



RICAI 2018

38ème Réunion Interdisciplinaire
de Chimiothérapie Anti-Infectieuse

Pharmacodynamie des antifongiques en 2018 état de l'art

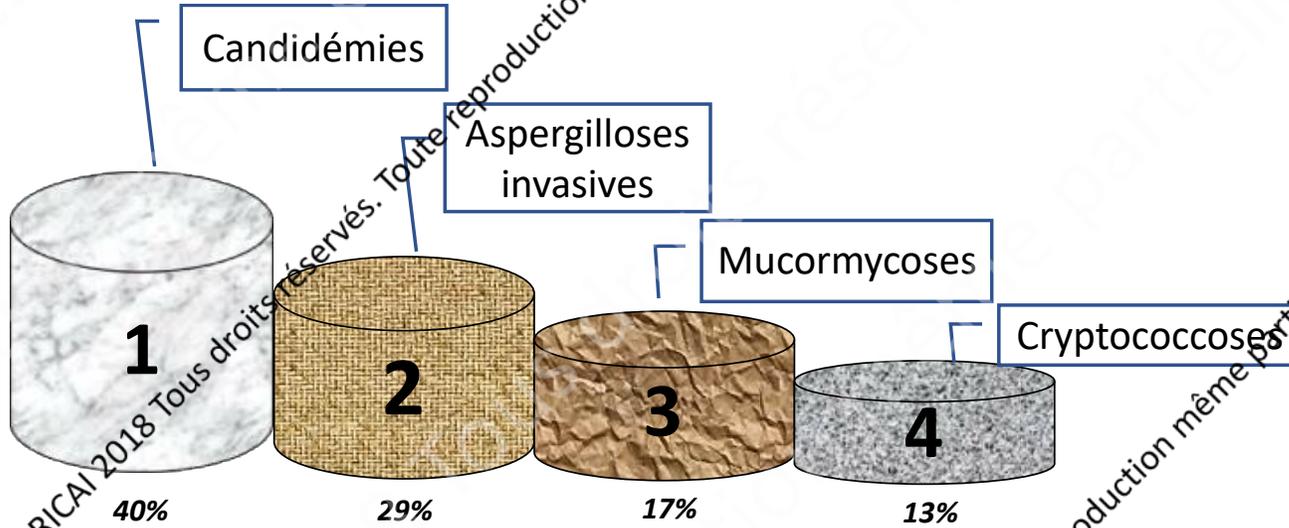
Peggy GANDIA
PU-PH

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

UMR1436 - InTheRes
Innovations Thérapeutiques & Résistances
Ecole Vétérinaire de Toulouse



Infections fongiques sévères



Mortalité (2001-2010)

Polyènes

- Amphotéricine B
(Cryptococcose : + Flucytosine)

Triazolés

- Fluconazole
- Itraconazole
- Posaconazole
- Voriconazole
- Isavuconazole

Echinocandines

- Caspofungine
- Micafungine
- Anidulafungine

Etat infectieux: une histoire de déséquilibre

vitesse
réplication fongique



vitesse
mort fongique

réplication >> mort



vitesse
réplication fongique



vitesse
mort fongique

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

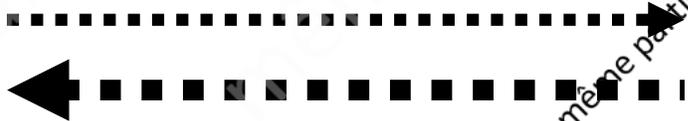
Etat infectieux: une histoire de déséquilibre

vitesse
réplication fongique



vitesse
mort fongique

réplication >> mort



« mort » >> réplication



vitesse
réplication fongique



effet médicament
antifongique



vitesse
mort fongique

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Etat infectieux: une histoire de déséquilibre

Caractéristiques pharmacodynamiques

Hope, JAC, 2016

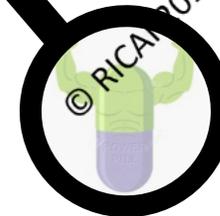
- Cible pharmacologique
- Facteurs conditionnant l'effet pharmacodynamique
 - Temps d'exposition / concentration
 - Effet post-antifongique
- Critère de jugement de l'efficacité
- Adaptation individualisée de la dose

esse
n fongique



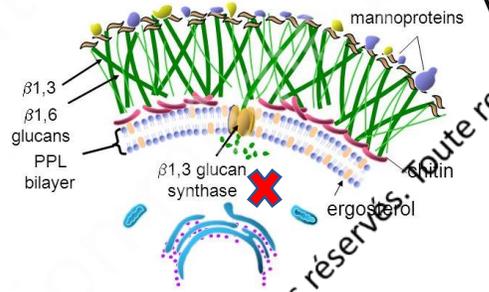
effet médicament
antifongique

vitesse
mort fongique

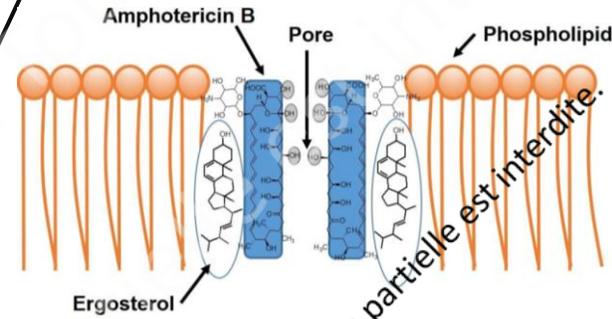


Différentes cibles

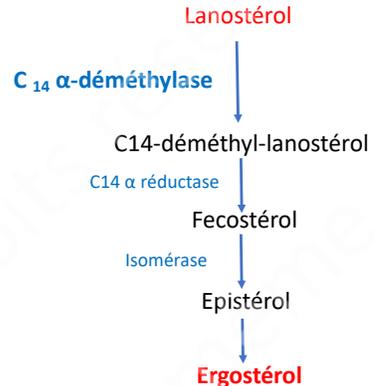
**Paroi fongique
(candines)**



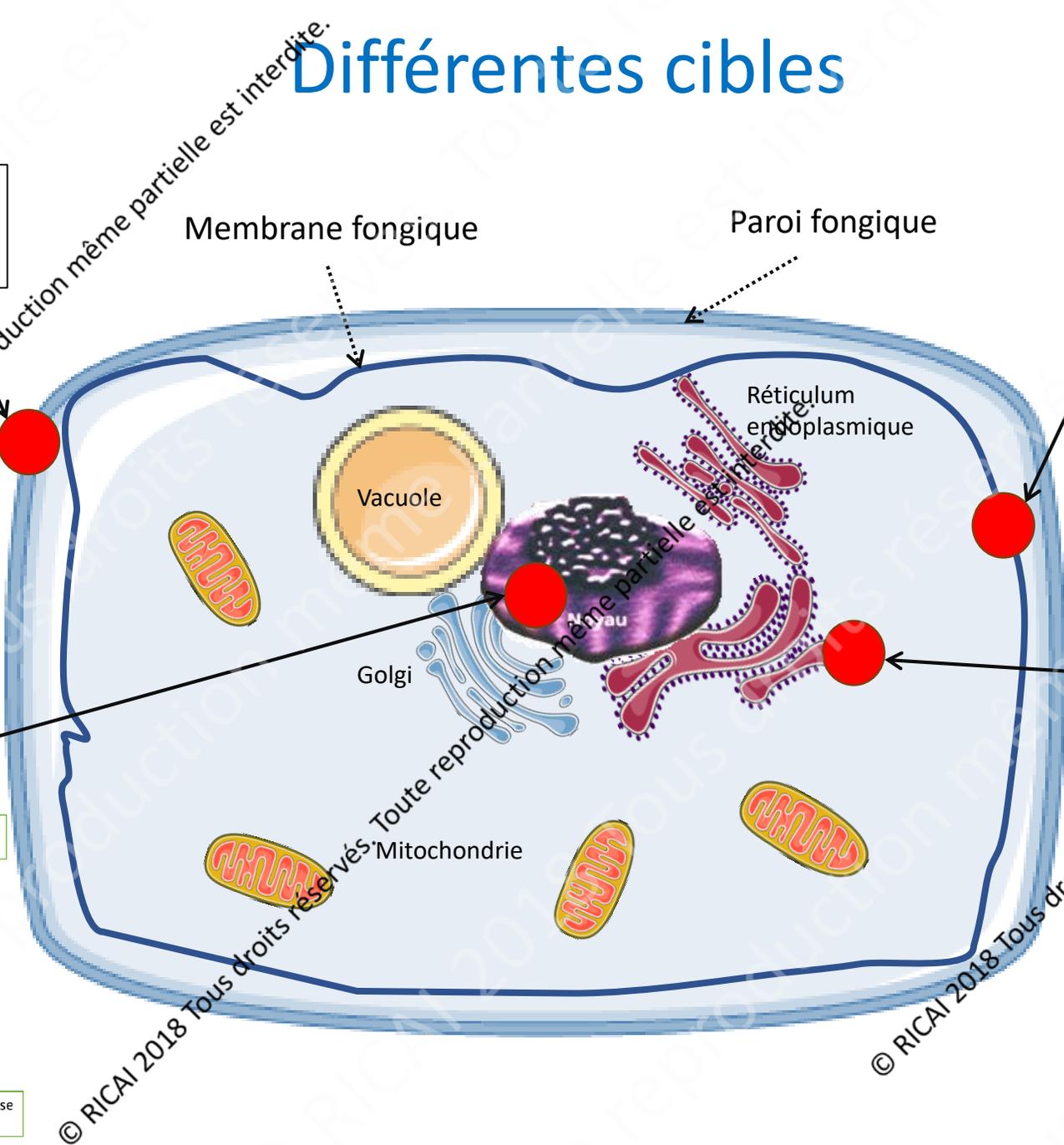
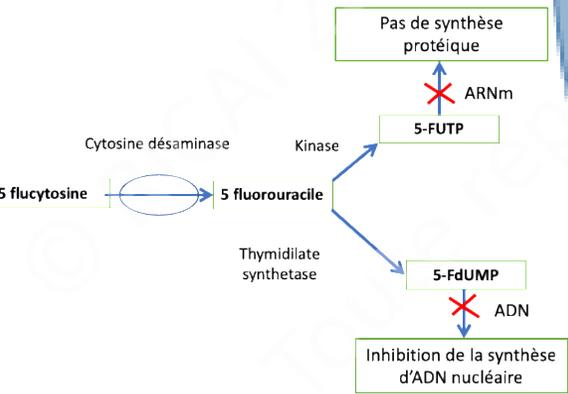
**Membrane fongique
(Amphotéricine B)**



**Biosynthèse de l'ergostérol
=> membrane
(azolés)**



**Biosynthèse ADN/ARN
(Flucytosine)**



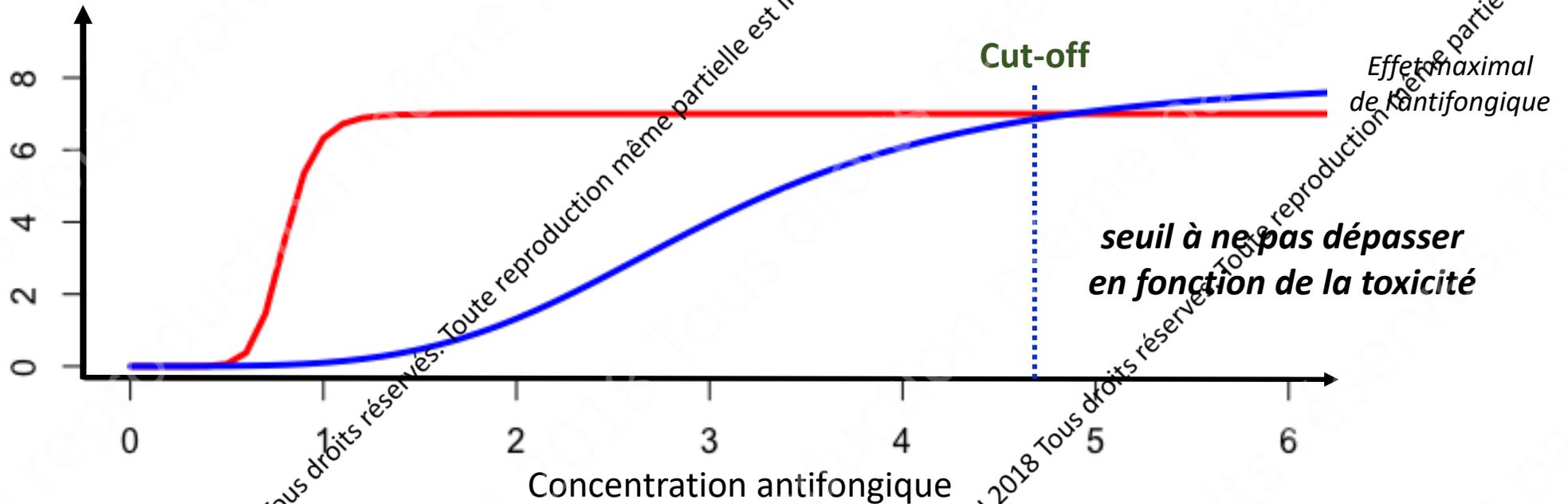
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Profil de l'effet de l'antifongique

Plus la concentration augmente, plus l'effet de l'antifongique est important
=> effet pharmacodynamique **concentration-dépendant**



Effet antifongique

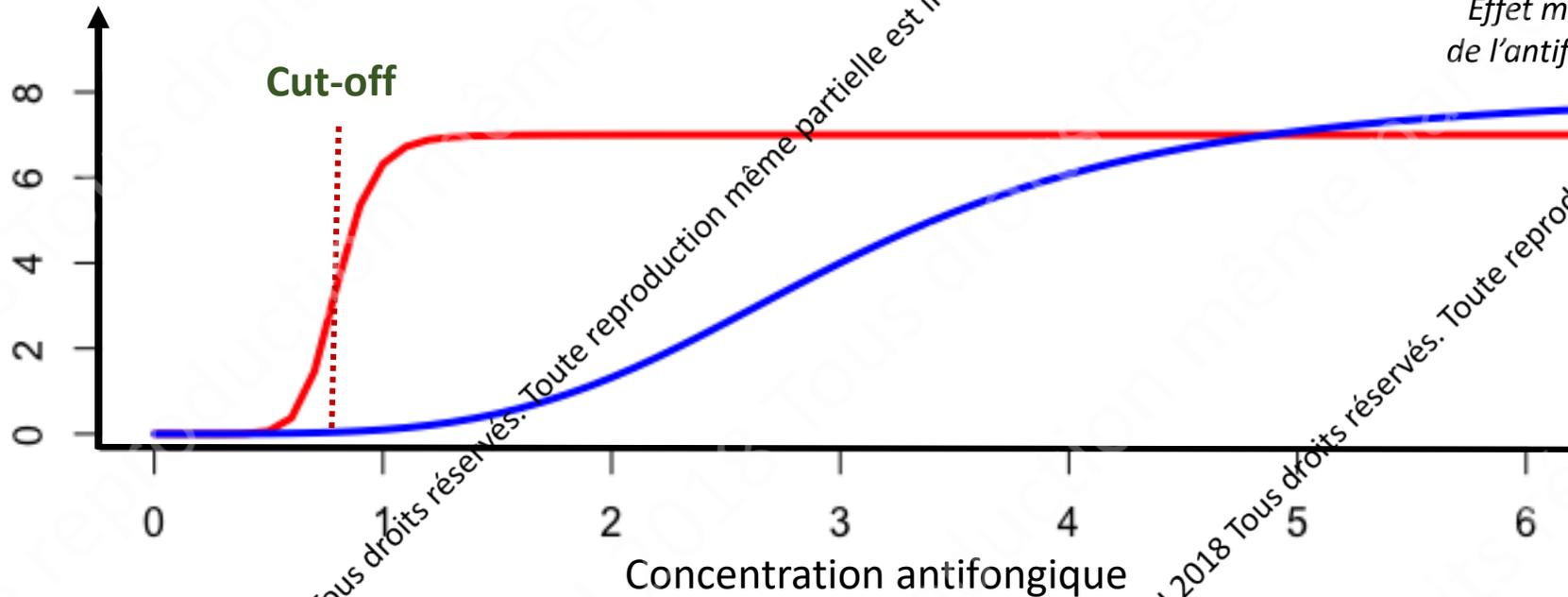


Profil de l'effet de l'antifongique

L'effet maximal sera maintenu tant que la concentration sera supérieure à une valeur seuil
→ effet pharmacodynamique **concentration-INdépendant**



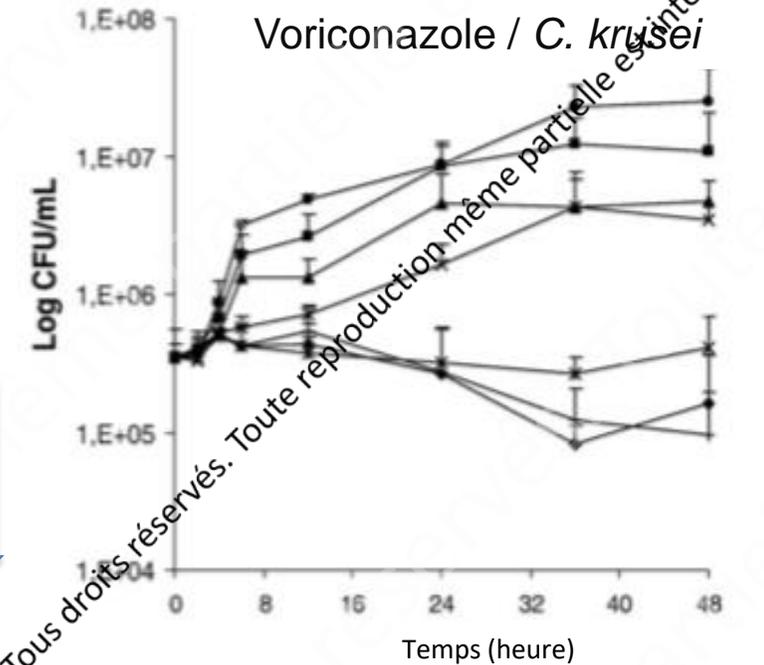
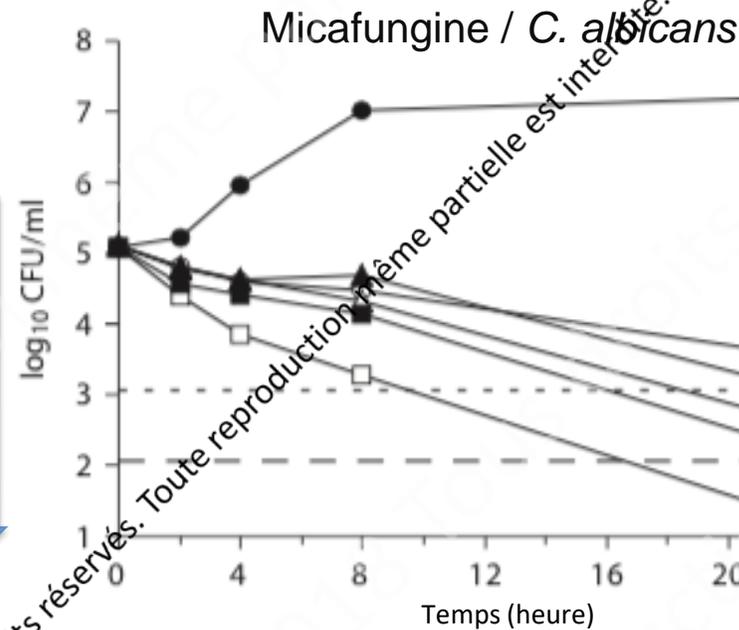
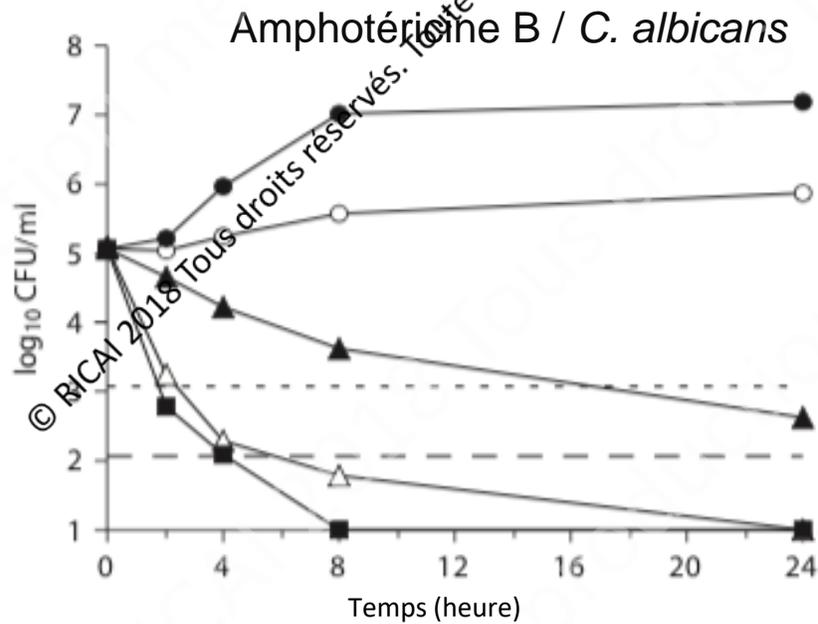
Effet antifongique



Time-killing curves (approche statique)

Effet concentration-dépendant

Effet concentration-INdépendant



Concentrations testées: 0, 0.25, 1, 4, 16 et 128 x MIC

Concentrations testées: 0, 0.03, 0.12, 0.5, 2, 8, 32 mg/L

Limite de quantification : 1 Log₁₀

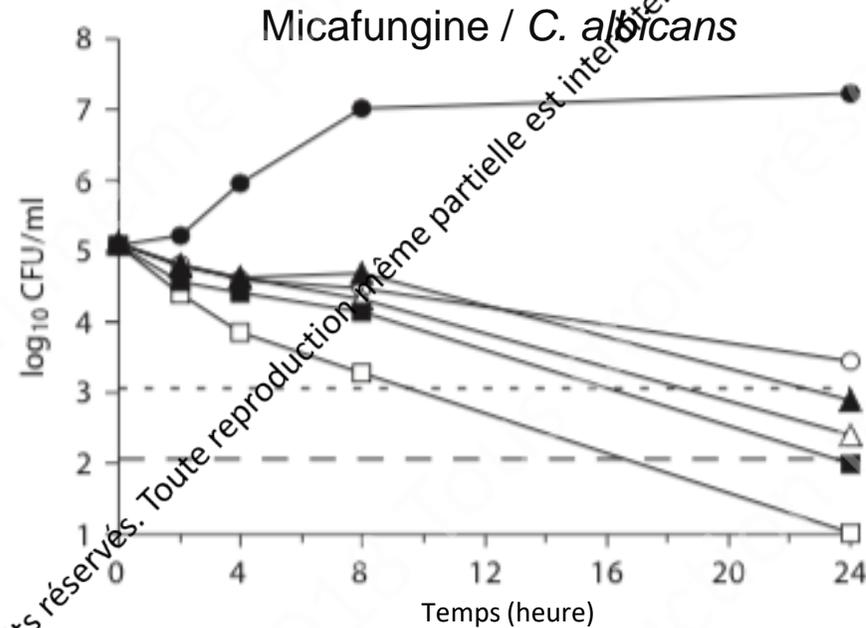
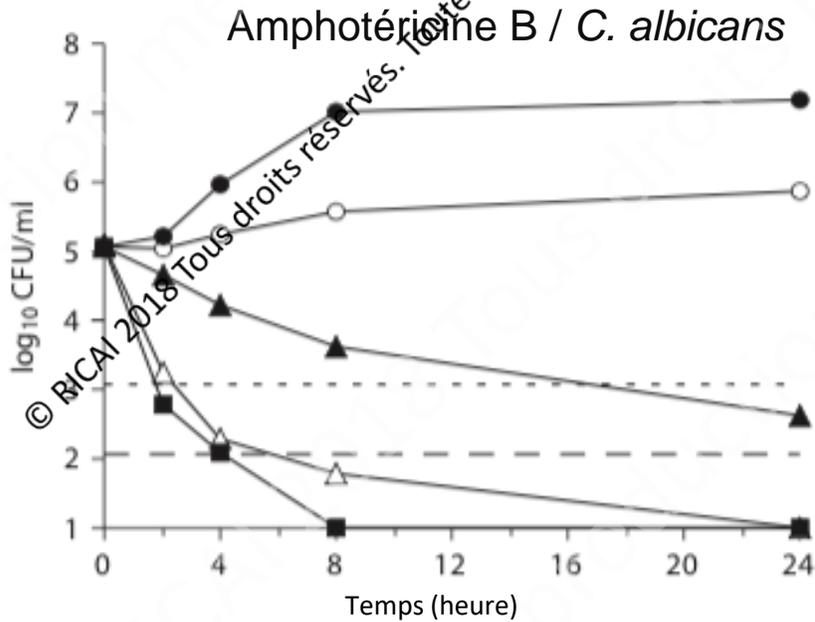
© Ikemoto, Pharmacol, 2012

Canton, DMID, 2008

Time-killing curves (approche statique)

Effet concentration-dépendant

Amphotéricine B - Echinocandines



Concentrations testées: 0, 0.25, 1, 4, 16 et 128 x MIC

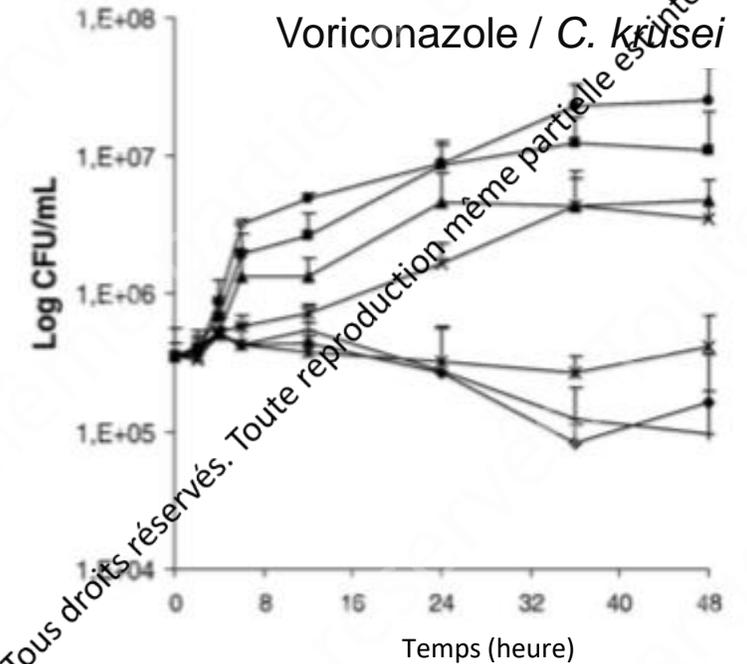
MIC

Limite de quantification : 1 Log₁₀

© Ikemoto, Pharmacol, 2012

Effet concentration-INdépndant

Triazolés

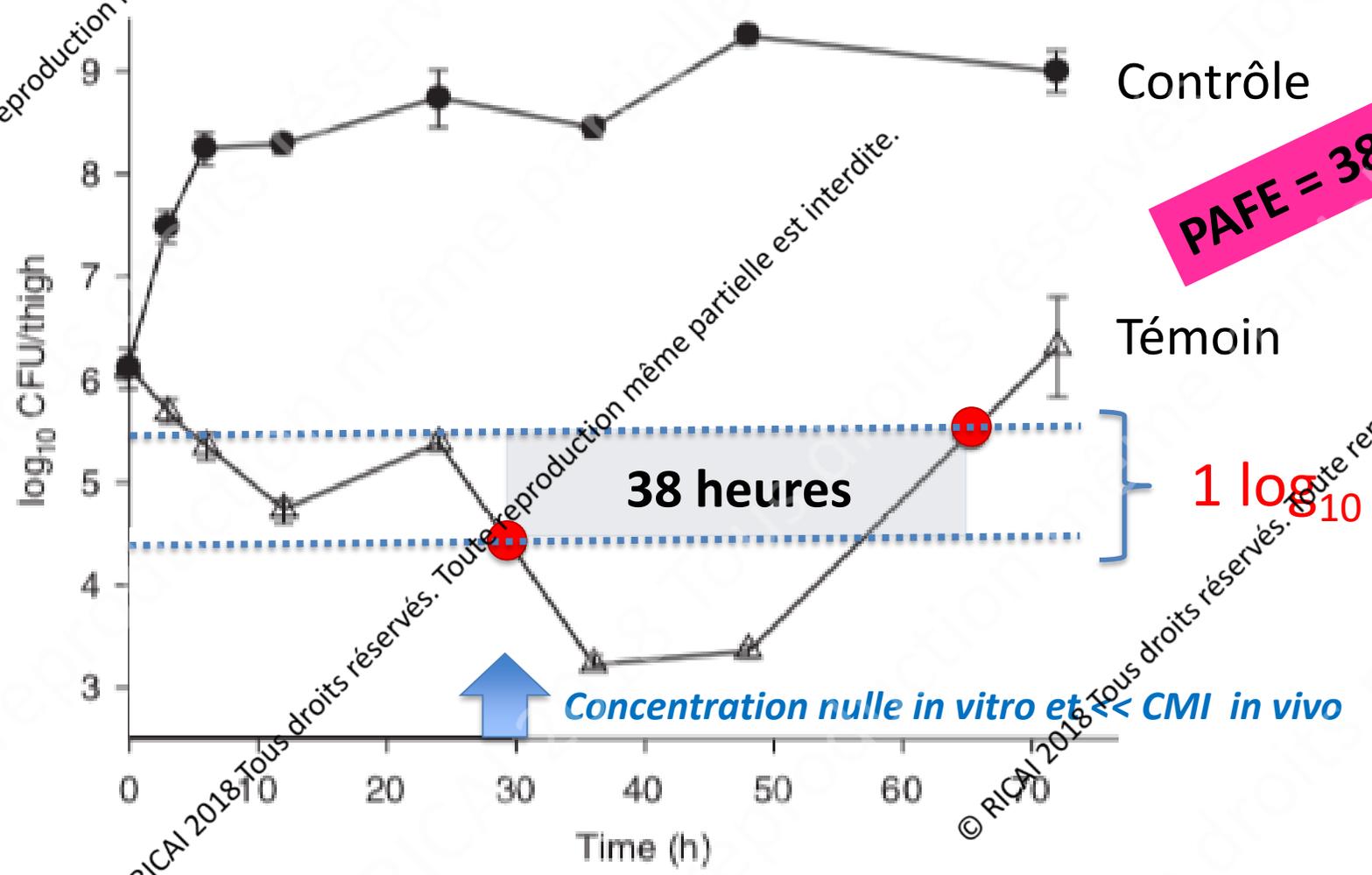


Concentrations testées:
0, 0.03, 0.12, 0.5, 2, 8, 32 mg/L

Canton, DMID, 2008

Effet post-antifongique (*in vitro*; *in vivo*)

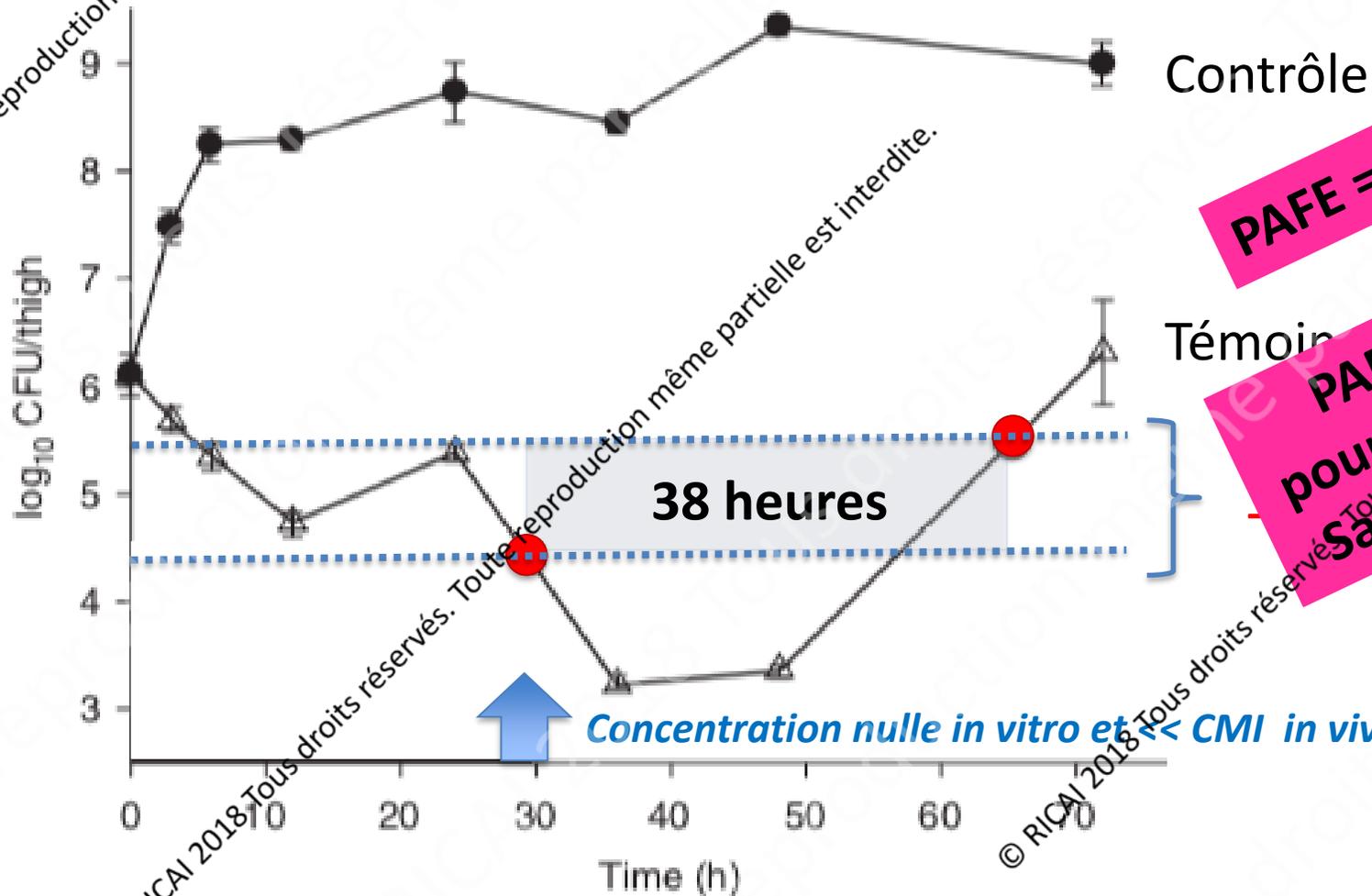
Amphotéricine B testée sur un inoculum de *C. albicans*



PAFE = 38 heures

Effet post-antifongique (*in vitro* / *in vivo*)

Amphotéricine B testée sur un inoculum de *C. albicans*

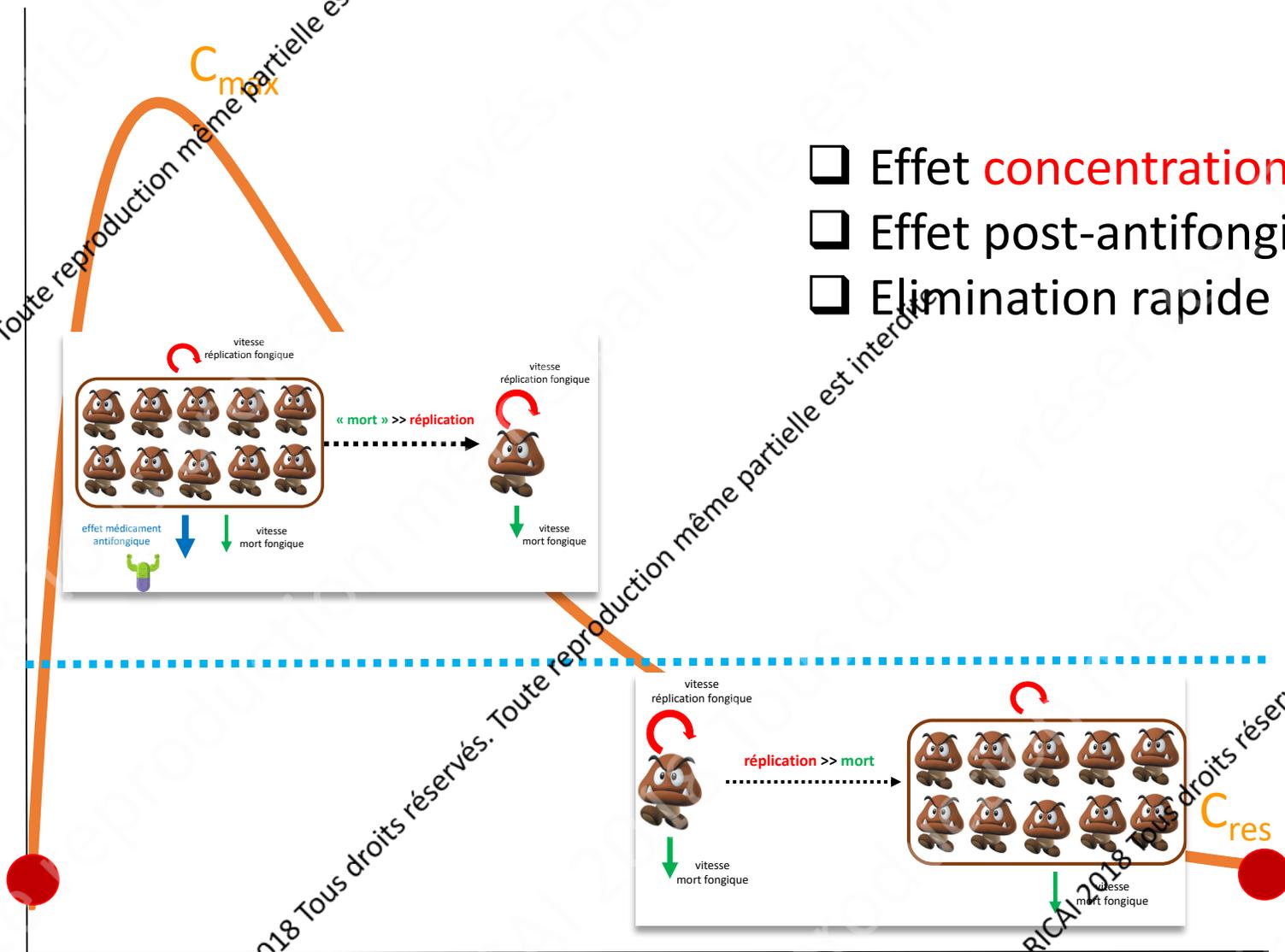


PAFE = 38 heures

PAFE *in vivo* long
pour les antifongiques
Sauf pour Flucytosine

Schéma d'administration

Concentrations LIBRES



- ❑ Effet **concentration-INdép**endant
- ❑ Effet post-antifongique très court
- ❑ Elimination rapide

Administration dose

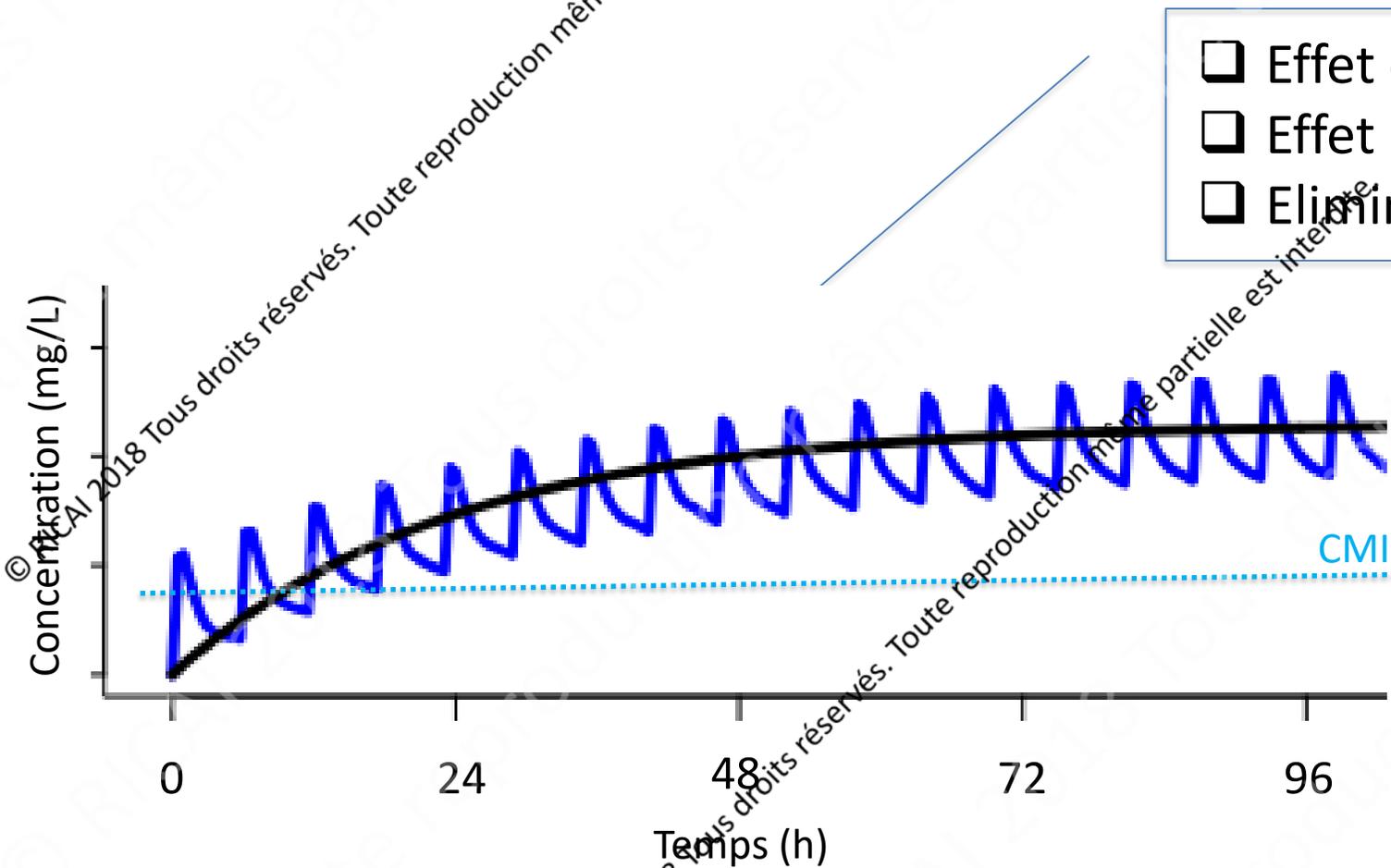
Temps (heures)

Administration dose

C_{res}

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Schéma d'administration



- ❑ Effet **concentration-IN**dépendant
- ❑ Effet post-antifongique très court
- ❑ Élimination rapide

Flucytosine
3-4 administrations/j

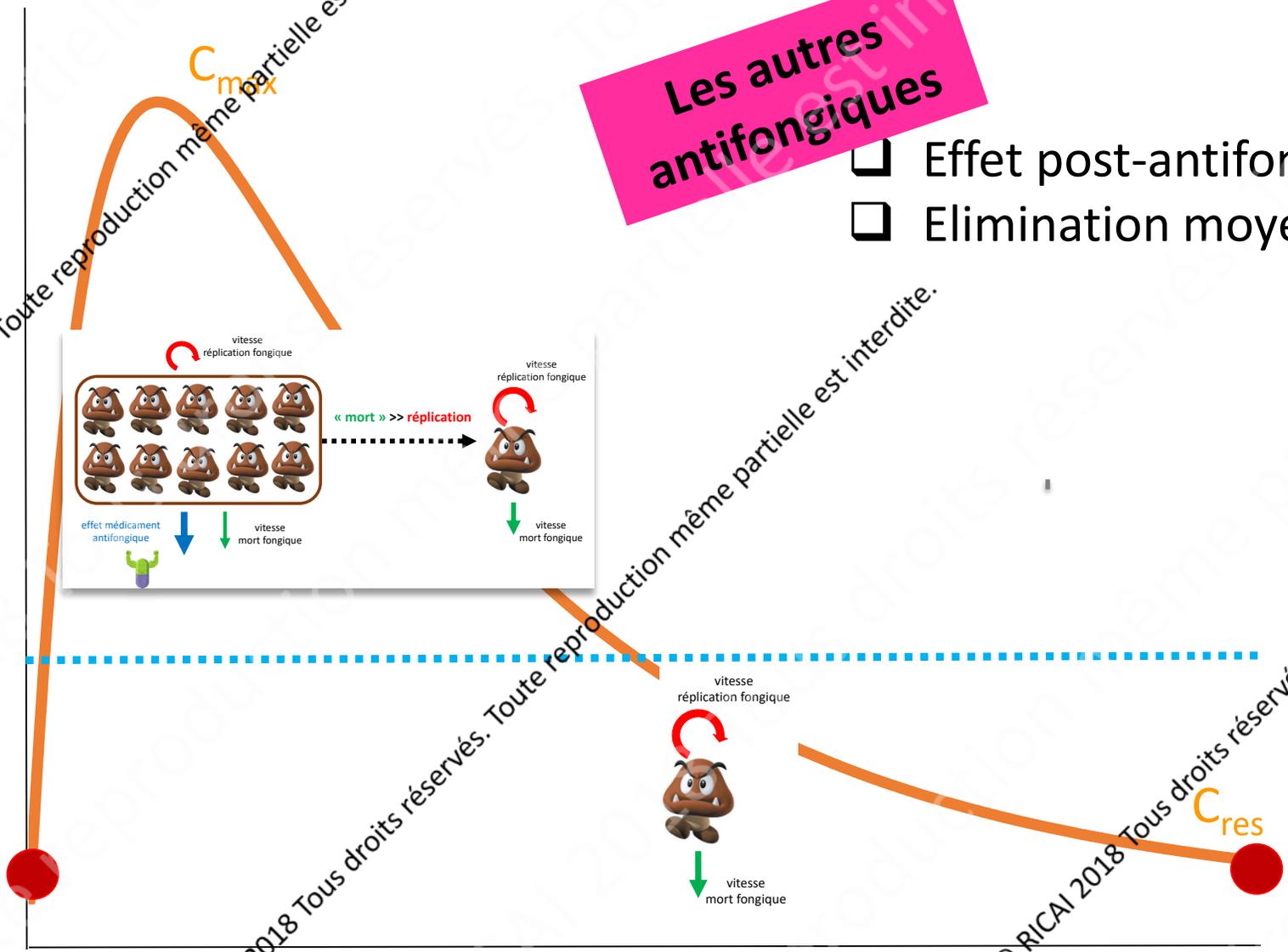
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Schéma d'administration

Concentrations LIBRES



Les autres antifongiques

- ☐ Effet post-antifongique *in vivo* long
- ☐ Elimination moyenne/lente

Administration dose

Temps (heures)

Administration dose

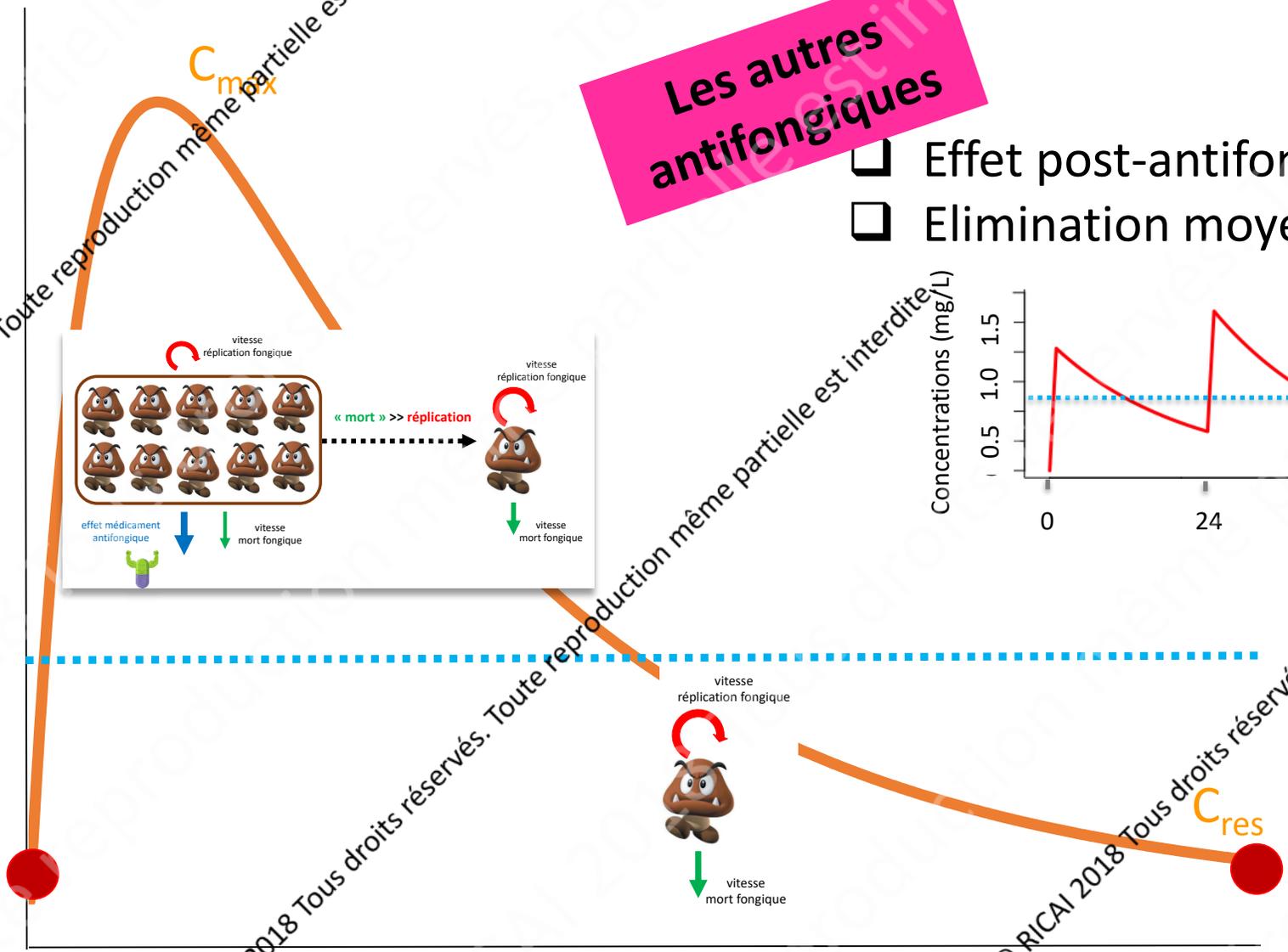
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

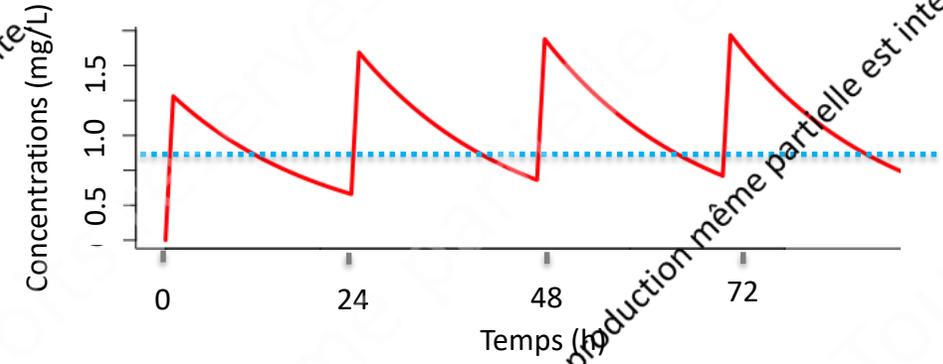
Schéma d'administration

Concentrations LIBRES



Les autres antifongiques

- ☐ Effet post-antifongique *in vivo* long
- ☐ Elimination moyenne/lente



Administration dose

Temps (heures)

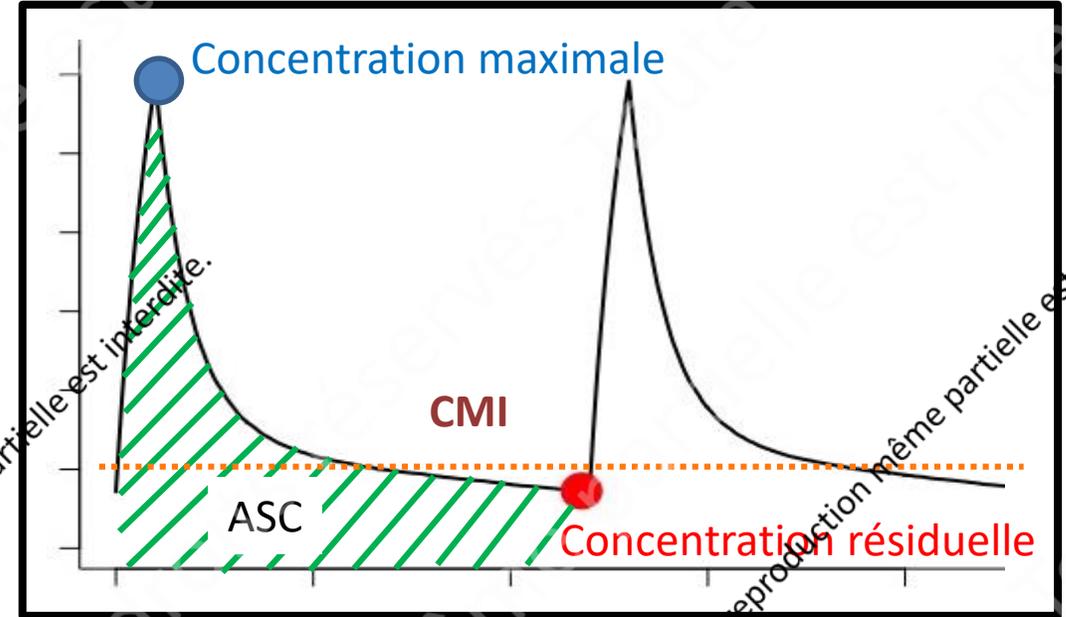
Administration dose

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Critère PK/PD prédictif de l'efficacité microbologique / clinique

Critères PK / PD usuels

- $\% T > CMI$
- C_{max} / CMI
- ASC / CMI



© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

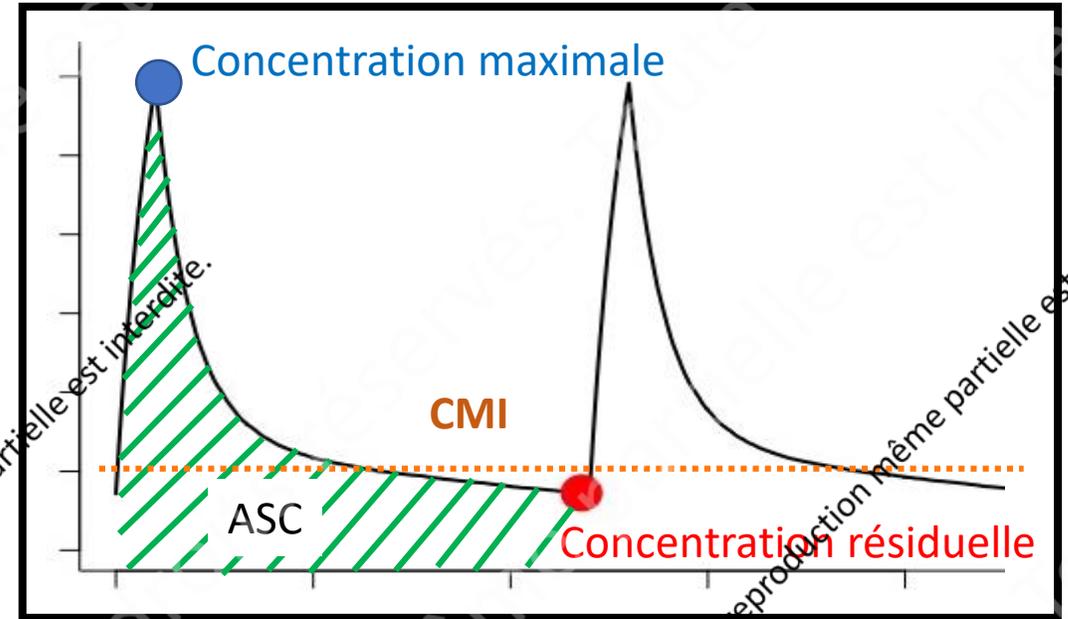
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Critère PK/PD prédictif de l'efficacité microbologique / clinique

Critères PK / PD usuels

- $\% T > CMI$ (**Flucytosine**)
- C_{max} / CMI (**Amphotéricine B**)
- ASC / CMI

Triazolés – Echinocandines

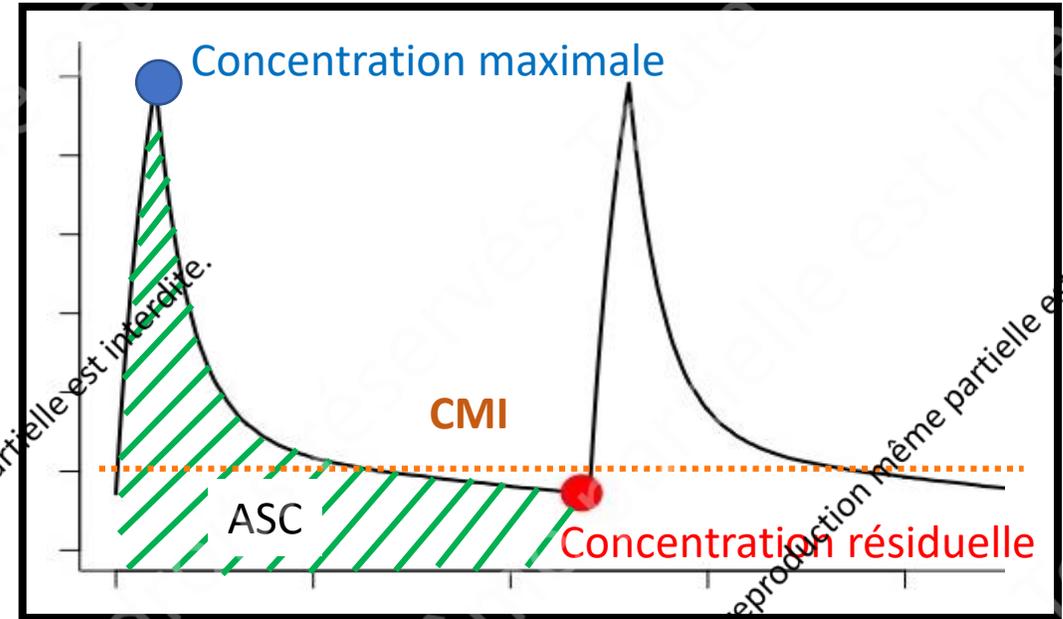


Critère PK/PD prédictif de l'efficacité microbologique / clinique

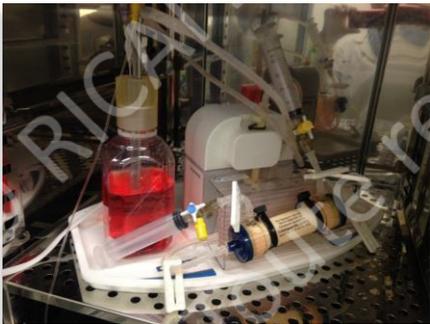
Critères PK / PD usuels

- $\% T > CMI$ (**Flucytosine**)
- C_{max} / CMI (**Amphotéricine B**)
- ASC / CMI

Triazolés – Echinocandines



Modèle *in vitro* dynamique
Hollow Fiber



Candidémies
Aspergilloses pulmonaires



Aspergilloses pulmonaires



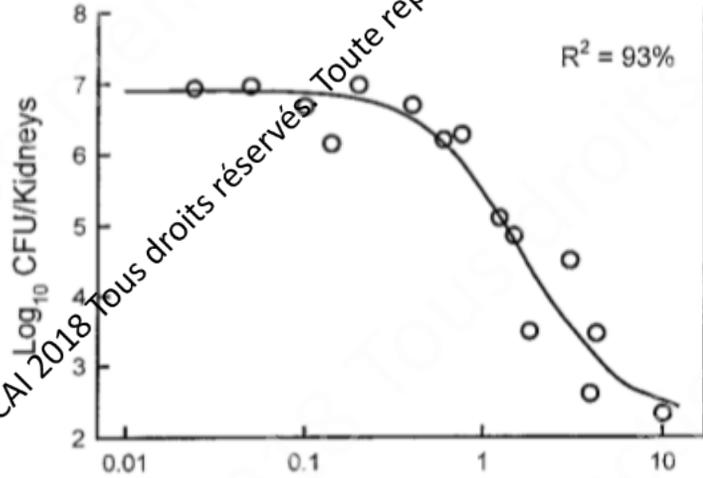
confirmation



Critère PK/PD prédictif de l'efficacité microbologique / clinique

Amphotéricine B

Candida / modèle murin

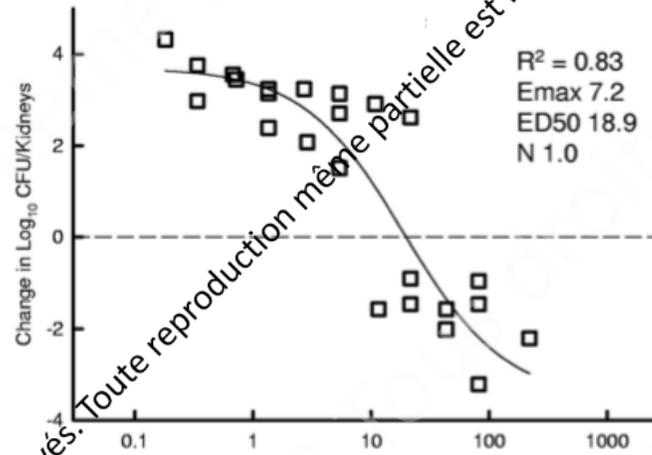


fC_{max}/CMI

Andes, AAC, 2001

Micafungine

Candida / modèle murin

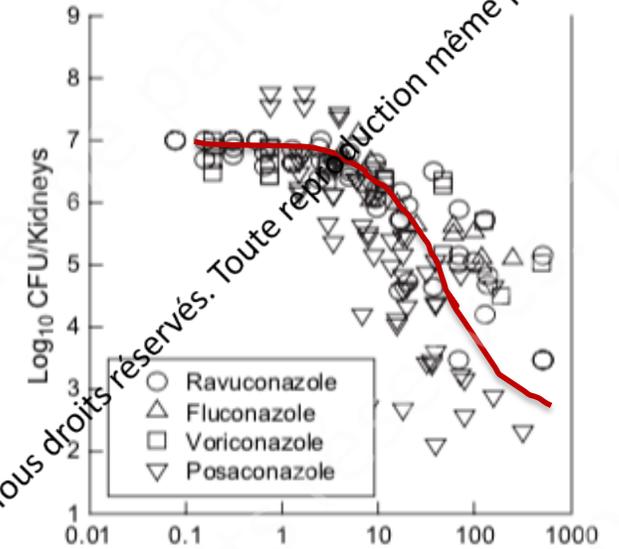


$fAUC/CMI$

Andes, AAC, 2010

Triazolés

Candida / modèle murin



$fAUC/CMI$

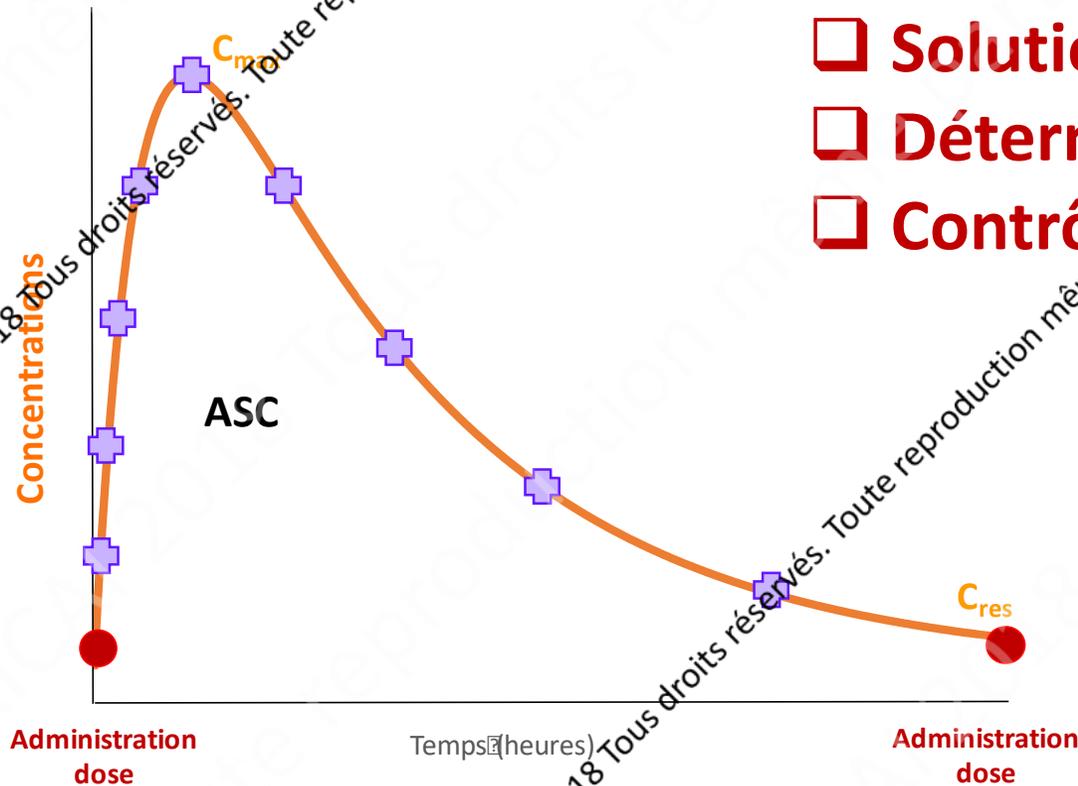
Andes, IDCNA, 2003

Valeurs critiques du critère PK/PD

Antifongique	Critère PK-PD (forme libre fAUC; fC_{max})	Modèle utilisé	Bibliographie
Amphotéricine B	$C_{max}/CMI > 2.4$ $C_{max}/CMI > 2$	Murin neutropénique / aspergillose pulmonaire Murin neutropénique / candidose invasive	Wiederhold. AAC 2006 Andes. AAC 2001
Fluconazole	$ASC_{0-24}/CMI > 17$ $ASC_{0-24}/CMI > 25$	Murin neutropénique / candidose invasive* Patients candidose oropharyngée	Rybak. Pharmacothera 2015 Andes. IDCNA 2006
Voriconazole	$ASC_{0-24}/CMI > 24$ $ASC_{0-24}/CMI > 32$	Murin neutropénique / candidose invasive* In vitro – dynamique / aspergillose pulmonaire	Rybak. Pharmacothera 2015 Jeans. JID 2012
Posaconazole	$ASC_{0-24}/CMI > 20$ $ASC_{0-24}/CMI > 10-20$	Murin neutropénique / candidose invasive* Murin neutropénique / aspergillose invasive	Rybak. Pharmacothera 2015 Mavridou. AAC 2010
Isavuconazole	$ASC_{0-24}/CMI > 68$ $ASC_{0-24}/CMI > 14$	Murin neutropénique / candidose invasive* In vitro – dynamique / aspergillose pulmonaire	Rybak. Pharmacothera 2015 Box. AAC 2015
Caspofungine	$ASC_{0-24}/CMI > 26 (\pm 55)$	Murin neutropénique / candidose invasive*	Andes. AAC 2010
Anidulafingine	$ASC_{0-24}/CMI > 91 (\pm 81)$	Murin neutropénique / candidose invasive*	Andes. AAC 2010
Micafungine	$ASC_{0-24}/CMI > 25 (\pm 14)$ $ASC_{0-24}/CMI > 4 - 46$	Murin neutropénique / candidose invasive* Murin neutropénique / candidose invasive*	Andes. AAC 2010 Andes. AAC 2008

Critère PK/PD inadapté en routine hospitalière

Calculer l'ASC, en faisant une dizaine de prélèvements sanguins, est impossible en pratique hospitalière



- Solution pratique : C_{res} à la place de l'ASC
- Détermination en phase IV (post-AMM)
- Contrôle qualité en pratique hospitalière

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Suivi thérapeutique pharmacologique

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

Padoin, MT, 2010
 Ashbee, JAC, 2014
 Chau, IMJ, 2014
 Scodavolpe, ABC, 2014
 Laverdiere, CJIDMM, 2014

ANTIFONGIQUE :
 Initiation de traitement
 Changement de Dose
 Changement de Traitement



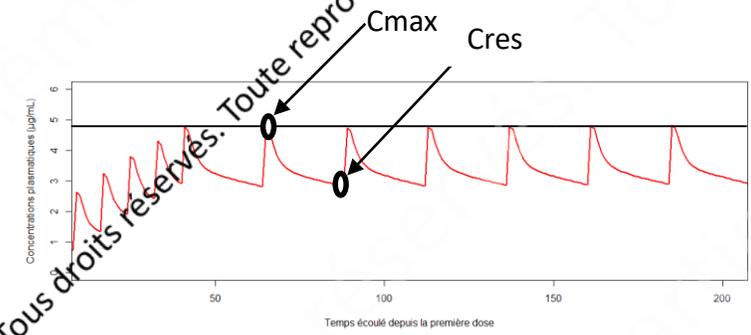
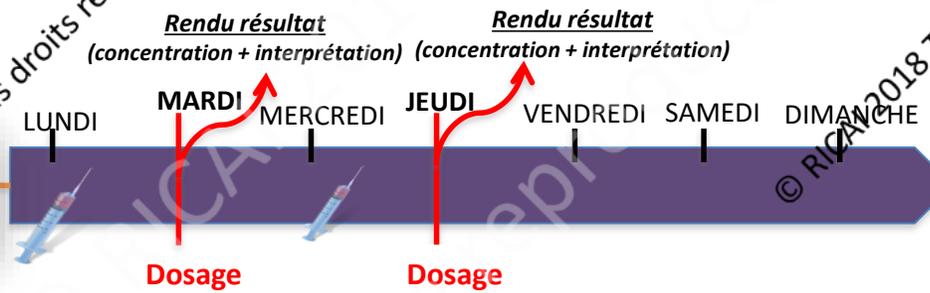
Concentration Ok
 Sous dosage
 Surdosage

- Résultats**
- Fluconazole**
Tolérance $C_{max} < 80$ mg/L
 - Isavuconazole**
 $C_{res} > 2-3$ mg/L
 - Itraconazole**
Prophylaxie : $C_{res} = 0,5 - 4$ mg/L
Curatif : $C_{res} = 1 - 4$ mg/L
 - Posaconazole**
Prophylaxie $C_{res} > 0,7$ mg/L
Curatif : $C_{res} > 1-1,5$ mg/L
 - Voriconazole**
Prophylaxie : $C_{res} > 0,5-1$ mg/L
Curatif : $C_{res} = 1-6$ mg/L

- Dosage à l'état d'équilibre**
 (atteint au bout de $5 \times T_{1/2}$)
- Délai avant nouveau prélèvement:
- Fluconazole** : J4-J5
 - Isavuconazole** : J23 sauf si dose de charge (200 mg/8h x 6)
 - Itraconazole** : J7-J15
 - Posaconazole** : J5-J7 sauf si dose de charge (300 mg/12h x 2)
 - Voriconazole** : J2-J7

STP des antifongiques

Prélèvement sanguin

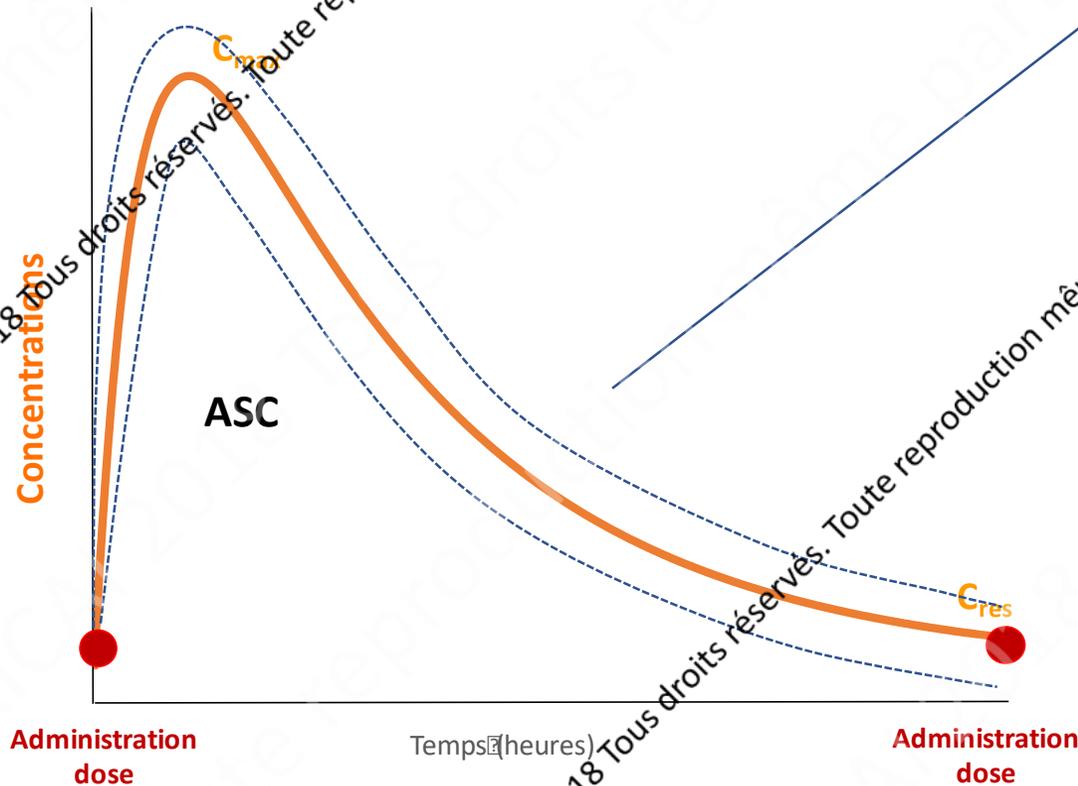


© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Adaptation individualisée de la dose

Approche de pharmacocinétique de population



Modèle mathématique non linéaire à effets mixtes

$$Y_{ij} = f(Dose_i, \psi_i, t_{ij}) + f(Dose_i, \psi_i, t_{ij}) \times \varepsilon_{ij}$$

$$\psi_i = g(X_i, \theta) + \eta_i$$

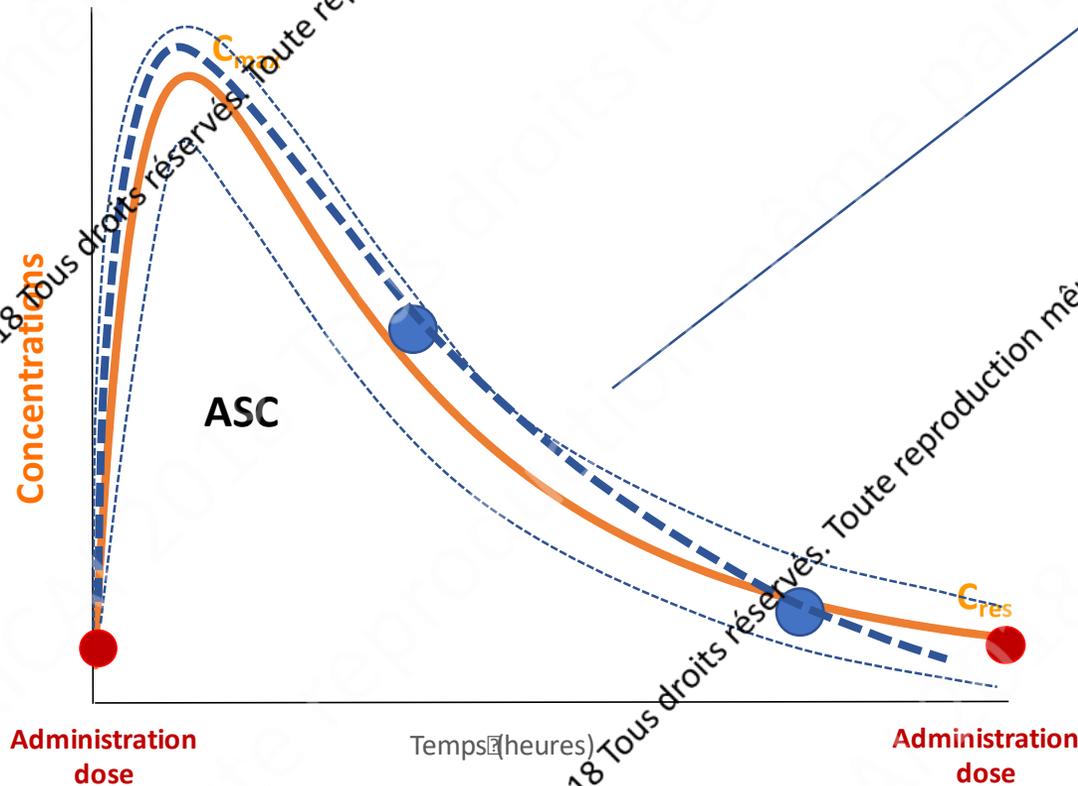
- Y_{ij} : ième concentration mesurée sur le ième individu à l'instant t_{ij}
- ψ_i : paramètres pharmacocinétiques du ième individu
- ε_{ij} : variables aléatoires gaussiennes standard
- X_i : covariables expliquant la variation des ψ_i d'un individu à l'autre

● Concentration résiduelle

---- Profil cinétique de la population traitée

Adaptation individualisée de la dose

Approche de pharmacocinétique de population



Modèle mathématique non linéaire à effets mixtes

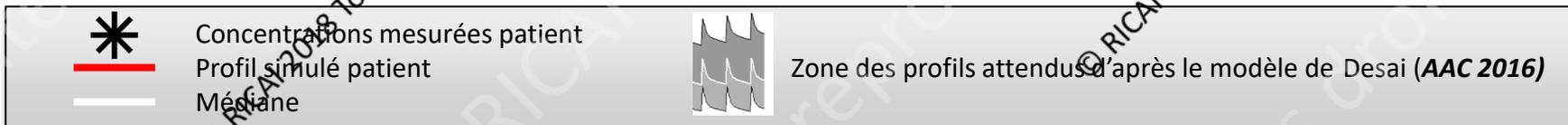
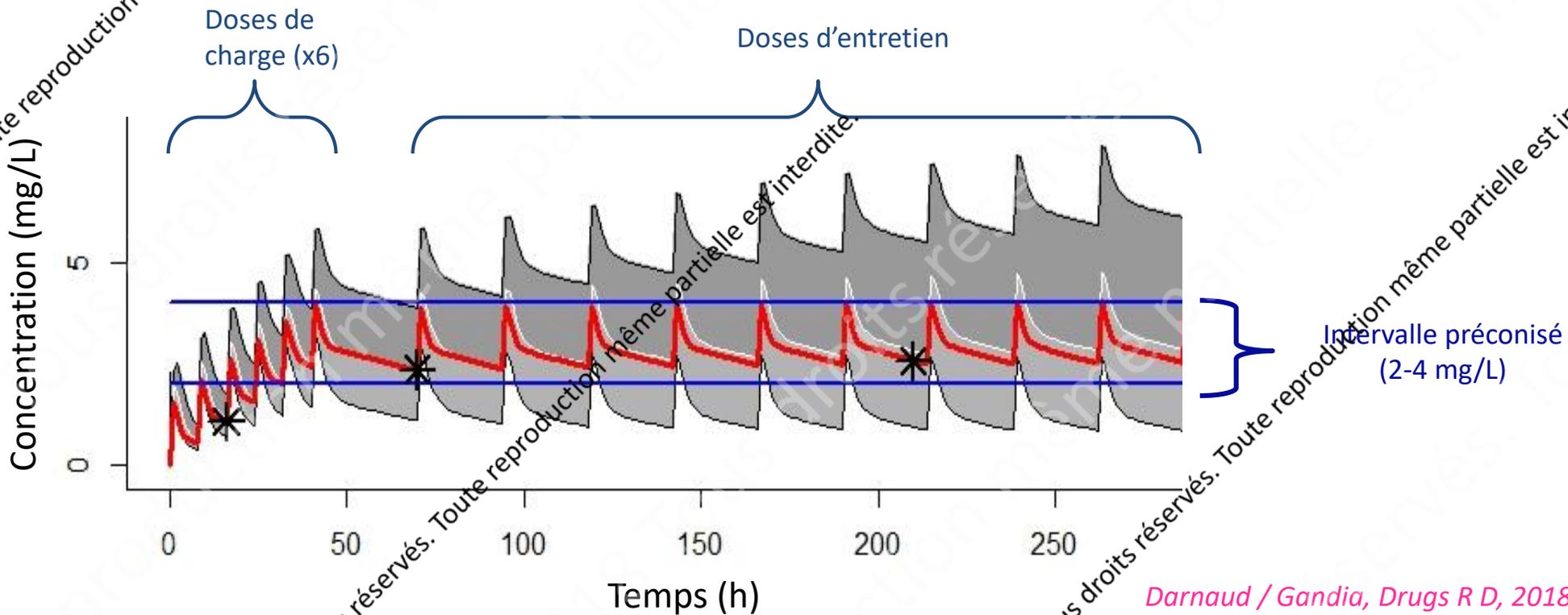
$$Y_{ij} = f(Dose_i, \psi_i, t_{ij}) + f(Dose_i, \psi_i, t_{ij}) \times \varepsilon_{ij}$$

$$\psi_i = g(X_i, \theta) + \eta_i$$

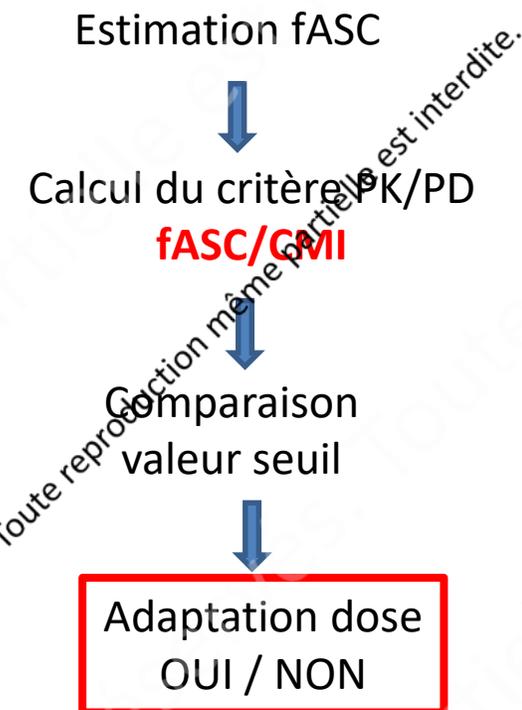
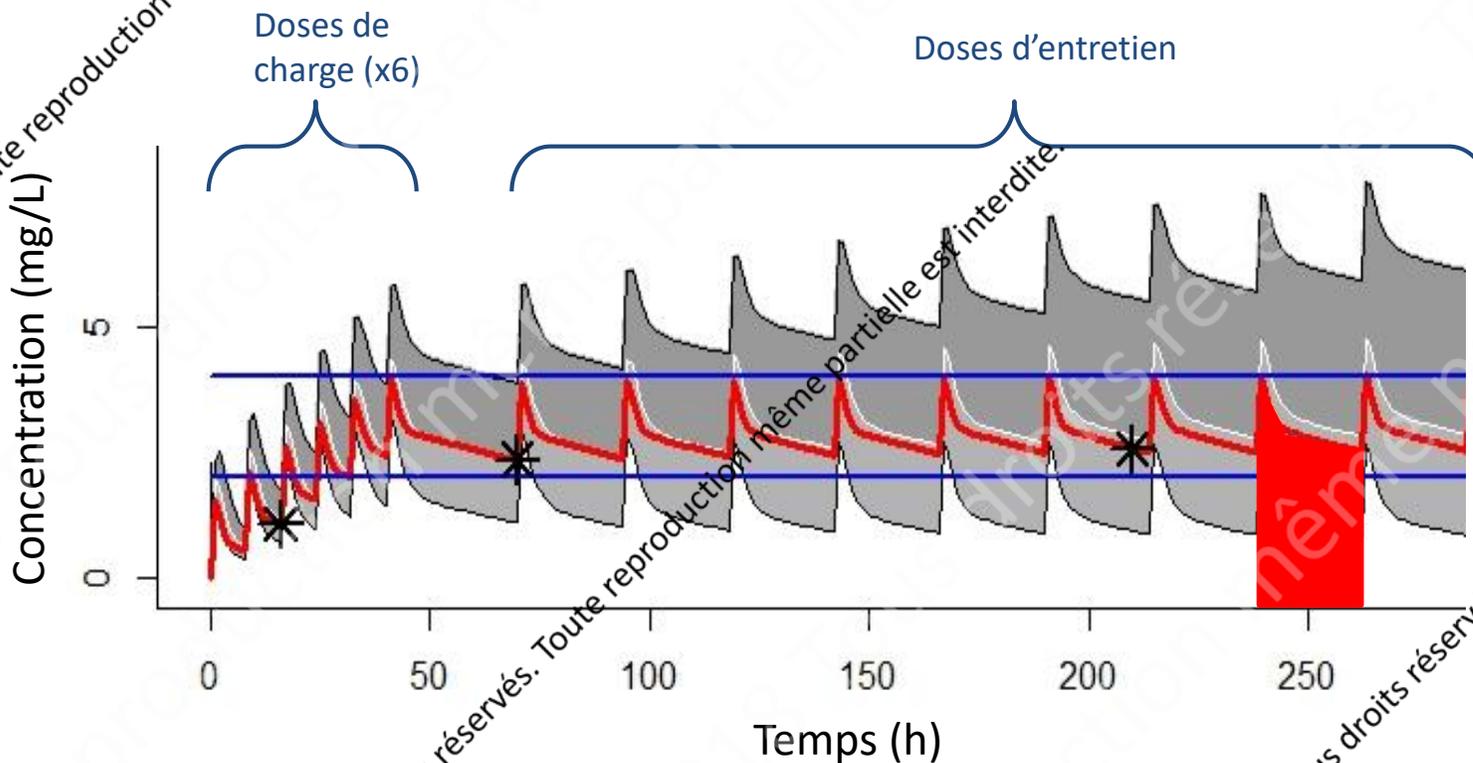
- Y_{ij} : jème concentration mesurée sur le ième individu à l'instant t_{ij}
- ψ_i : paramètres pharmacocinétiques du ième individu
- ε_{ij} : variables aléatoires gaussiennes standard
- X_i : covariables expliquant la variation des ψ_i d'un individu à l'autre

- Concentration mesurée chez le patient
- Profil cinétique le plus probable du patient

Adaptation individualisée de la dose - Isavuconazole

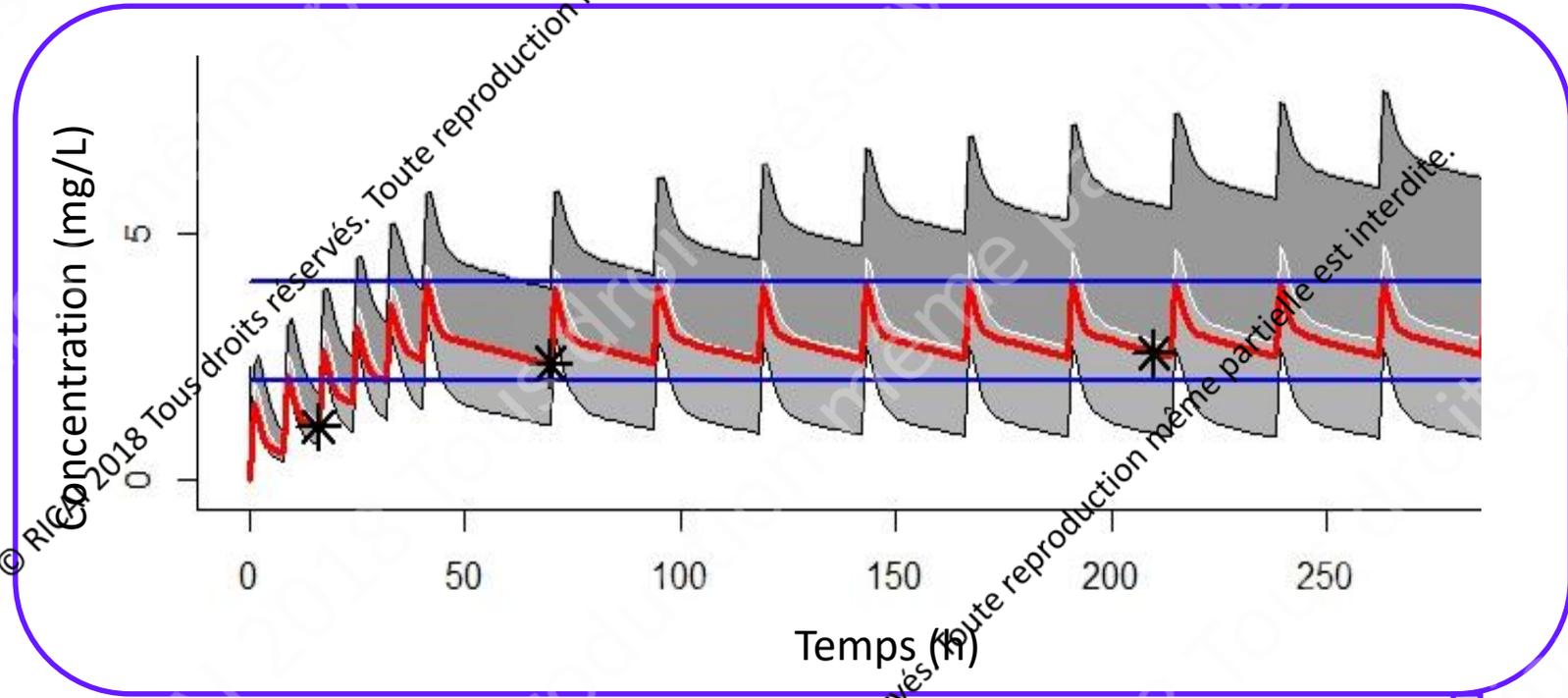


Adaptation individualisée de la dose - Isavuconazole

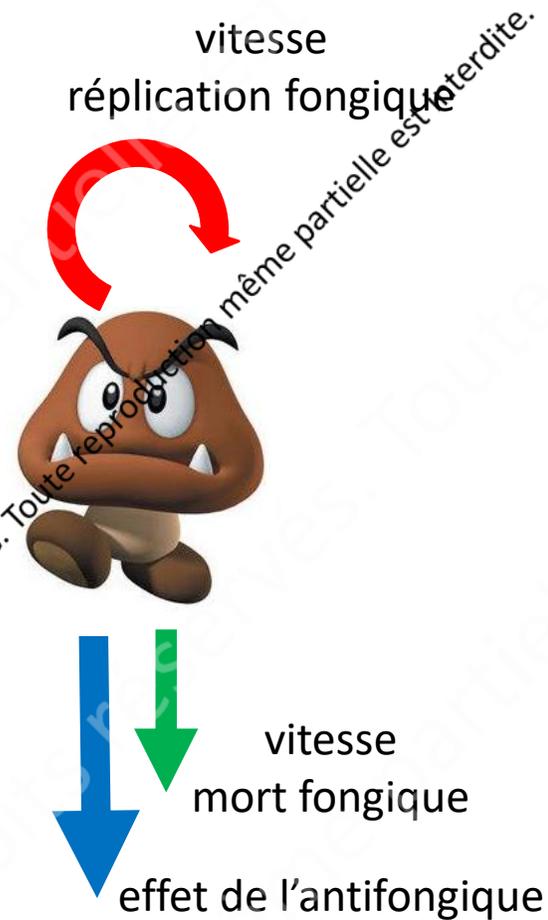


	Concentrations mesurées patient		Zone des profils attendus d'après le modèle de Desai (AAC 2016)
	Profil simulé patient		
	Médiane		

Adaptation individualisée de la dose - Isavuconazole



Influence du profil cinétique de l'Isavuconazole sur son effet pharmacodynamique



Pharmacodynamics of isavuconazole in experimental invasive pulmonary aspergillosis: implications for clinical breakpoints

Laura L. Kovanda^{1,2}, Ruta Petraitiene³, Vidmantas Petraitis³, Thomas J. Walsh^{3,4}, Amit Desai², Peter Bonate² and William W. Hope^{1*}

Aspergillose pulmonaire

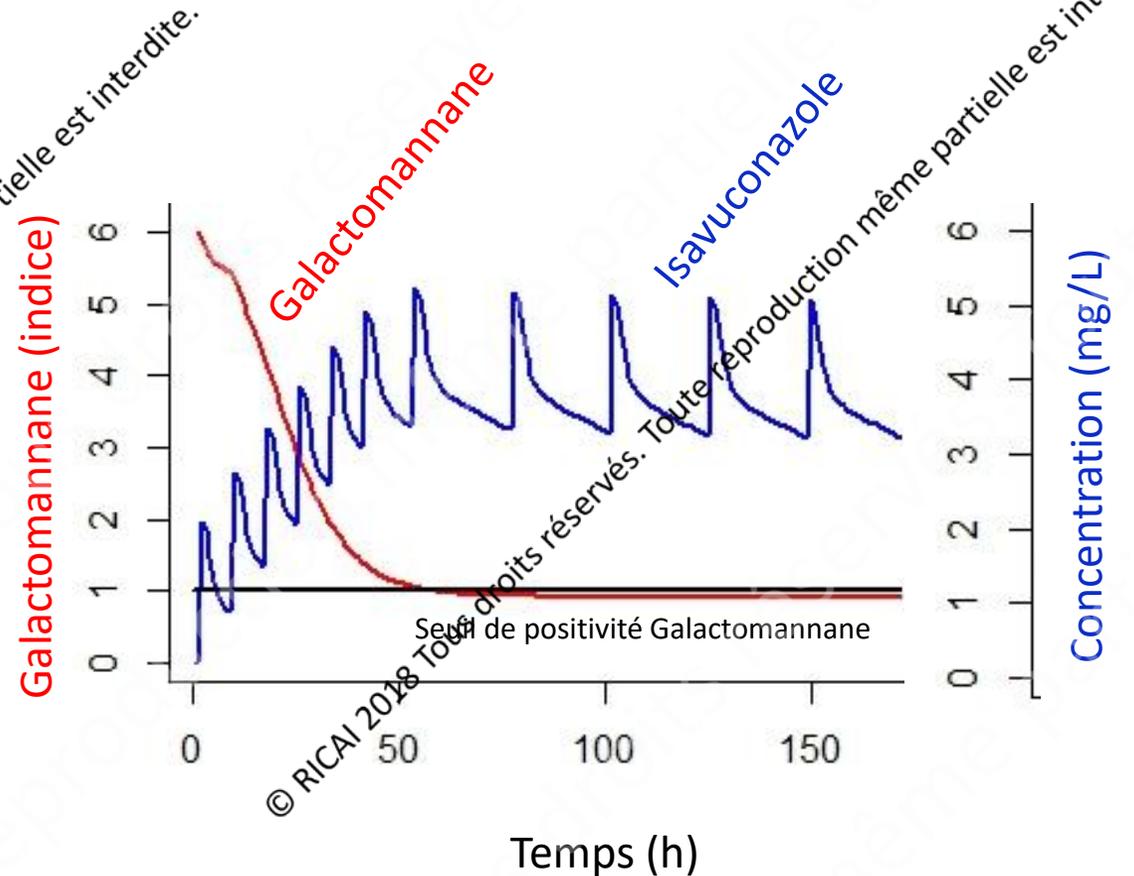


Profil cinétique de l'Isavuconazole

$$\begin{aligned}dX(1)/dt &= -K_a \cdot X(1) \\dX(2)/dt &= K_a \cdot X(1) - \left(\left(\frac{CL}{V} \right) \cdot X(2) \right) - K_{cp} \cdot X(2) + K_{pc} \cdot X(3) \\dX(3)/dt &= K_{cp} \cdot X(2) - K_{pc} \cdot X(3)\end{aligned}$$

Profil cinétique du galactomanne

$$\begin{aligned}dX(4)/dt &= K_{pmax} \cdot \left(1 - \left(\frac{(X(2)/V)^{Hp}}{C50_p^{Hp} + (X(2)/V)^{Hp}} \right) \right) \cdot X(4) \\&\quad \cdot \left(1 - \left(\frac{X(4)}{popmax} \right) \right) - K_{sm} \cdot X(4) \cdot \left(\frac{\left(\frac{X(2)}{V} \right)^{Hs}}{C50_s^{Hs} + \left(\frac{X(2)}{V} \right)^{Hs}} \right)\end{aligned}$$



Conclusion et perspectives

- ❑ Trois familles : polyènes / triazolés / échinocandines
- ❑ Mécanisme d'action différents et complémentaires
- ❑ C_{max} / CMI pour Amphotéricine B et ASC / CMI pour triazolés et candines
- ❑ Suivi thérapeutique en pratique hospitalière: triazolés
- ❑ Outils de modélisation pour une médecine personnalisée

❑ Nouveaux antifongiques

Caletelli, EOTP, 2016

❑ Association antifongiques => effet synergique

Fouquier, PRP, 2015

❑ Prise en compte du système immunitaire (Principe actif / covariable explicative)

Posch, EOB, 2017