

Traitements des IFI et suivi thérapeutique pharmacologique

D. ALLORGE (Lille)

S.ALFANDARI(Tourcoing)

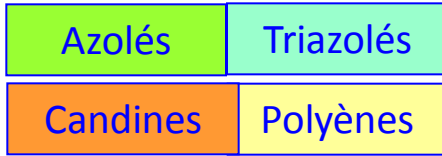
Conflits d'intérêt potentiels

- D. Allorge: non
- S. Alfandari
 - Intervenant : MSD, Novartis, Gilead
 - Congrès : Pfizer, Gilead, MSD, Sanofi Aventis

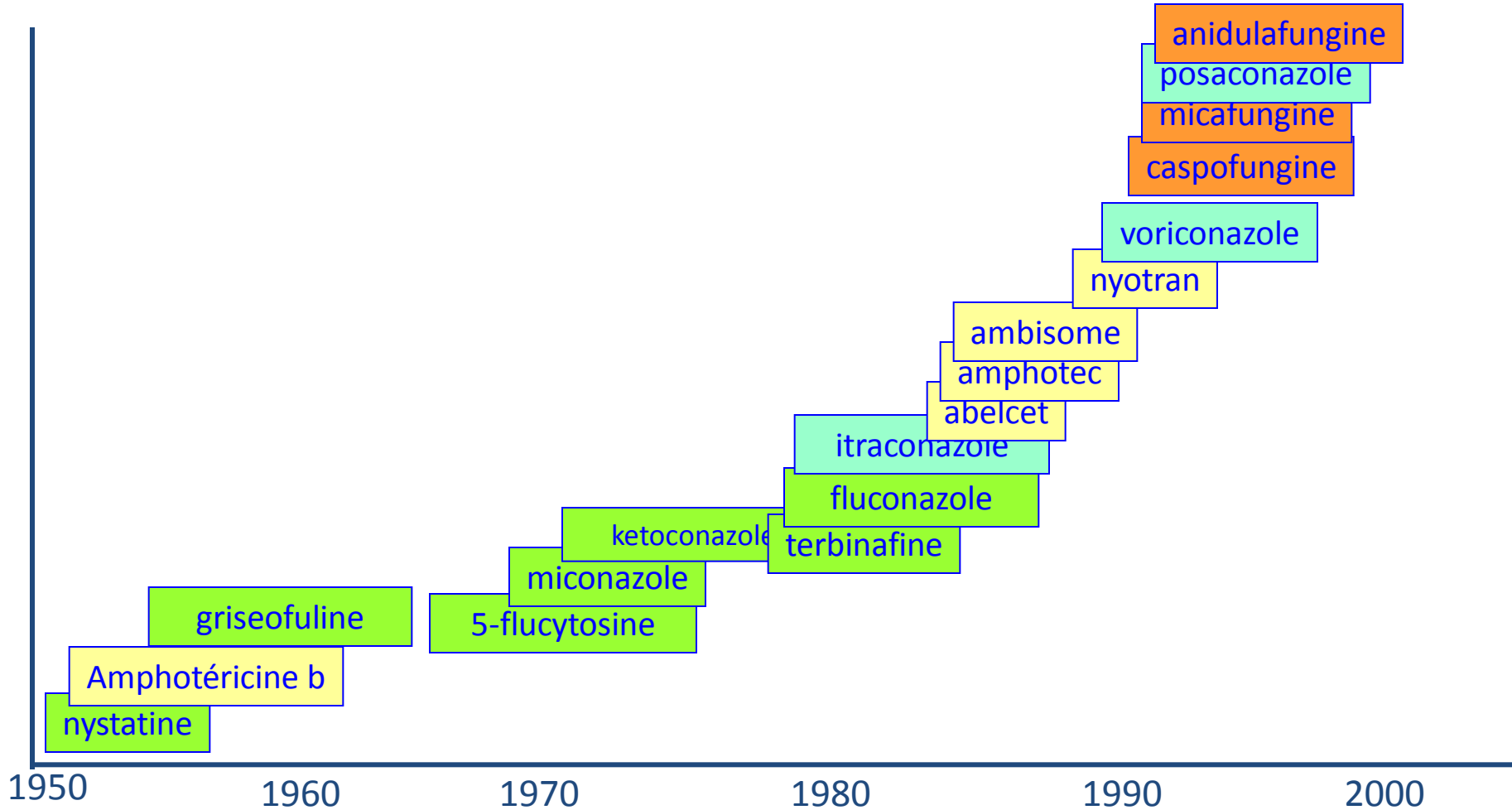
Infections fongiques invasives autochtones

- Aspergillose invasive
 - Cures d'induction LAM/SMD
 - Allogreffes de moelle
 - Greffes d'organes (poumon, cœur)
- Candidoses invasives
 - Candidoses hépato-spléniques post aplasie
 - Candidémies et greffes d'organes (foie)
 - Réanimation (chirurgicale +)
- Autres mycoses invasives
 - Hémopathies : *Fusarium*/*Scedosporium*/zygomycoses
 - DID: Zygomycoses
 - VIH: Cryptococcose/*Penicillium*

Les Antifongiques systémiques



Isavuconazole ?



Les molécules employées en pratique

- Jusqu'à la fin des années 80
 - Amphotérine B seule
- Années 90
 - Fluconazole
 - Itraconazole
 - Amphotéricine B lipidique
- Années 2000
 - Triazolés
 - Candines

Diagnostic des IFI

Populations à risque : immunodéprimés

- Critères d'hôtes EORTC/MSG 2008
 - Neutropénie $< 500/\text{mm}^3$ pendant + de 10j
 - Allogreffes de CSH
 - Corticoïdes $> 0.3 \text{ mg/kg/j}$ pendant + de 3 sem
 - Autres immunosuppresseurs cellulaires T dans les 90 j avant (ciclo, anti TNF, Ac monoclonal Campath)
 - Déficit immunitaire constitutionnel

Diagnostic des IFI

Critère clinique

- Infection pulmonaire = 1 des 3 signes suivants au scanner:
 - Lésion dense, bien limitée, avec ou sans halo
 - Croissant gazeux
 - Cavité
- Trachéobronchite = 1 des signes suivants vu en fibro bronchique
 - Ulcération, nodule, pseudomembrane, plaque, ou escare
- Sinusite: = Imagerie de sinusite plus 1 des 3 signes suivants
 - Douleur aigue localisée
 - Ulcère nasal avec zone de nécrose
 - Extension osseuse, y compris orbitaire
- Infection du SNC = 1 des 2 signes suivants
 - Lésions focales à l'imagerie
 - Prise de contraste méningé en scan ou IRM
- Candidose disséminée (dont hépato-splénique)
 - 1 de ces 2 signes survenant dans les suites d'une candidémie dans les 15j
 - Microabcès hépato +/- spléniques,
 - Exsudats rétiniens

Diagnostic des IFI

Critère mycologique

- Prouvé
 - Histologie
 - Culture site stérile (hors LBA, sinus, urines)
- Probable
 - Examen direct ou culture
 - Moisissures dans: crachats, LBA, brosse, aspiration sinusienne
 - Tests indirects (détection d'antigènes)
 - Aspergillus
 - Ag galactomannane dans serum, plasma, LBA, LCR
 - Autres mycoses invasives (hors zygomycoses et cryptocoque) :
 - Béta D glucane sérique
- Pas de place en routine pour
 - Ac/Ag candida [par contre inclus dans recos ESCMID2011]
 - PCR

Critères diagnostiques des IFI chez l'ID

- 1 critère d'hôte
 - +
 - 1 critère « clinique »
 - +
 - 1 critère mycologique
 - + (prouvé/probable) ou – (possible)

Multiples recommandations therapeutiques

- 2000
 - IDSA : aspergilloses et candidoses
- 2004
 - Consensus Français: aspergilloses et candidoses
 - IDSA : candidoses
- 2005
 - 1^{er} ECIL : mycoses invasives en hematologie
- 2007
 - 2^{eme} ECIL : mycoses invasives en hematologie
- 2008
 - IDSA : aspergillose
- 2009
 - IDSA : candidoses
 - 3^{eme} ECIL : mycoses invasives en hematologie
- 2011
 - ESCMID : candidoses

Les implications pour la thérapeutique

- Ni signes cliniques ni signes mycologiques
 - Prophylaxie ou rien
- Signes cliniques sans signes mycologiques
 - Signes aspécifiques
 - traitement probabiliste
 - Signes évocateurs (dont radiologiques): IFI possible
 - Traitement préemptif
- Signes cliniques avec signes mycologiques
 - IFI prouvée ou probable
 - Traitement curatif

Quels traitements pour quelles infections ?

- Traitement empirique (probabiliste) de l'immunodéprimé
 - Amphotéricine B liposomale
 - Caspofungine
 - Voriconazole
- Traitement préemptif ou curatif d'aspergillose invasive
 - Première ligne
 - Voriconazole
 - Amphotéricine B liposomale
 - Sauvetage
 - Candines
 - Posaconazole
 - Associations

Quels traitements pour quelles infections ?

- Autres aspergilloses pulmonaires
 - Aspergillome
 - ABPA
 - Itraconazole
 - Voriconazole, posaconazole
- Zygomycoses
 - Amphotéricine B liposomale
 - Posaconazole
- Candidoses invasives
 - Fluconazole
 - Candines
 - Voriconazole
 - Amphotéricine B

Posologies «AMM adulte» des azolés en curatif

- Fluconazole : PO/IV
 - Candidoses invasives: 800mg /24h à J1 puis 400 mg/24h
 - (recos consensus 2004: 12 mg/kg/24h puis 6 mg/kg/24h selon sensibilité)
 - Candidoses oesophagiennes: 100 mg/24h
 - Cryptococcose: 400 mg/24h
- Itraconazole : PO
 - 200 à 400 mg/24h
- Voriconazole : PO/IV
 - IV: 6 mg/kg/12h à J1 puis 4 mg/kg/24h
 - PO: 400mg/12h à J1 puis 200mg/12h (300 mg/12h si réponse insuffisante)
 - Demi dose si < 40kg
- Posaconazole : PO
 - IFI réfractaires/intolérance : 400 mg/12h ou 200mg/6h
 - Candidoses oropharyngées : 200mg/24h à j1 puis 100 mg/24h

Justification du suivi
thérapeutique
pharmacologique des AF
azolés

D. ALLORGE (Lille)

S.ALFANDARI(Tourcoing)

Rappels sur principe/intérêts du STP

- Existence d'une analyse spécifique, sensible, avec délais restreints
- Peu ou pas de corrélation entre dose adm. et efficacité/toxicité
- Efficacité/toxicité difficiles à mesurer ou différées
- Corrélation entre [médi] et efficacité/toxicité
- Médicaments à index thérapeutique étroit (ttt longue durée ++)
- Variabilité PK/PD intra-individuelle (Im, alimentation...)
- Variabilité PK/PD inter-individuelle (f. génétiques, patho. associées...)

→ **OPTIMISER** par adaptation posologie et conditions d'administration

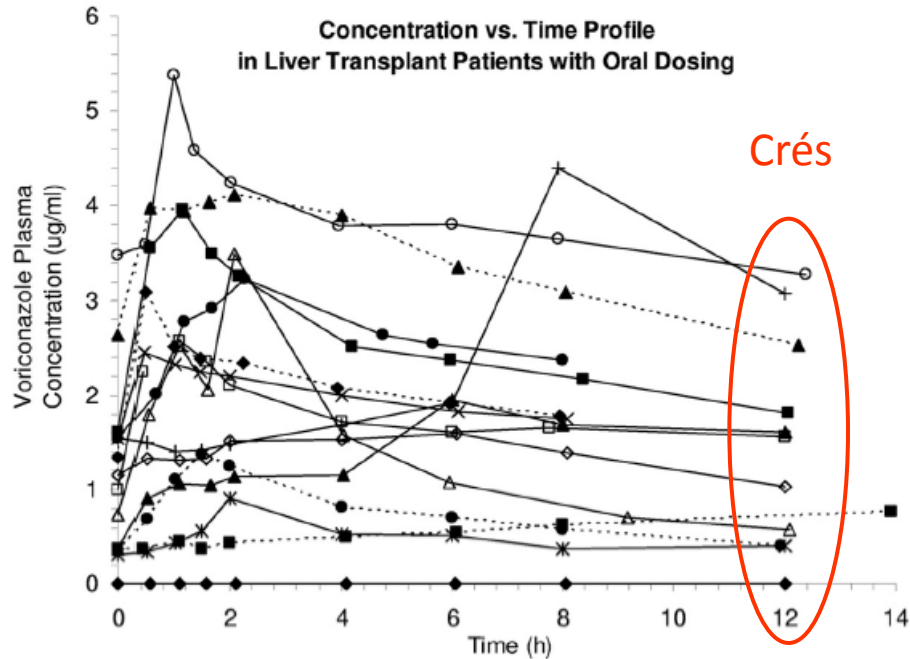
- Améliorer efficacité et/ou réduire toxicité

AF azolés → répondent totalement ou partiellement à ces critères!

Large variabilité interindividuelle [AFA] / dose

• Voriconazole

16 patients sous prophylaxie à 200 mg bid p.o.

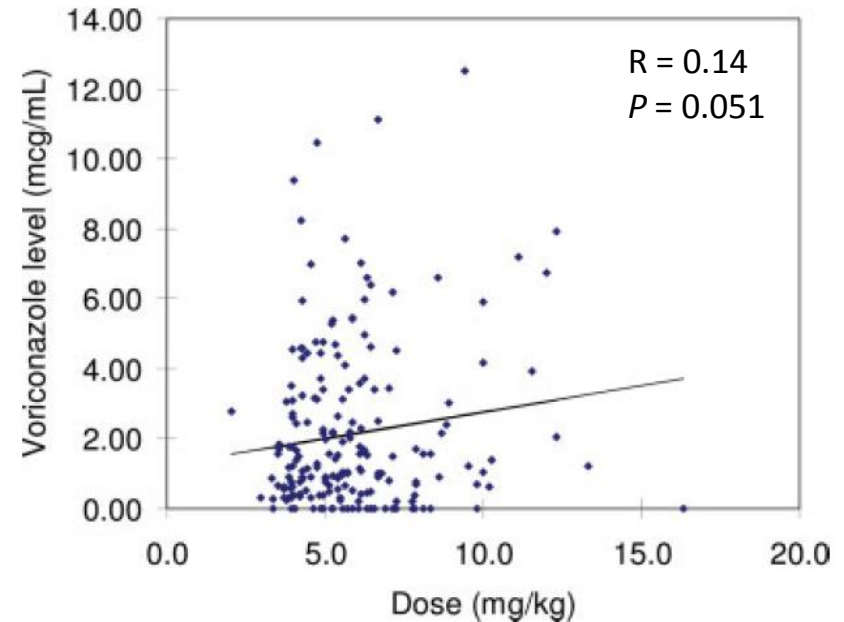


Johnson H, *Antimicrob Agents Chemother* 2010

Large variabilité

- Crésiduelle (« trough »)
- Cinétique (AUC)

87 patients héмато (prophylaxie ou curatif)



Trifilio S, *Cancer* 2007

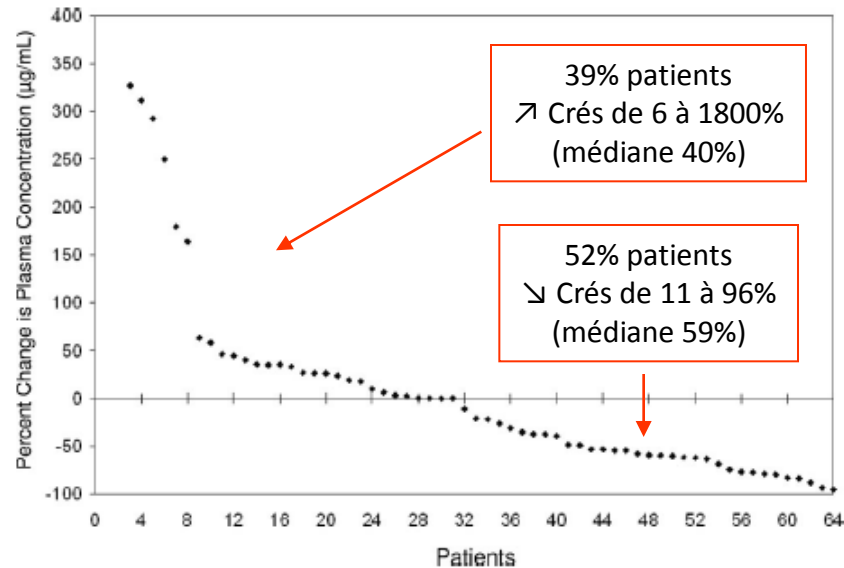
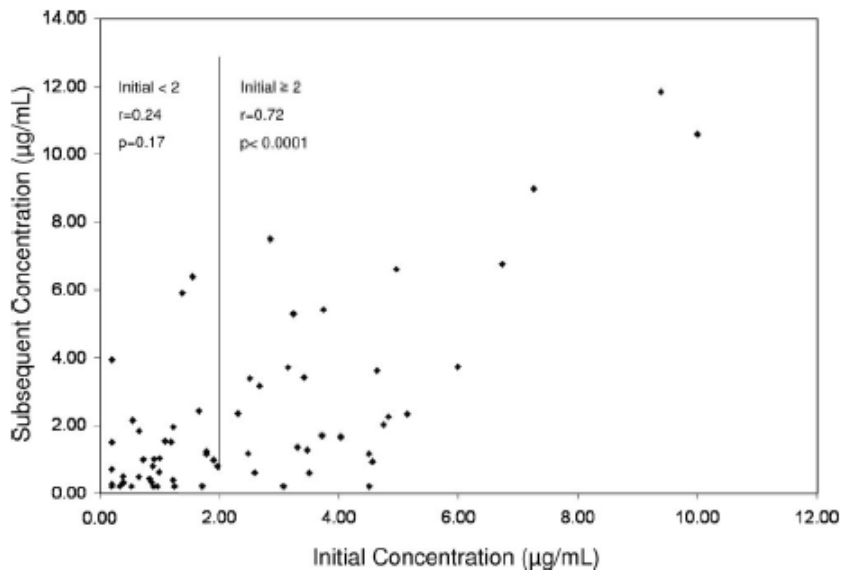
Absence corrélation dose/[vori]

Variabilité intra-individuelle [AFA] / dose

- Voriconazole

64 patients héмато sous prophylaxie à 200 mg bid p.o. (81%) ou ≥ 300 mg bid (19%)

Trifilio S, *Antimicrob Agents Chemother* 2009



**Large variation intra-patient
entre 2 Crés mesurées au steady-state
(sans modif dose et sans relation avec dose/kg et
intervalle entre 2 mesures)**

**\rightarrow nécessité de répéter STP !
+++ si Crés initiale < 2 mg/L**

Particularités PK des AF azolés

	Fluconazole Trifucan®	Itraconazole Sporanox®	Voriconazole Vfend®	Posaconazole Noxafil®
Voie adm.	po; IV	po (gél; sol buv); IV	po; IV	po (IV en dév.)
Hydrosolubilité (pH physio)	+++	±	±	±
Biodisponibilité orale	+++	+	+++	~ Absorption saturable
Effet de 1 ^{er} passage	0	+++	+	0
Métabolisme	10-25%	95% (P450; OH-itraco actif)	95% (P450)	14% (UGT)
PK	Linéaire	Non linéaire	Non linéaire	Linéaire < 800 mg

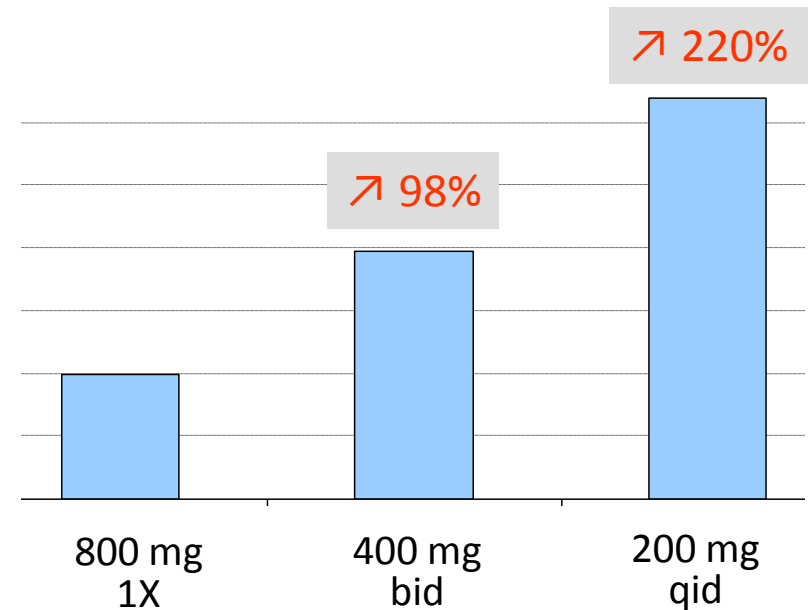
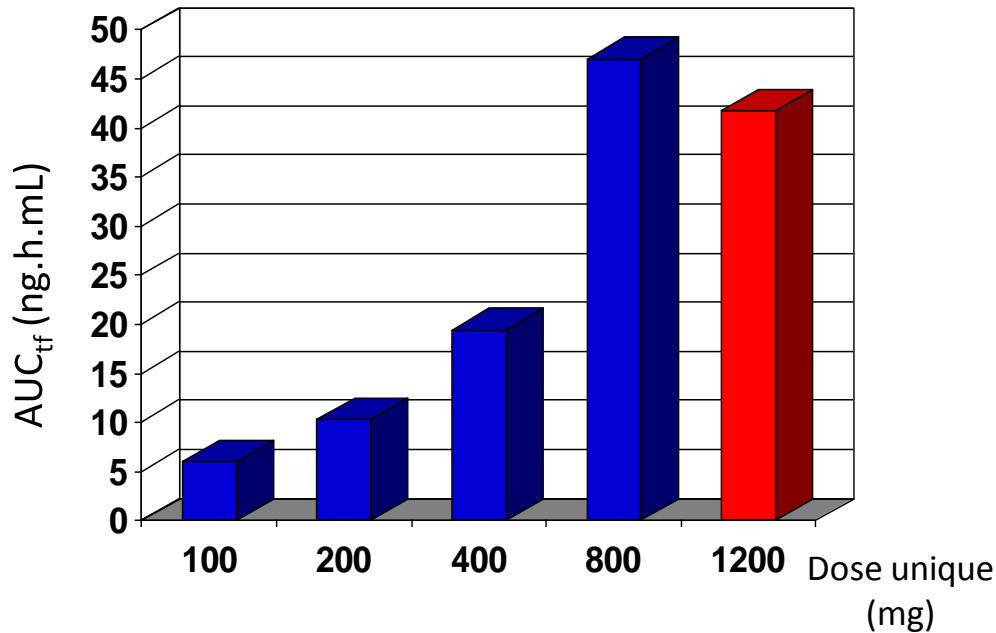
Variabilité PK : facteurs modifiant biodisponibilité

- Dose administrée et rythme d'administration
 - Cinétique non linéaire par saturation de l'absorption

Posaconazole (volontaires sains)

Courtney R, *Antimicrob Agents Chemother* 2003

Ezzet F, *Clin Pharmacokinet* 2005

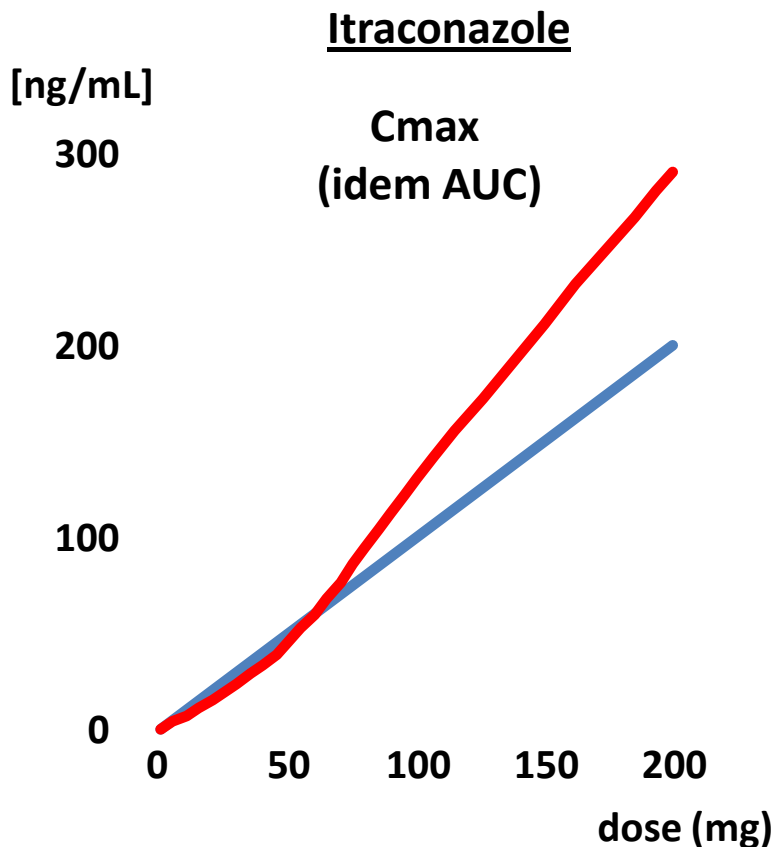


• C_{max} et AUC ↘ ou = au-delà de 800 mg

• Biodisp. ↗ par fractionnement

Variabilité PK : facteurs modifiant biodisponibilité

- Dose administrée et rythme d'administration
 - Cinétique non linéaire par saturation du métabolisme



- po 200 mg bid à 300 mg bid \Rightarrow **AUC X 2,5**
- IV 3 mg/kg bid à 4 mg/kg bid \Rightarrow **AUC X 2,3**

Variabilité PK : facteurs modifiant biodisponibilité

- Forme galénique
 - Forme « sèche » vs solution buvable

Itraconazole

(patients VIH; 200 mg bid)

Cartledge J, *J Clin Pathol* 1997

Cmax	<i>Capsule recipients</i>	<i>Solution recipients</i>	<i>Significance*</i>
Itraconazole			
Day 1	180 ng/ml (21–549)	287 ng/ml (47–1419)	p<0.05
Day 7	741 ng/ml (297–1609)	1326 ng/ml (513–2278)	p<0.05
Hydroxy-itraconazole			
Day 1	140 ng/ml (51–308)	195 ng/ml (71–740)	p>0.05
Day 7	1177 ng/ml (354–2276)	1465 ng/ml (661–3574)	p>0.05

- Absorption forme « gélule » pH dépendant
- Biodisponibilité ↗ avec forme « solution »

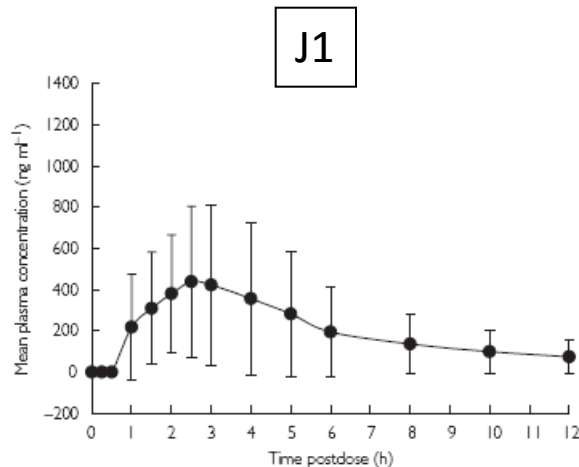
Variabilité PK : facteurs modifiant absorption

- Alimentation

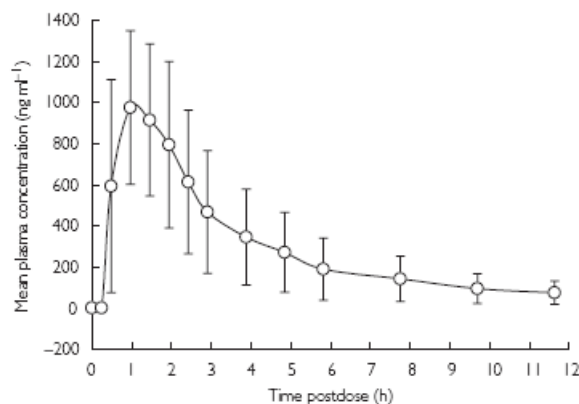
Voriconazole

(12 volontaires sains,
200 mg bid, 7j)

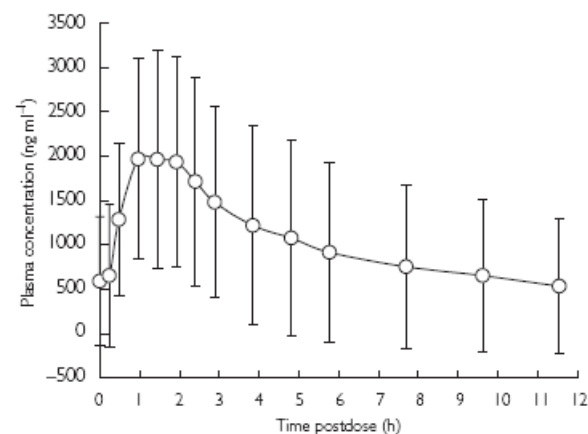
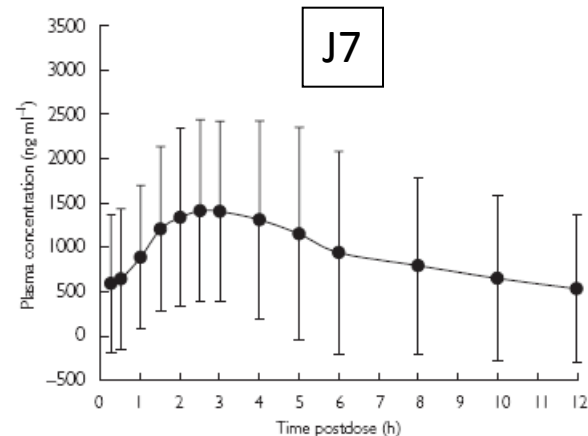
+ repas



à jeûn



Purkins L, *Br J Clin Pharmacol* 2003



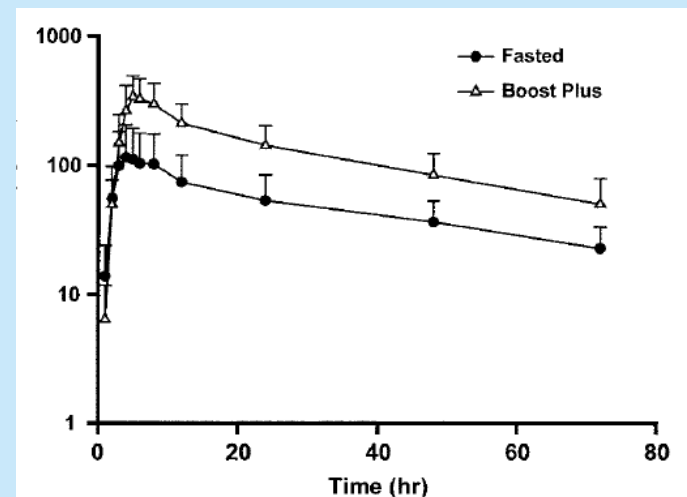
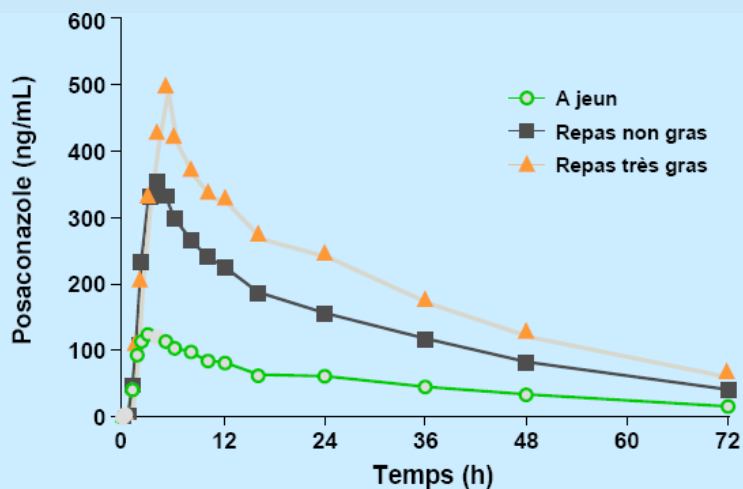
Biodisponibilité ↘ et absorption retardée par prise alimentaire

⇒ adm. *per os* au - 1h avant ou après repas

Variabilité PK : facteurs modifiant absorption

- Alimentation

Posaconazole



Sansone-Parsons A, *Antimicrob Agents Chemother* 2006

- Biodisponibilité \nearrow par repas ($\sim X 3$) ou cplt nutritionnel et par repas gras ($\sim X 4$)
- idem avec itraconazole (lipophile)

Variabilité PK : facteurs modifiant absorption

- pH gastrique (azolés lipophiliques: itraco, posaco)
 - Bases faibles, peu hydrosolubles, ionisées à pH bas
 - Dissolution et absorption diminuée si
 - pH gastrique hypochlorhydrique
 - co-administration de médi qui \nearrow pH (IPP, anti-H₂...)

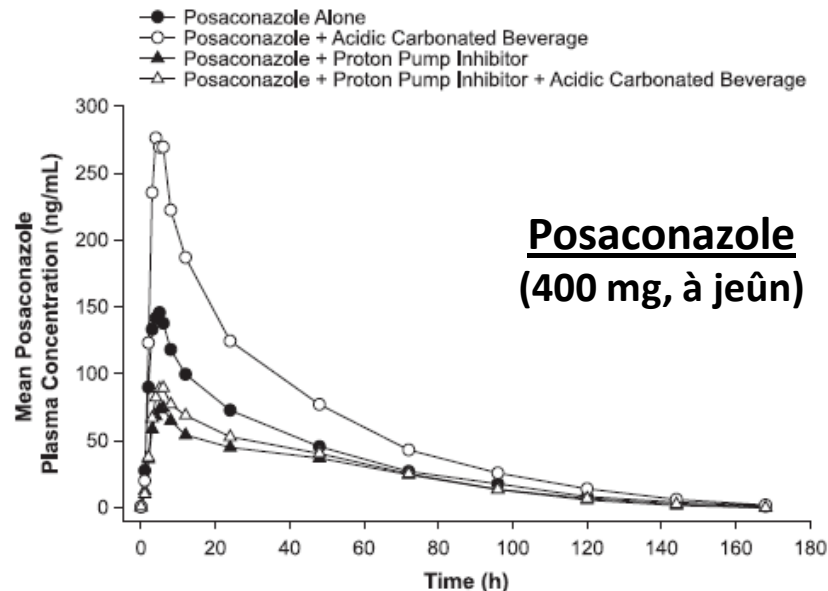
Itraconazole

Biodisponibilité forme « gélule »

- absorption pH dépendante
- \nearrow repas + boisson type «cola »

Biodisponibilité forme « solution »

- pas d'impact pH
- \nearrow à jeûn



Variabilité PK : facteurs modifiant absorption

- Altérations muqueuse gastrique/digestive → malabsorption

- **Mucite**
 - **Diarrhée**
 - **GVHD...**
- } (cf exposés suivants)

Variabilité PK : facteurs modifiant métabolisme

- Polymorphismes génétiques

- **Voriconazole**

- Métabolisme hépatique par CYP2C19 +++ (+ 2C9 et 3A4)
 - CYP2C19 polymorphe (~ 20 variants alléliques)

- *CYP2C19*2* (splice defect)
- *CYP2C19*3* (codon stop)

Métab. limités

- 20% chez asiatiques
- 3-5% chez caucasiens

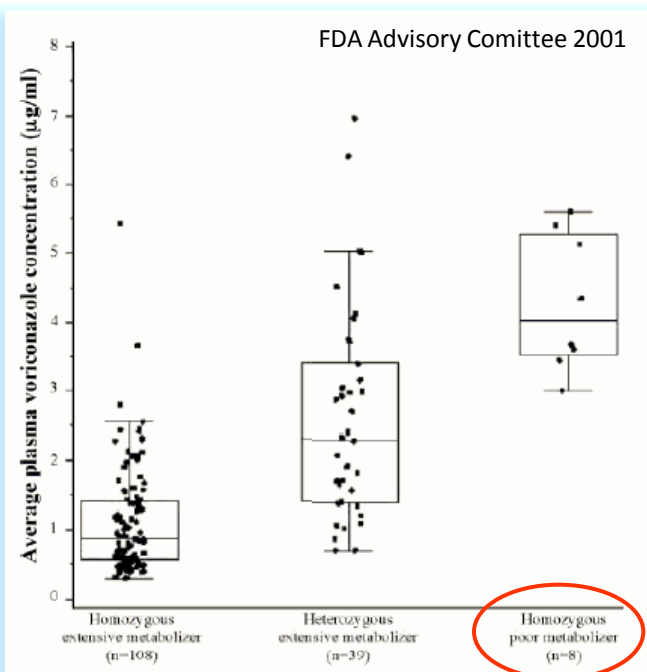
- *CYP2C19*17* (promoter SNPs)

Métab. ultra-rapides

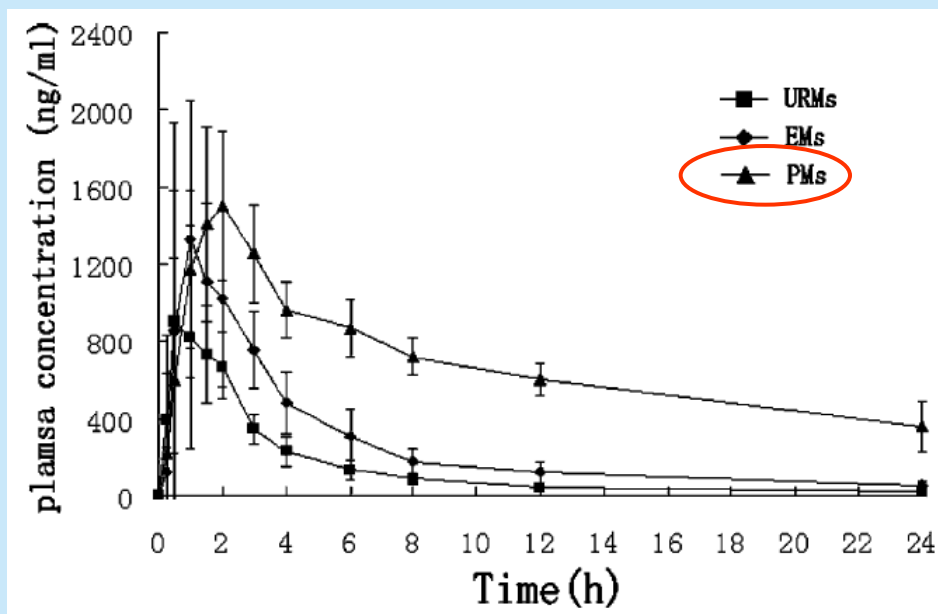
- 20% chez caucasiens
- 1-4% chez asiatiques

Variabilité PK : facteurs modifiant métabolisme

- Polymorphismes génétiques
 - Corrélation génotype CYP2C19 et [vori] établie



Wang G. *Eur J Clin Pharmacol* 2009



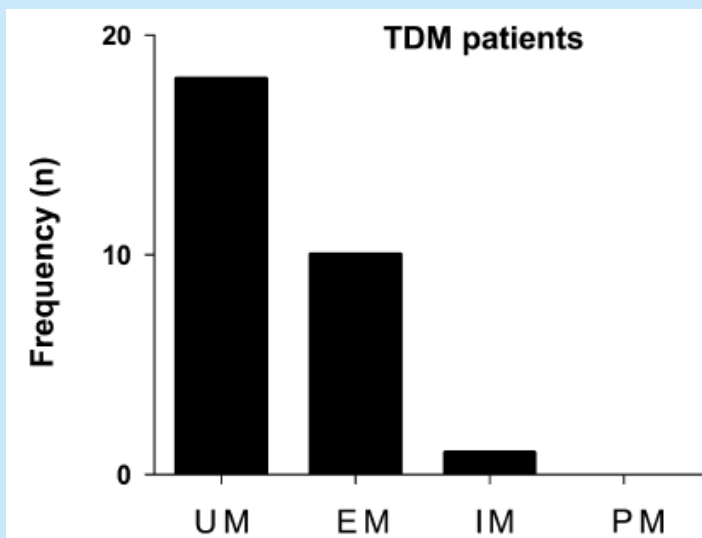
AUC et Cmax X 3 chez ML/ME ⇒ risque **surdosage**

- 1 cas hépatotox. chez un ML avec 300 mg bid X 10j (Ikeda Y, *CPT* 2004)
- 1 cas hépatotox. + tr. visuels chez une MI avec 200 mg bid X 7j (Suan D, *Intern Med J* 2011)

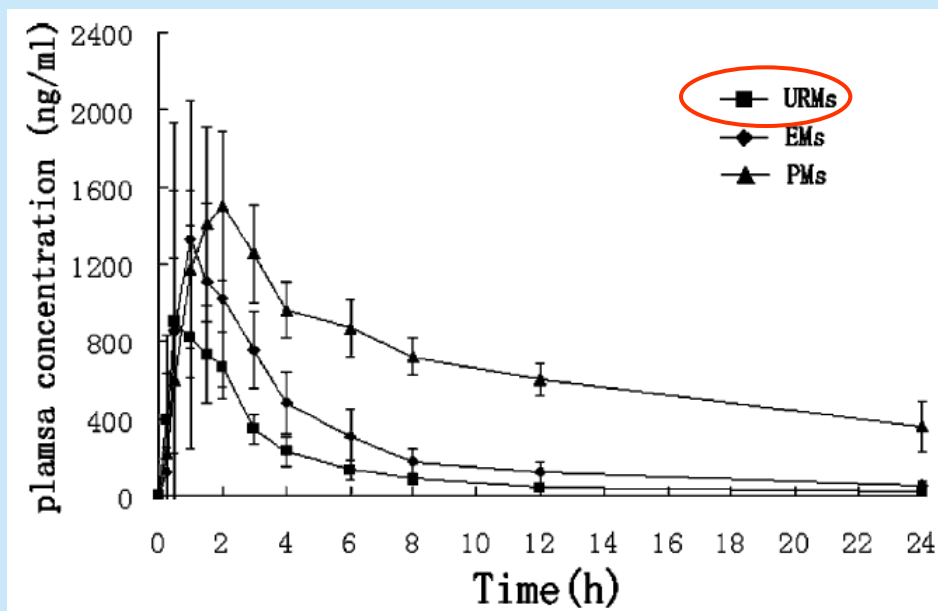
Variabilité PK : facteurs modifiant métabolisme

- Polymorphismes génétiques
 - Corrélation génotype CYP2C19 et [vori] établie

Hassan A, *Ther Drug Monit* 2011



Wang G. *Eur J Clin Pharmacol* 2009



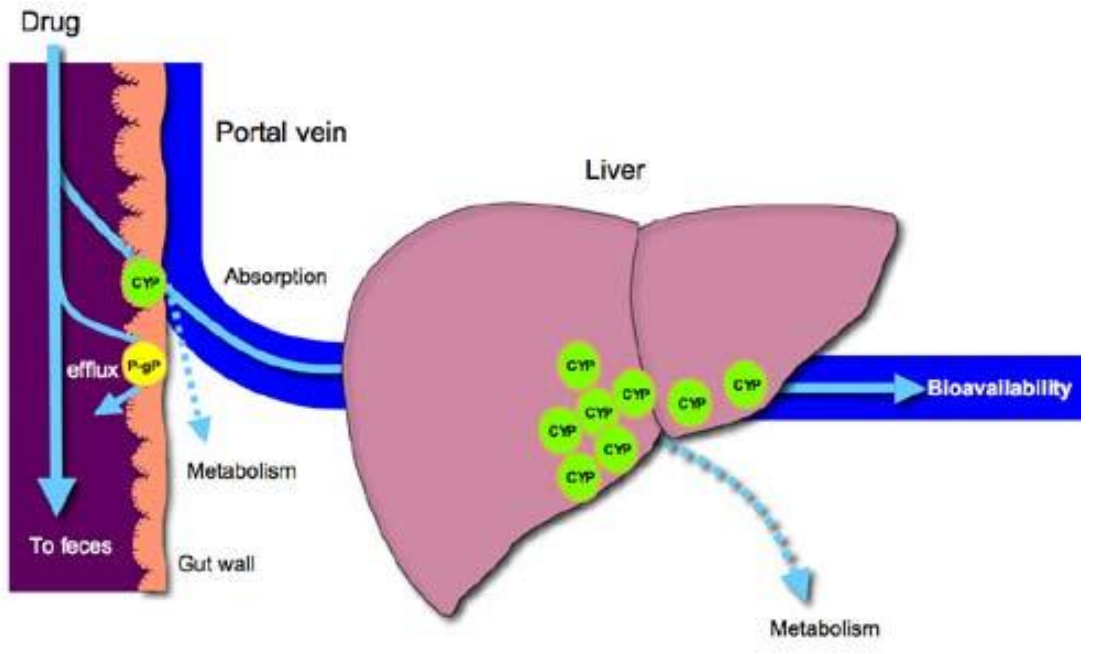
[vori] < 0,2 mg/L {
• 56% de MUR
• 80% de MUR (- f. confondants)

AUC et Cmax \searrow 40-50% chez MUR/ME \Rightarrow risque **sous-dosage**

- [vori] très basses : suspecter un MUR 2C19 si compliance démontrée

Variabilité PK : interactions médicamenteuses

- Nombreuses et complexes (\neq mécanismes)
 - AF azolés sont +/-
 - Substrats / inhibiteurs de transporteurs (P-gp)
 - Substrats / inhibiteurs d'enzymes (CYP450 +++)



- Interactions PK au niveau :
- absorption intestinale
 - métabolisme (intest., hépat.)
 - élimination rénale, biliaire

Variabilité PK : interactions médicamenteuses

- AF azolés = substrats et/ou inhibiteurs de :

Nivoix Y, *Curr Drug Metab* 2009; Worth L, *Intern Med J* 2008

	Antifungal Drugs and CYP450 Activity or Phase 2 Enzymes								Transporter Protein Activity		
	CYP2C9		CYP2C19		CYP3A4		UGT		P-gp		BCRP
	Inhibitor	Substrate	Inhibitor	Substrate	Inhibitor	Substrate	Inhibitor	Substrate	Inhibitor	Substrate	Inhibitor
Fluconazole	Yes ++	No	Yes +	No	Yes ++	No	Yes	No	No	Yes	No
Itraconazole	Yes +	No	Yes	No	Yes +++	Yes +++	No	No	Yes	Yes	Yes
Voriconazole	Yes ++	Yes +	Yes ++	Yes +++	Yes +	Yes +	No	No	Unlikely	Unlikely	No
Posaconazole	No	No	No	No	Yes ++	No	No	Yes	Yes	Yes	No data

BCRP = breast cancer resistance protein ; CYP = cytochrome P; P-gp = P-glycoprotein ; UGT = uridine diphosphate glucuronosyltransferase.

+, weak; ++, moderate; +++ potent

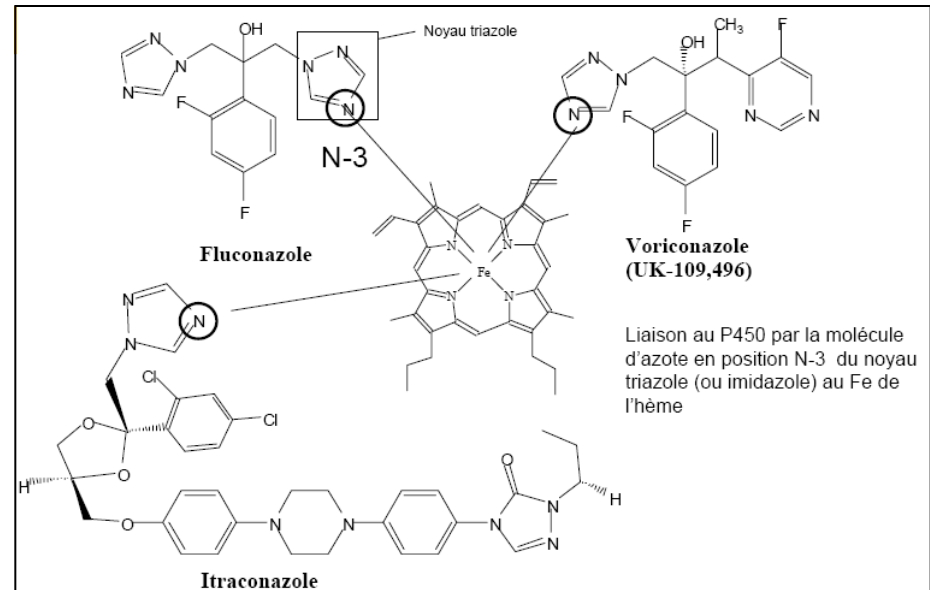
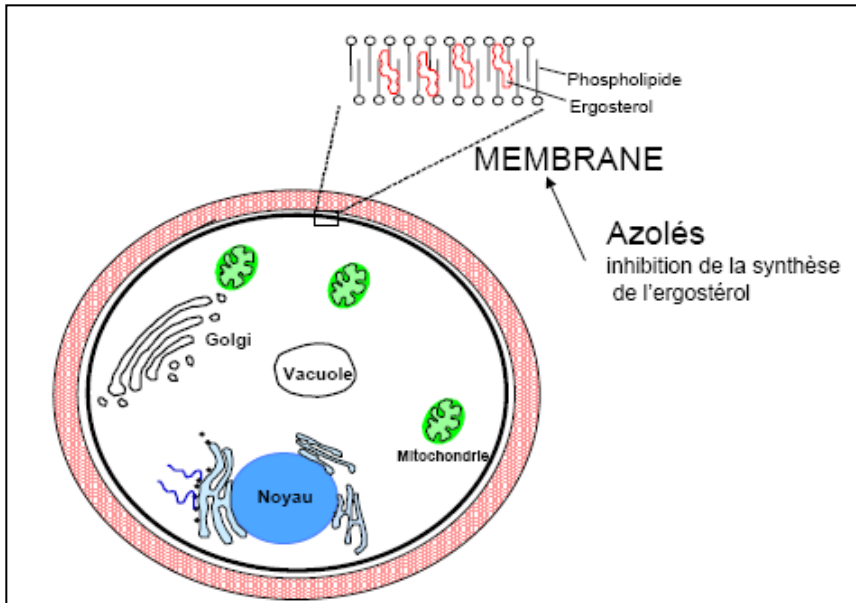
AF azolés tous inhibiteurs de P450 humains (3A4 ++)



en lien avec mécanisme d'action antifongique

Variabilité PK : interactions médicamenteuses

- Im liées au mode d'action des AF azolés
 - Cible = membrane fongique
 - Mécanisme d'action = inhibition de la synthèse de l'ergostérol par inhibition d'un P450 fongique = 14 α -déméthylase (ERG11p)



Variabilité PK : interactions médicamenteuses

AF AZOLES

en fonction de la molécule,
des doses, de la voie d'adm...

INHIBITEURS P450 (\pm P-gp)

Modifient la PK des médi-substrats !

↗ [autres médi]

SUBSTRATS P450 (\pm P-gp)

Médi co-adm peuvent modifier leur PK !

↘ [azolé] par médi inducteurs

↗ [azolé] par inhibition
compétitive ou non-compétitive

Variabilité PK : interactions médicamenteuses

- Modification PK des AF azolés

- ↘ biodisponibilité par inducteurs enzymatiques ± puissants :

- Anti-infectieux

- Rifampicine
- Rifabutine

- Anti-convulsivants

- Phénytoïne
- Carbamazépine
- Phénobarbital

- Anti-rétroviraux

- Efavirenz
- Nevirapine
- Ritonavir hautes doses

- Contre-indications absolues ou relatives suivant AFA
- Risque d'inefficacité antifongique
- STP ++ si co-administration
- adaptation AF et médi co-adm

Ex: Reco pour Vorico + EFZ

- ↗ VRZ à 400 mg/12h
- ↘ EFZ à 300 mg/24h

Variabilité PK : interactions médicamenteuses

- Modification PK des médicaments co-administrés aux azolés
 - ↗ biodisponibilité médi co-adm. par inhibition enzymatique
 - Immunosuppresseurs (CsA, tacrolimus, sirolimus) +++
 - Statines (lova-, simva-, atorvastatine) → risque ↗ rhabdomyolyse
 - AVK (warfarine/2C9) → risque ↗ hémorragie
 - Médi à risque élevé de Long QT / torsades de pointe: cisapride, terfenadine, quinidine, méthadone...
 -
 - Nombreuses revues sur interactions avec azolés
 - Données *in vitro* / *in vivo*; sains / patients ↔ svt contradictoires!!
 - Revue de Brüggemann et al, *Clin Infect Dis*, 2009 : 8 pages !!
 - Complexité +++ chez patients polymédicamentés
- Intérêt +++ du STP (AFA & autres médi.)

Variabilité PK : populations « spécifiques »

- Pédiatriques vs adultes
 - ≠ PK : posologie adulte non adaptée
 - Clairance globale + élevée
 - PK linéaire pour des doses + faibles / adultes

Posologie recommandées pour la population pédiatrique [Kriengkauykiat J, *CJHP* 2009]

Antifungal	Adjustment Compared to General Population	Loading Dose ^b	Maintenance Dose ^b	Comments
<i>Azoles</i>				
Fluconazole 9mo–15yr	Increase	–	6-12 mg/kg daily	Similar to 200-400 mg adult dose
Itraconazole 6mo–17yr	Increase	–	1.5 – 5 mg/kg twice daily	Dose based on levels
Voriconazole <15yr and <50kg	Increase	–	6 mg/kg every 12 hours	Dose based on levels; if >50 kg, may use adult dose
Posaconazole	No recommendation; ages <8yr may need adjustment	Use adult dose	Use adult dose	More data is needed; may require weight-based dosing

a Adult dosing may be adequate in adolescents and children who weigh at least 50 kg.

b Do not exceed doses used in adults.

Variabilité PK : populations « spécifiques »

- Pédiatriques vs adultes
 - Voriconazole (2-12 ans)

Karlsson M, *Antimicrob Agents Chemother* 2009

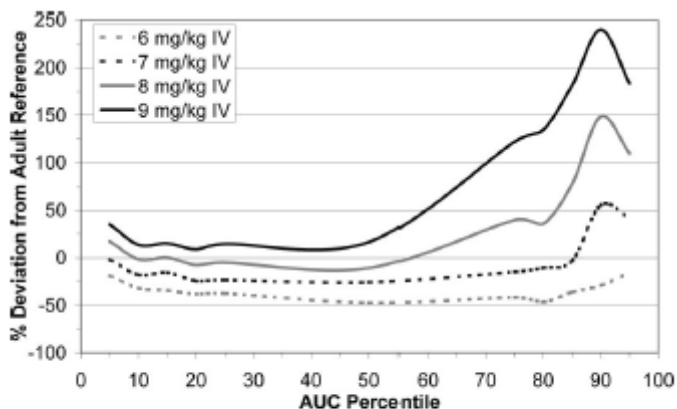


FIG. 4. Percent deviations from the reference adult population AUC distribution (following 4 mg/kg BID i.v.) for a range of mg/kg i.v. pediatric doses.

- IV : 7mg/kg bid = 4 mg/kg bid adultes / AUC
- dose de charge non nécessaire

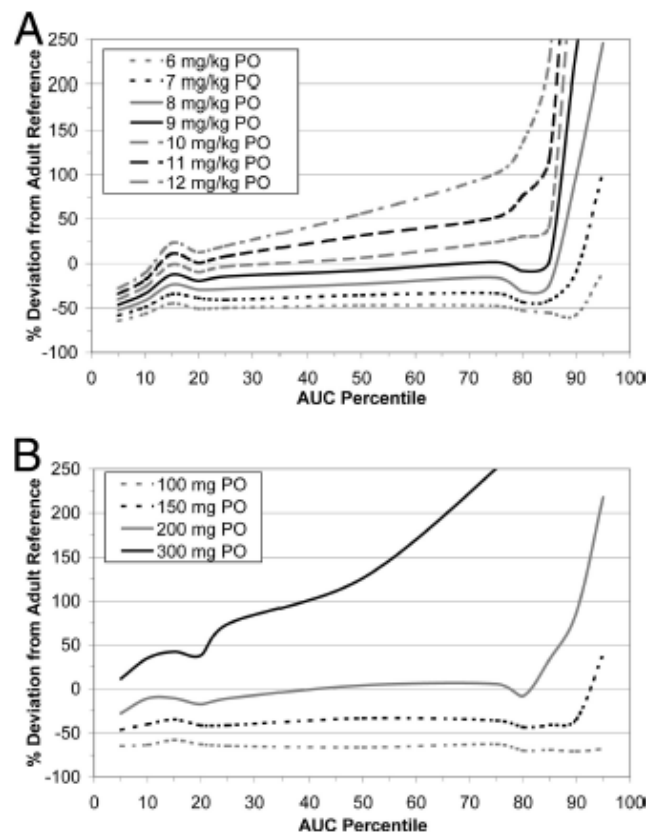


FIG. 5. Percent deviations from the reference adult population AUC distribution (following 200 mg BID p.o.) for a range of mg/kg (A) and fixed (B) p.o. pediatric doses.

- p.o : mg/kg non adaptée
- p.o : 200 mg bid = 200 mg bid adultes / AUC
- dose de charge non nécessaire

Variabilité PK : populations « spécifiques »

- Pédiatriques vs adultes
 - Neely M et al., *Clin Infect Dis* 2010 : PK/PD VRZ pédiatrique
 - 7 mg/kg bid IV → ~ 65% enfants [VRZ] > 1 ng/mL
 - [VRZ] < 1 ng/mL → X 6,3 RR de décès
 - Voir revue de Watt *et al.* 2011 (toutes classes AF)

Early Human Development 87S (2011) S61–S65

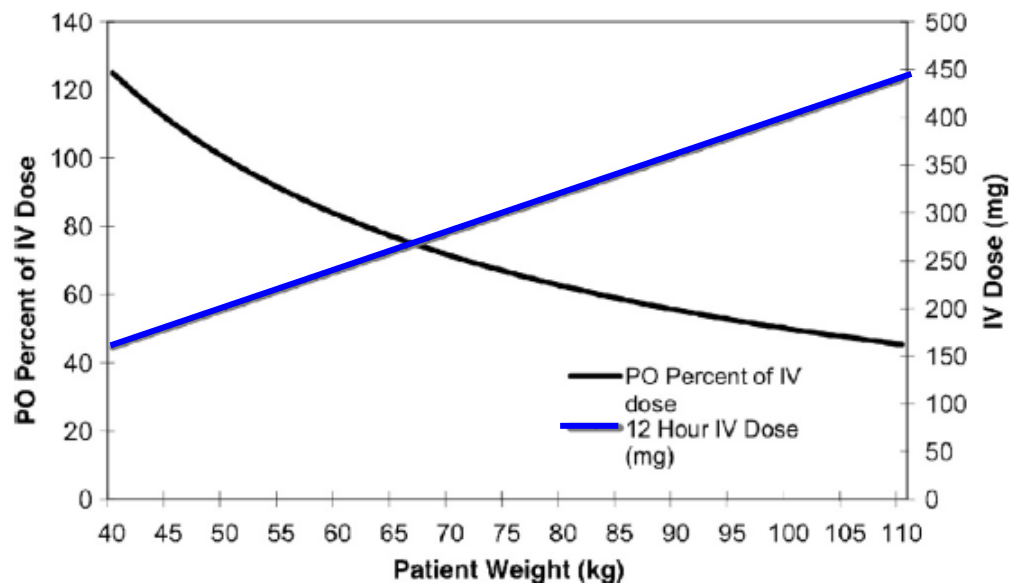
Pharmacokinetics of antifungal agents in children

Kevin Watt, Daniel K. Benjamin Jr.*, Michael Cohen-Wolkowicz

*Department of Pediatrics, Duke University, Durham, NC, United States
Duke Clinical Research Institute, Durham, NC, United States*

Variabilité PK : populations « spécifiques »

- Patients en sur-poids ou obèses
 - Vd altéré (\nearrow) \leftrightarrow clairance \nearrow ?
 - Quid adaptation poso / poids? Peu d'études pour azolés !!
 - Dose reçue en mg/kg DIFFERE selon voie d'administration



Gorski E, *Antimicrob Agents Chemother* 2011

VORICO

- p.o. 200 mg bid
- IV : 4 mg/kg bid

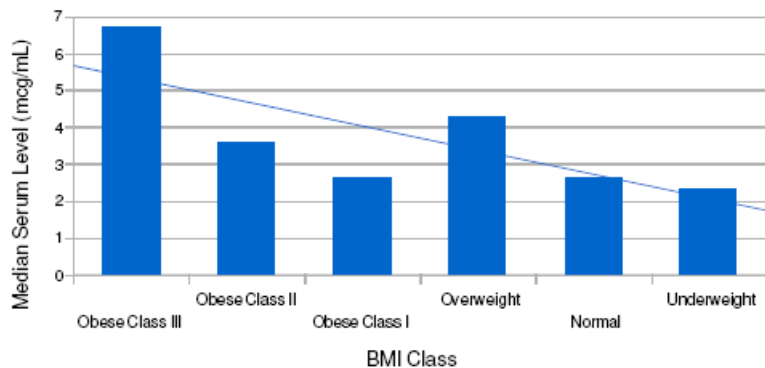
A PRIORI

- Dose fixe p.o. : \nearrow poids = $\searrow\searrow$ dose
 \nearrow probabilité de [VRZ] basse
- IV mg/kg : \nearrow poids = \nearrow dose
PK non linéaire!!!
 \nearrow probabilité de [VRZ] élevée

Variabilité PK : populations « spécifiques »

- Patients en sur-poids ou obèses

Figure 1: Median VC Serum Levels by BMI

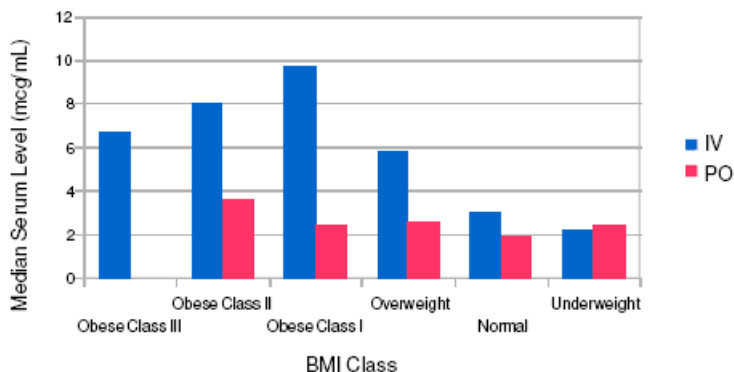


Davies-Vorbrodt S, poster 1st Annual ICAAC 2011

**VORICO (IV mg/kg; p.o. poso non précisée)
56 obèses ; 63 surpoids; 52 poids normal ou maigre**

- **confirme lien entre [VRZ] et poids, surtout si IV**
- **obèse/surpoids : risque [VRZ] élevé (> 4 mg/L)**
➤ **risque de toxicité ?**

Figure 2: Serum VC Levels based on BMI and drug formulation



- ➔ **Utiliser posologie recommandée**
- ➔ **Adapter en fonction STP !!**
- ➔ **Confirmé pour p.o. par Pai M., AAC 2011**

Variabilité PK : populations « spécifiques »

- Insuffisants hépatiques

- AF avec métabolisme hépatique ++
- Clairance \searrow : risque d'accumulation \rightarrow toxicité ?
- + hépatotoxicité des azolés

Posologie recommandées pour insuffisants hépatiques [Kriengkauykiat J, *CJHP* 2009]

Antifungal	Adjustment Compared to General Population	Loading Dose	Maintenance Dose	Comments
<i>Azoles*</i>				
Fluconazole	None	–	Up to 1200 mg/day has been used	More data needed
Itraconazole	Limited data	Usual dose	Usual dose	Dose based on levels
Voriconazole	Decrease	6 mg/kg every 12 hours x2	50% usual dose **	Dose based on levels
Posaconazole	None	Usual dose	Usual dose	Dose based on levels

* Use with caution in patients with hepatic impairment.

** cirrhose hépatique légère à modérée (Child-Pugh A & B)

Variabilité PK : populations « spécifiques »

- Insuffisants rénaux
 - AF avec élimination rénale prépondérante
 - Elimination \searrow : risque d'accumulation \rightarrow toxicité ?

Posologie recommandées pour insuffisants rénaux [Kriengkauykiat J, *CJHP* 2009]

Antifungal	Adjustment Compared to General Population	Loading Dose	Maintenance Dose	Comments
Fluconazole	Decrease if CrCl <50	May use double the maintenance dose	50% of usual dose	100% usual dose if on dialysis
Itraconazole	None oral	Usual dose	Usual dose	Dose based on levels
Voriconazole	None oral; CrCl <50 avoid IV	Usual dose	Usual dose	Dose based on levels
Posaconazole	None	Usual dose	Usual dose	Dose based on levels

Insuffisance rénale modérée à sévère (< 50mL/min) : éviter IV (néphrotoxicité dérivé cyclodextrine)

Variabilité PK : populations « spécifiques »

- Insuffisants rénaux
 - AF avec élimination rénale prépondérante
 - Élimination \searrow : risque d'accumulation \rightarrow toxicité ?
 - Azolés dialysables : pas d'adaptation poso, mais STP conseillé

Variabilité PK : populations « spécifiques »

- Neutropéniques, transplantés, HIV (cf exposés suivants)

Relation Exposition / Efficacité-Toxicité des AFA dans traitement des IFI

- Fluconazole
 - Intérêt STP en routine non démontré
 - Large index thérapeutique, bonne tolérance
 - Intérêt potentiel STP chez insuffisants rénaux et chez dialysés

Relation Exposition / Efficacité-Toxicité des AFA dans traitement des IFI

- Itraconazole

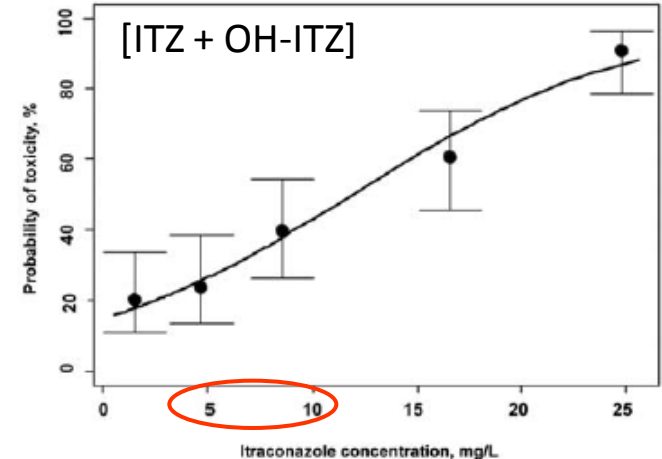
- Variabilité PK >> chez patients vs volontaires sains
 - Absorption variable des ≠ formulations + altération muq. gastrique
 - Nombreuses Im
- Intérêt STP documenté pour efficacité (- de données / toxicité)

Rex J, CID 1997

Lestner J, CID 2009

MIC ($\mu\text{g/mL}$)	Itraconazole plasma concentration			
	$\leq 0.5 \mu\text{g/mL}$		$> 0.5 \mu\text{g/mL}$	
	No. of events*	Success, % (95% CI [†])	No. of events*	Success, % (95% CI [†])
≤ 0.125 (S)	105	88 (80–93)	79	89 (79–95)
0.25–0.5 (S-DD)	26	50 (30–70)	21	76 (53–92)
≥ 1.0 (R)	16	44 (20–70)	17	65 (38–86)

Patients HIV, Candidose oropharyngée



- $> 17,1 \text{ mg/L}$: 86% E.I.
- $< 17,1 \text{ mg/L}$: 31 E.I.

Relation Exposition / Efficacité-Toxicité des AFA dans traitement des IFI

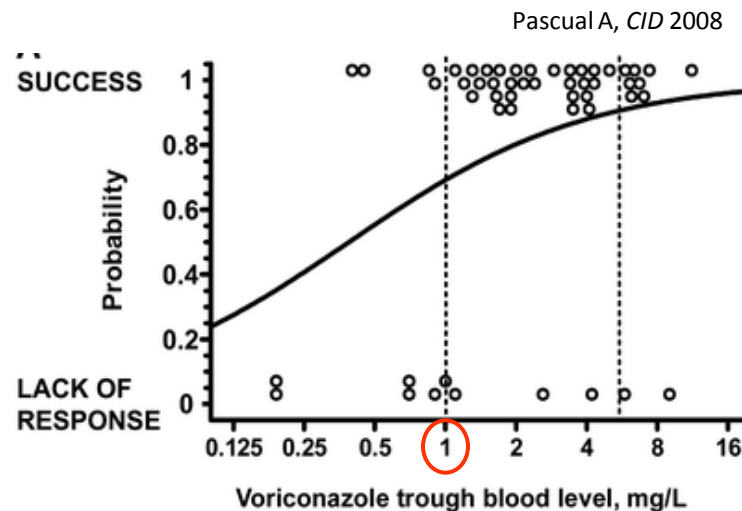
- Voriconazole

- Relation [VRZ] / efficacité

- Nbreuses études

- Crés > 0,5 mg/L [FDA 2001; Denning *CID* 2002]
- Crés > 1 mg/L [Trifilio *Cancer* 2007; Pascual *CID* 2008]
- Crés > 2 mg/L [Smith *AAC* 2006]

→ cible à préciser

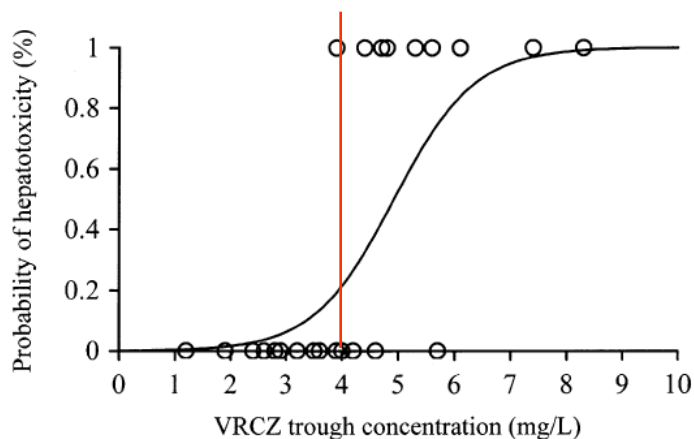


Relation Exposition / Efficacité-Toxicité des AFA dans traitement des IFI

- Voriconazole

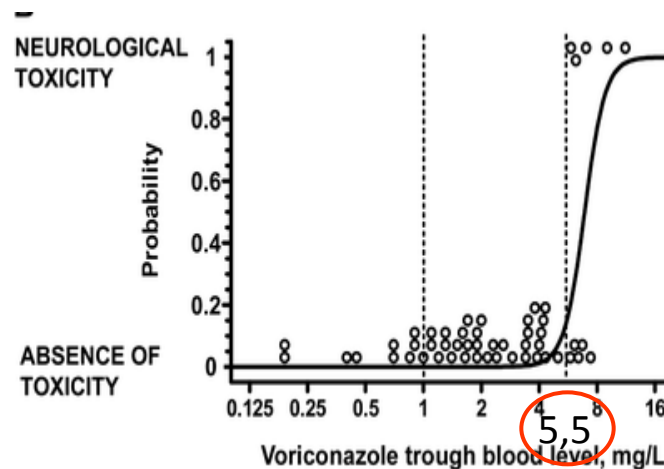
- Relation [VRZ] / toxicité
- Etudes [VRZ] / toxicité hépatique, neuro, troubles visuels
 - Concentration-dépendantes ? → cut-offs à préciser ?

Matsumoto K, *Int J Antimicrob Agents* 2009



Hépatotoxicité: Crés > 4 mg/L

Pascual A, *CID* 2008



Neurotoxicité : Crés > 5,5 mg/L

Recommandations STP AF azolés

- Consensus application STP [Goodwin M. & Drew R, *JAC* 2008]

Medication	Serum concentration monitoring recommended		Peak	Trough	Comment
Amphotericin B	no	n/a		n/a	
Flucytosine	yes		2 h post-dose: 30–80 mg/L for cryptococcal infections; 40–60 mg/L for candidal meningitis	n/a	toxicity seen with 2 h post-dose concentrations > 100 mg/L
Fluconazole	no	n/a		n/a	
Itraconazole	yes	n/a		>0.5 to 1 mg/L	to ensure adequate absorption
Voriconazole	yes ^a	<6 mg/L		>2 mg/L	to ensure efficacy, limit toxicity
Posaconazole	yes ^a	>1.48 mg/L ^b		n/a	limited data, average concentration of 1.25 mg/L associated with 75% response ^b
Caspofungin, micafungin and anidulafungin	no	n/a		n/a	

^aConsider (when available) in 'non-responders', questionable medication compliance, significant drug–drug interactions, suspected toxicity.

^bData based on treatment of *Aspergillus* with posaconazole.

Cas pratique

- Patient de 25 ans
- 85 Kg
- Induction de LAM
- Neutropénie depuis 18 jours
- Pas de prophylaxie antifongique
- Fébrile depuis 3 jours sans réponse à ATB
- Scanner thoracique :
 - Nodule LID de 6 cm de diametre
- Vous décidez de débiter un traitement antiaspergillaire par voriconazole

Quelle voie d'administration ?

A – IV

B – Per os

C – Indifférent

D – Ne sait pas

Quand réaliser le dosage ?

A – Après la 2nde prise (h24)

B – Avant la 3^{ème} prise (h36)

C – Avant la 4^{ème} prise (h48)

D – Avant la 6^{ème} prise (h72)

Le dosage rend un taux de 5 mg/L

- Vous décidez de :

A – augmenter la posologie quotidienne pour accroître l'efficacité

B – diminuer la posologie pour diminuer le risque de toxicité

C – conserver la posologie actuelle

D – ne sait pas

Avec quelle fréquence réalisez-vous les dosages ?

A – une seule fois

B – une fois par semaine

C – selon l'évolution clinique/scannographique

D – en cas de modification de posologie

Quel impact pratique des dosages ?

- Traitement probabiliste
 - Fièvre résistant à ATB et patient sous prophylaxie ATF
 - Azolé taux > seuil : peu de chance d'IFI
 - Pas d'ATF probabiliste avant scanner ?
 - Azolé taux bas (ou pas de dosage):
 - ATF en probabiliste puis scanner ?
- Traitement préemptif ou curatif
 - Quel antifongique prescrire ? Si survient chez patient en prophylaxie
 - Azolé **taux > seuil, ou pas de dosage** :
 - Risque échec vori sur asperg-R ou mucor ?
 - Ambisome ?
 - Azolé **taux bas** :
 - Peu de chance asperg-R ou mucor ?
 - Voriconazole ?

Quand doser ?

- Avant un évènement
 - Car après c'est trop tard...
- Quelles modalités
 - Après combien de doses ?
 - Modalités de transport et conservation échantillon
- Systématique
 - Quelle fréquence ?
 - Quel taux cible ?