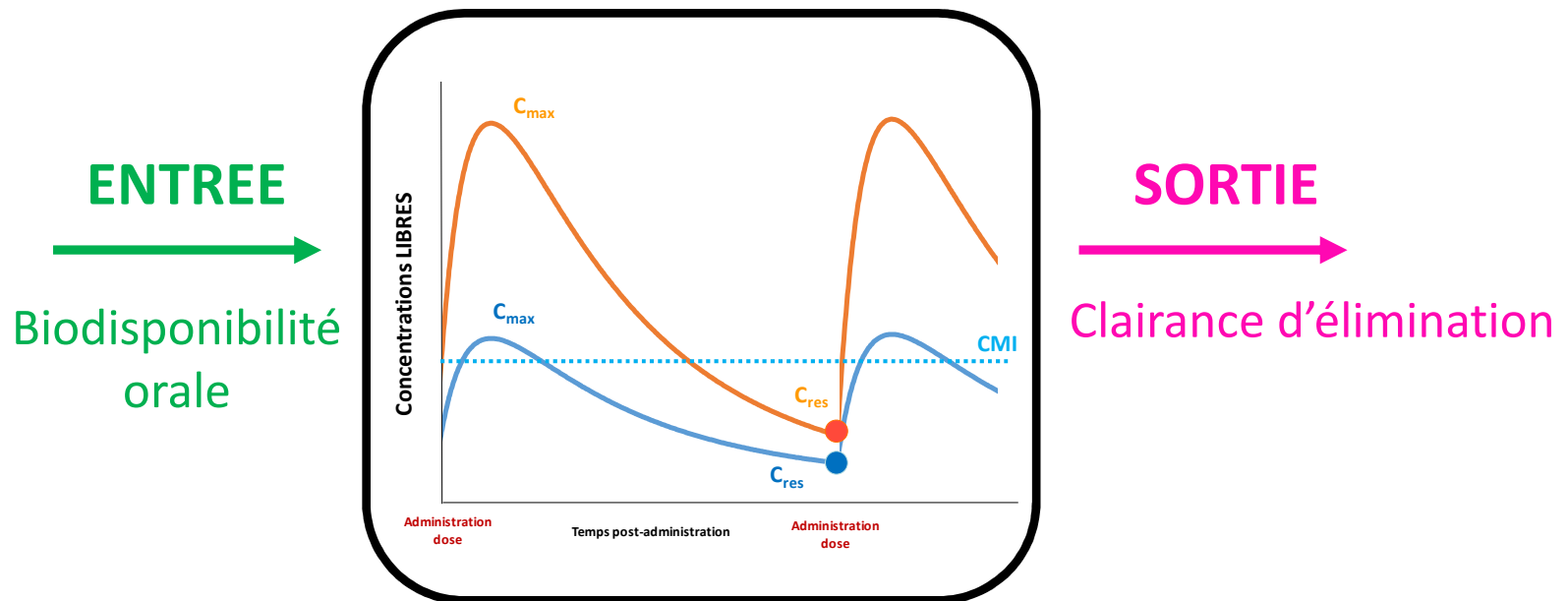
Forme pharmacologiquement active

*Rubak et al. Pharmacotherapy. 2015*

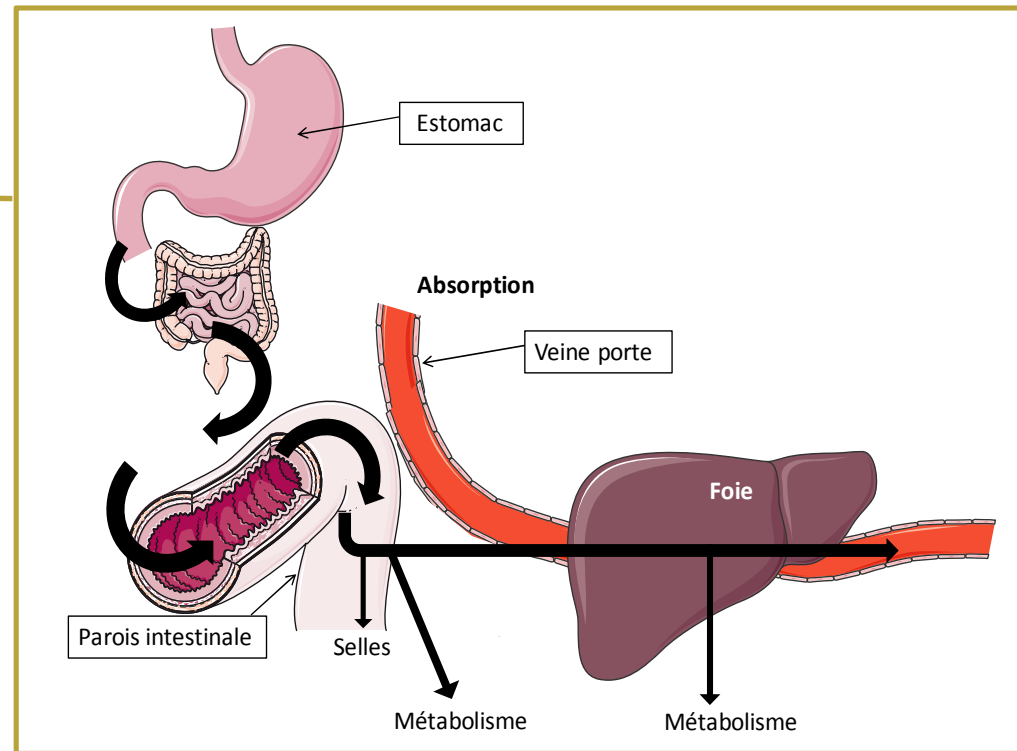
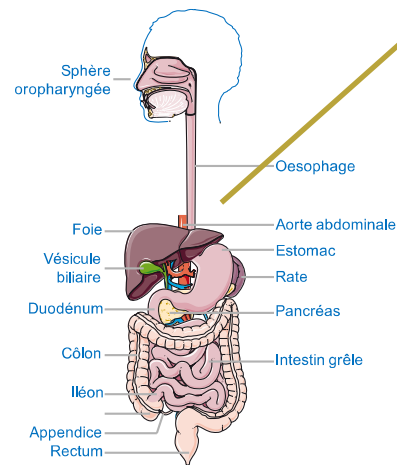
# Variabilité pharmacocinétique -> variabilité des critères PK/PD



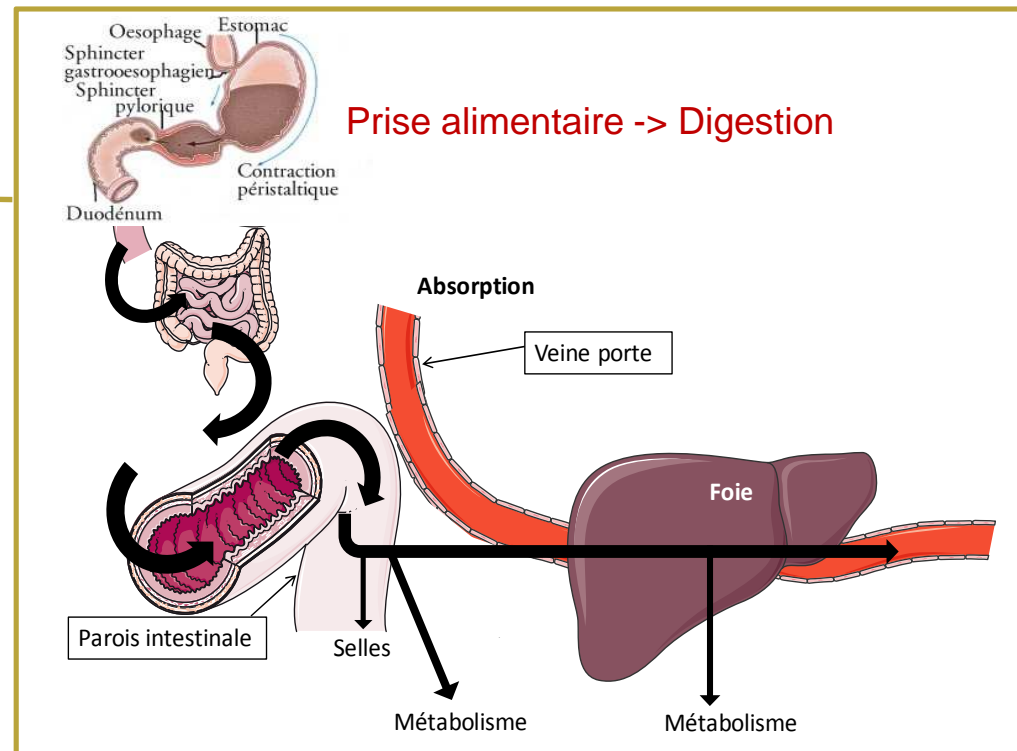
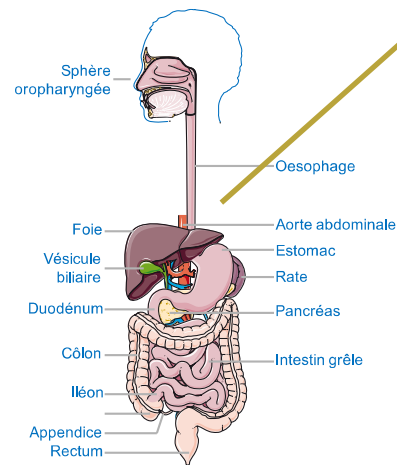
# Facteurs de variabilité pharmacocinétique



# Parcours du médicament administré par voie orale



# Parcours du médicament administré par voie orale



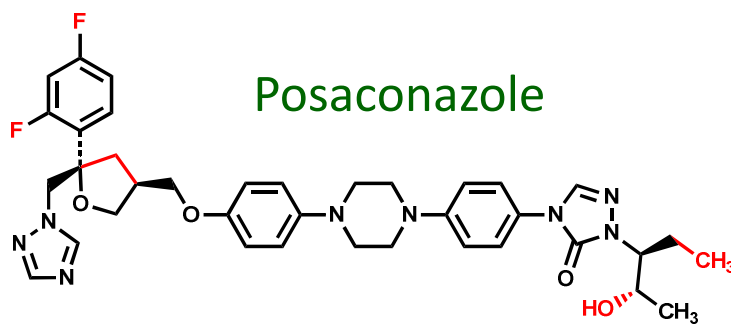
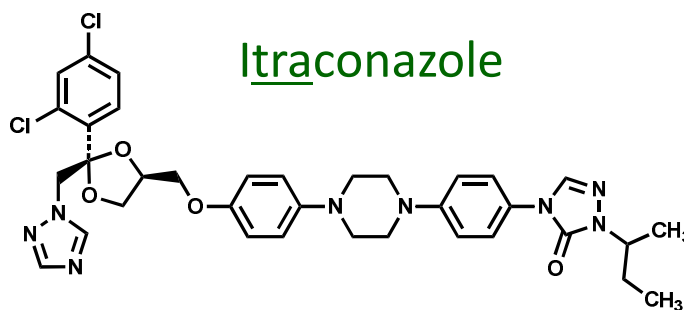


# Antifongiques administrés dans les IFI et facteurs de variabilité de la biodisponibilité orale

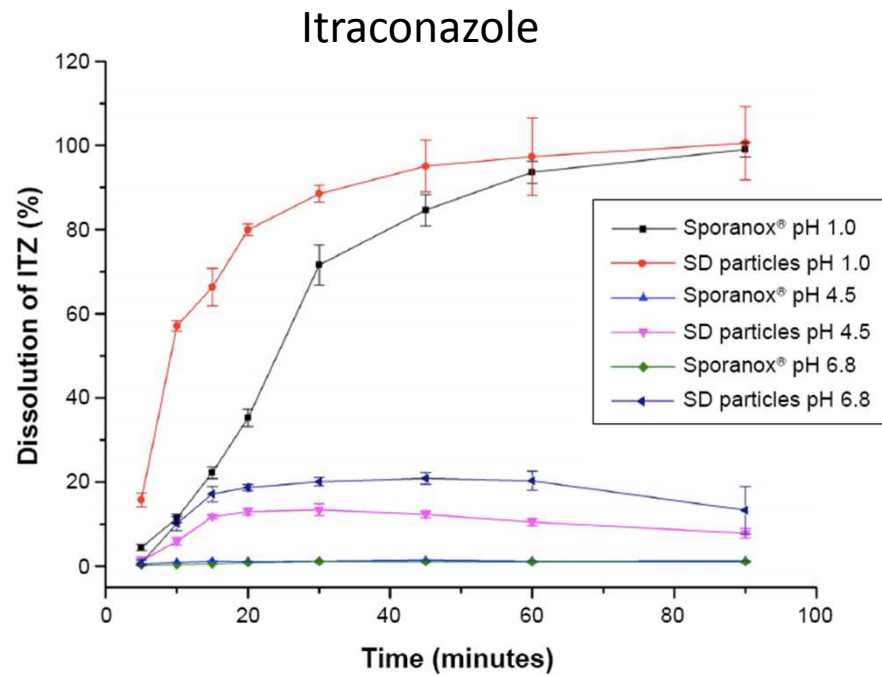
Famille	Molécule	Facteurs de variabilité de l'absorption
Azolés	Fluconazole	Pas de variation notable
	<b>Itraconazole</b>	<b>Capsule</b> Prise alimentaire: <b>repas gras</b> Variation pH gastrique: <b>coca et pas anti-H2/IPP</b>
	Voriconazole	Prise alimentaire: <b>prise hors repas</b>
	<b>Posaconazole</b>	<b>Solution buvable</b> Prise alimentaire: <b>repas gras</b> Variation pH gastrique: <b>coca et pas anti-H2/IPP</b>
	Isavuconazole	Pas de variation notable
Autre	Flucytosine	Pas de variation notable

# Influence du repas et du pH: Itraconazole et Posaconazole

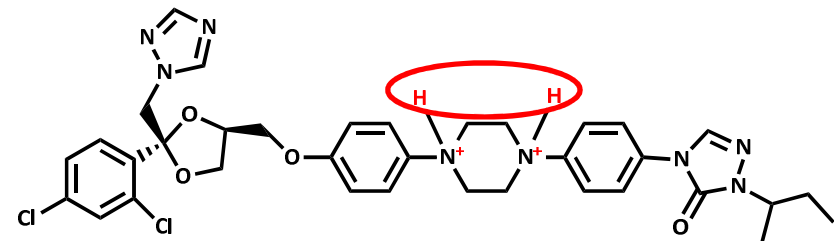
Bases faibles: ionisées à pH acide  
Substances lipophiles



# Acidité gastrique et solubilisation

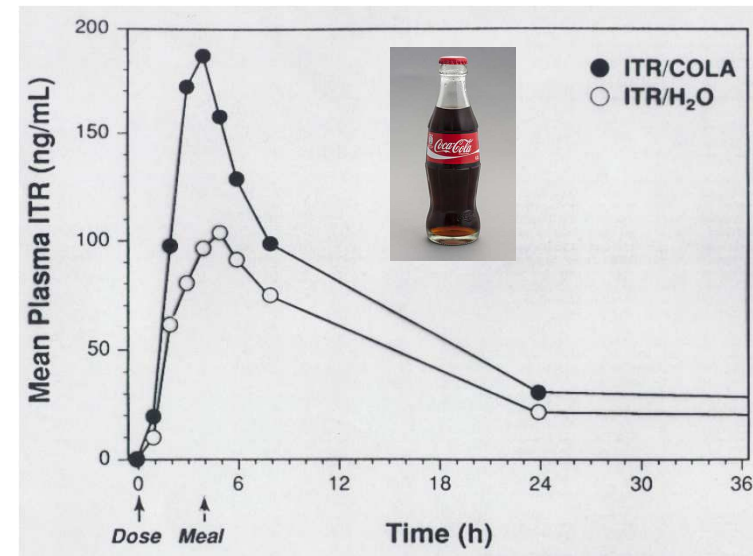
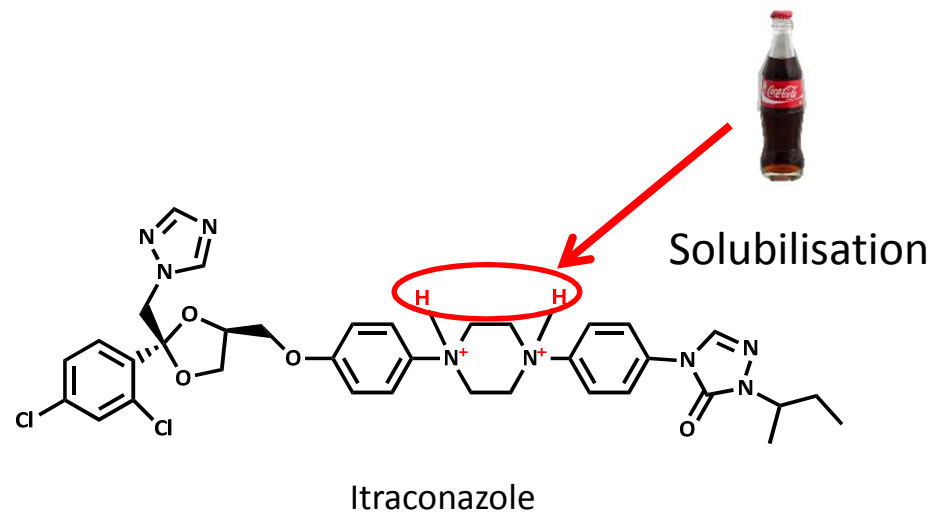


**Les bases faibles se solubilisent mieux à pH acide**



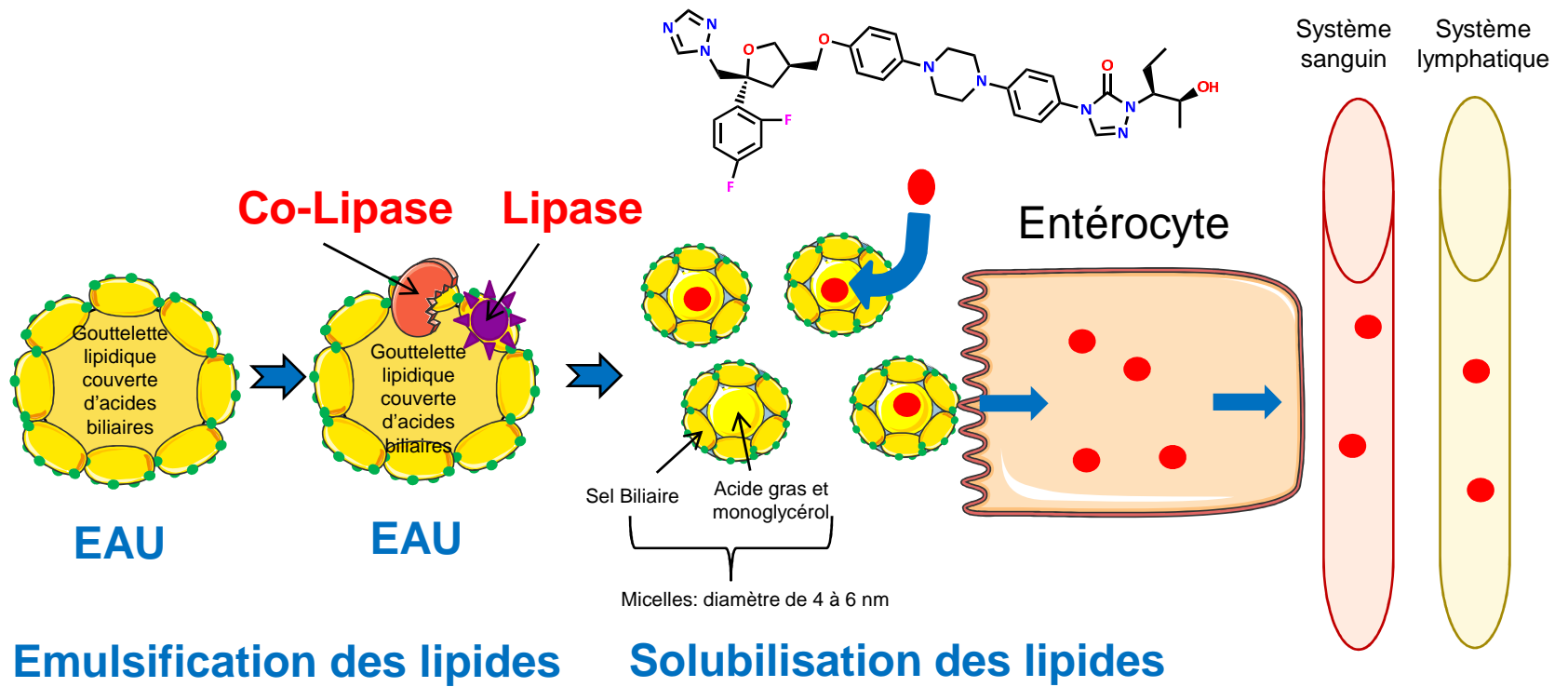
Itraconazole

# Acidité gastrique et solubilisation



Control: 100 mg Itraconazole avec 325 ml d'eau.  
Test: 100 mg Itraconazole avec 325 ml de Coca-Cola (pH 2.5)

# Influence des graisses alimentaires sur l'absorption orale



# Influence des graisses alimentaires sur l'absorption orale

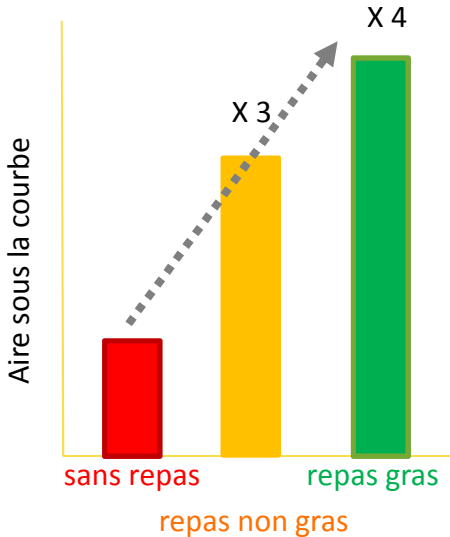
Posaconazole  
Suspension buvable



Biodisponibilité **x 3** avec repas



Lipides -> Meilleure résorption intestinale



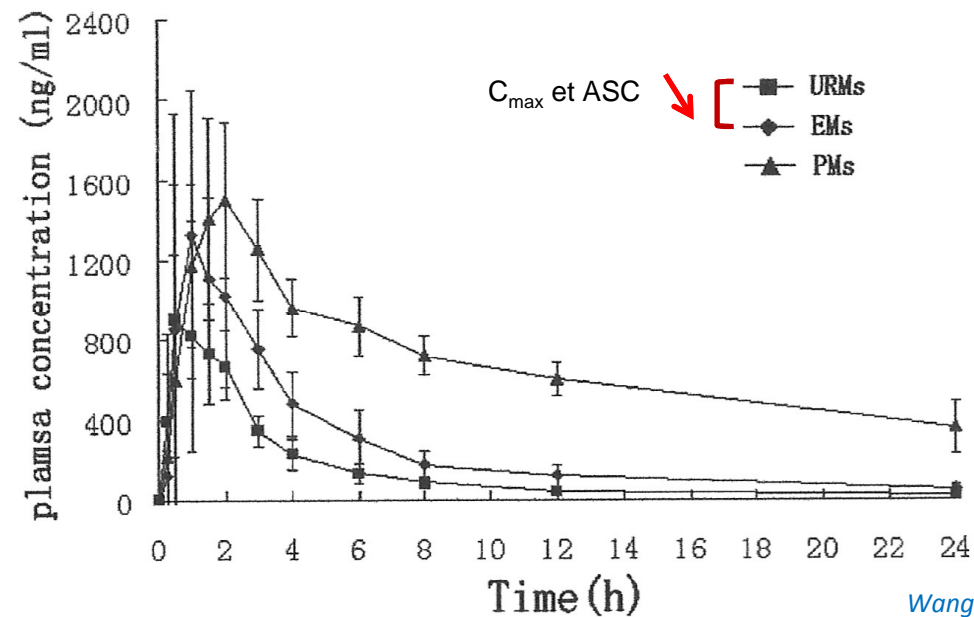
Posaconazole 200 mg (solution buvable)

# Antifongiques administrés dans les IFI et facteurs de variabilité de l'élimination

Famille	Molécule	Facteurs de variabilité de élimination
Polyènes	Amphotéricine B	Fonction rénale
Echinocandines	Caspofungine	Pas de variation notoire
	Micafungine	
	Anidulafungine	
Azolés	Fluconazole	Fonction rénale
	<b>Itraconazole</b>	Métabolisme saturable -> <b>cinétique non linéaire</b> Inducteur et inhibiteur enzymatique CYP3A4
	<b>Voriconazole</b>	Métabolisme saturable -> <b>cinétique non linéaire</b> <b>Polymorphisme génétique CYP2C19</b> Inducteur et inhibiteur enzymatique CYP2C19
	Posaconazole	Pas de variation notoire
	Isavuconazole	Pas de variation notoire
Autre	Flucytosine	Fonction rénale

# Polymorphisme génétique du CYP2C19

## Variabilité inter-individuelle pharmacocinétique



Wang et al. Eur J Clin Pharmacol. 2009



**Con° très basse:** suspecter un MUR 2C19 si compliance démontrée



# Distribution des mutations responsables de la variabilité des profils pharmacocinétiques

	Métaboliseur ultra-rapide 33%		Métaboliseur rapide 63%		Métaboliseur lent 4%
	Homozygote (*17/*17)	Hétérozygote (*1/*17)	Sauvage (*1/*1)	Hétérozygote (*1/*2)	Homozygote (*2/*2)
<b>Suède (1)</b>	2,6 %	20,9 %	46,4 %	25,5 %	4,6 %
<b>Pologne (2)</b>	5,9 %	36,5 %	36,5 %	19,2 %	1,9 %
<b>Caucasien /Européen (3)</b>	4,7 %	28,7 %	40,0 %	22,6 %	4 %

(1) Sim et al. *Clin Pharmacol Ther.* 2006.

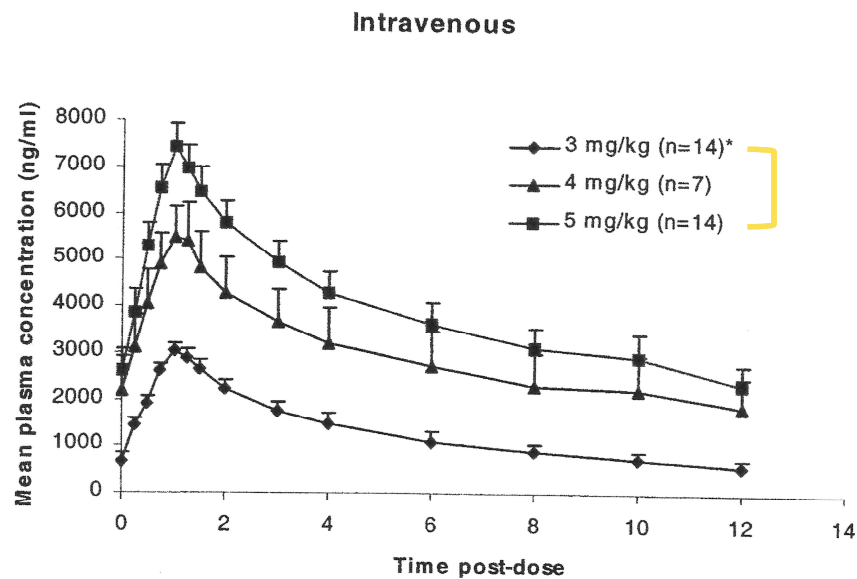
(2) Gawrońska-Szklarz et al. *Eur J Clin Pharmacol* 2012

(3) Rudberg et al. *Clin Pharmacol Ther.* 2008

# Saturation du métabolisme



## Cinétique NON linéaire



Pour Dose x 1,7  
 $C_{max}$  x 2,3 et ASC x 3,1

La clairance d'élimination  
n'est plus constante



Adaptation dose à la « louche »

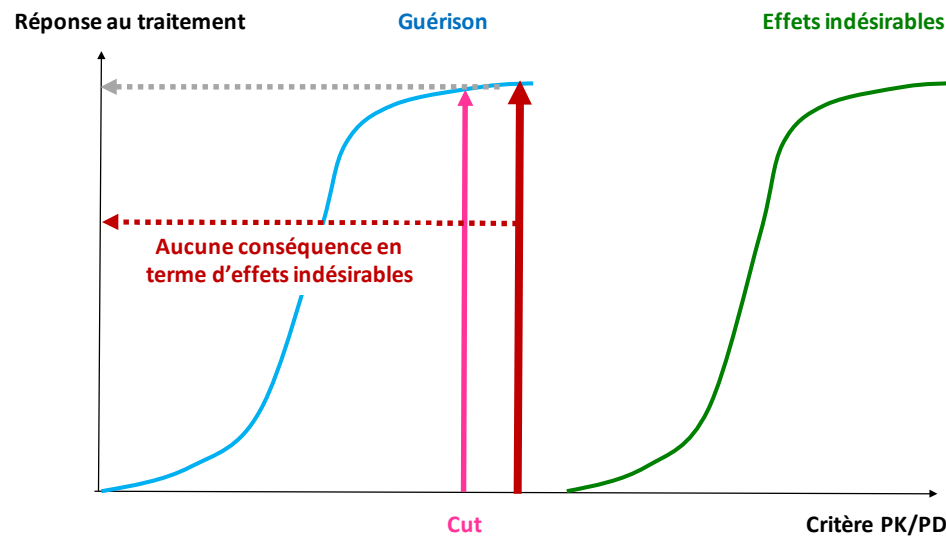
Purkins et al. Antimicrob Agents Chemother 2002



18<sup>es</sup> JN1, Saint-Malo, du 21 au 23 juin 2017

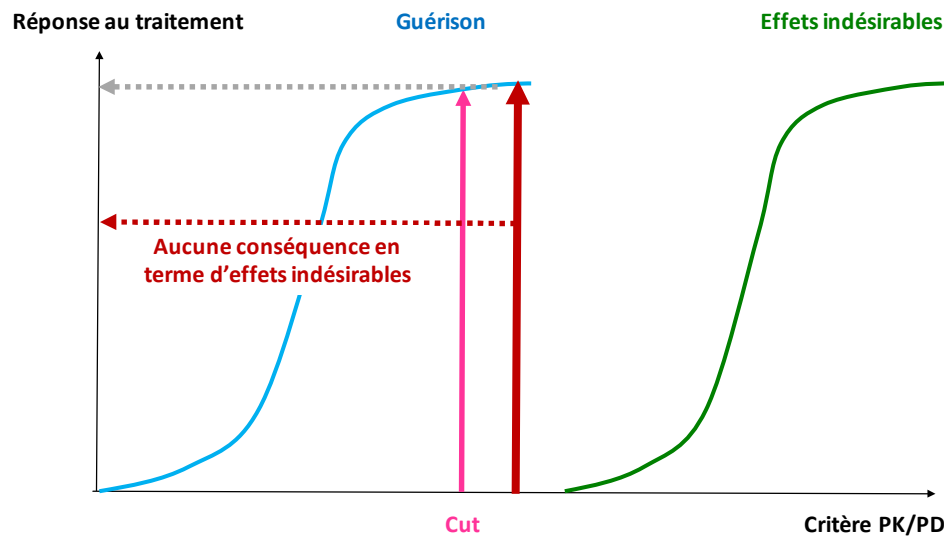
# Variabilité pharmacocinétique -> moindre tolérance

Médicament à **marge thérapeutique large**

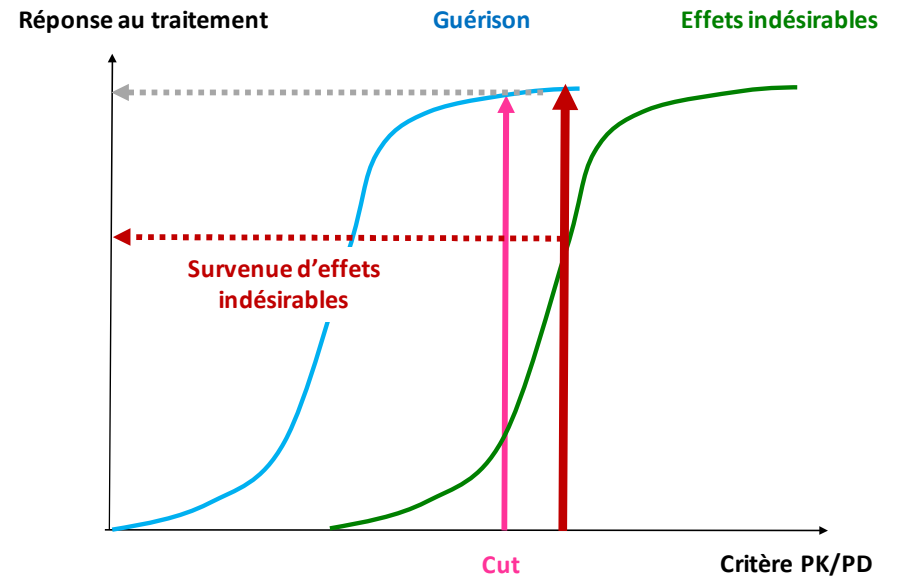


# Variabilité pharmacocinétique -> moindre tolérance

Médicament à **marge thérapeutique large**



Médicament à **marge thérapeutique étroite**

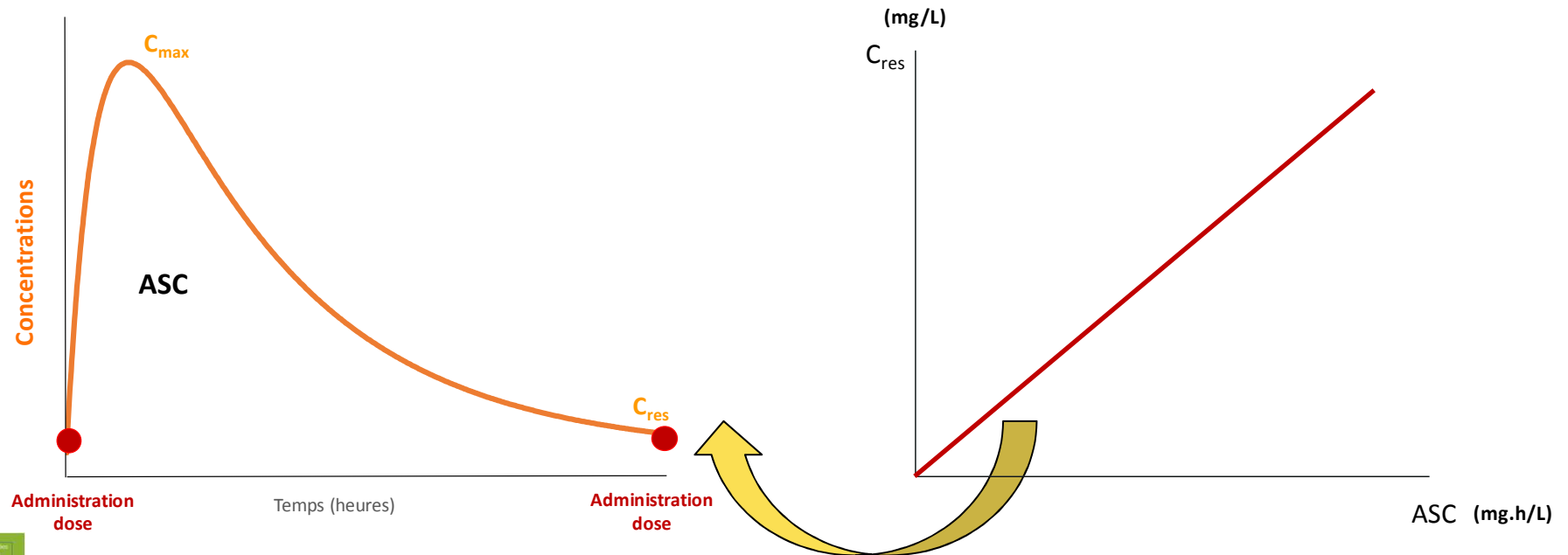


Exple Voriconazole: 1 – 5.5 mg/L

# Critères PK/PD inadaptés en routine hospitalière: les alternatives possibles

Calculer l'ASC est impossible en routine hospitalière  
*sauf si estimation par approche Bayésienne (modélisation):  
exemple des immunosuppresseurs*

Exploration de la corrélation ASC vs.  $C_{res}$



On peut utiliser la  $C_{res}$  à la place de l'ASC

# Mise en place d'un suivi thérapeutique pharmacologique

Molécule	Indication	Quand	Efficacité	Tolérance
Amphotéricine B	NON			
Echinocandines	NON			
Fluconazole	Insuffisance rénale Toxicité neurologique	J4-J5		$C_{\max} < 80$
<b>Itraconazole</b>	Routine	J7-J15	Prophylaxie $C_{\text{res}} > 0.5$ Curatif $C_{\text{res}} > 0.5 - 2$	
<b>Voriconazole</b>	Routine	J2-7	Prophylaxie $C_{\text{res}} > 0.5-1$ Curatif $C_{\text{res}} > 1-1.5$	$C_{\text{res}} < 5.5 - 6$
<b>Posaconazole</b>	Routine	J5-7	Prophylaxie $C_{\text{res}} > 0.7$ Curatif $C_{\text{res}} > 1-1.5$	
Isavuconazole	Pas recommandé à ce jour		$C_{\text{res}} > 2-3$	
Flucytosine	Toxicité hématologique	J1	$C_{\text{res}} : 20-40$	$C_{\max} < 80-100$

# Conclusion

