



Pharmacocinétique et Pharmacogénétique des azolés chez les patients suivis en pneumologie

Dr Stéphanie PRAMIL (Pneumologie, CHU ROUEN)

Dr Fabien LAMOUREUX (Pharmacologie, CHU ROUEN)

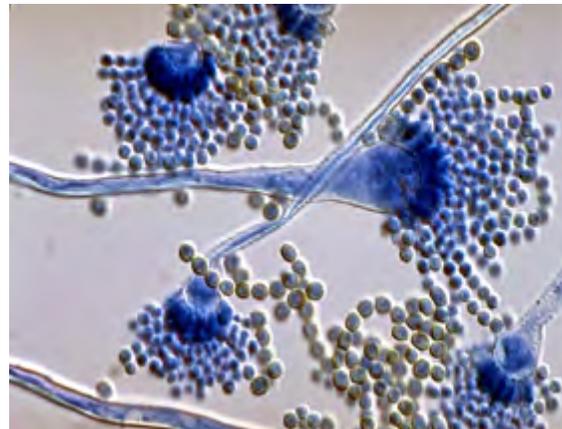
30 novembre 2017

Stephanie.pramil@chu-rouen.fr

Fabien.lamoureux@chu-rouen.fr

Cas clinique : Mr C. Marc, 62 ans

- **HDM** : Hospitalisation pour prise en charge d'une pneumopathie lobaire inférieure droite, au décours de la prise en charge d'un pneumothorax droit.
 - Mise en évidence d'une opacité apicale G avec un aspergillome en son sein.
- **ATCD** :
 - BPCO post tabagique, emphysème (EFR : VEMS : 35 % th, VEMS/CV : 35CPT 103 %) ttt : Seretide, Spiriva
 - Pneumothorax G récidivant traité par pleurodèse par thoracotomie en 93
 - Pneumothorax D en 2010 traité par simple drainage



Cas clinique : Mr C. Marc, 62 ans

- TDM initial :



Cas clinique : Mr C. Marc, 62 ans

- TDM initial :



Cas clinique : Mr C. Marc, 62 ans

- En cours d'hospitalisation :
 - Bronchoscopie : sécrétions purulentes
 bactériologie : HI 10 5-10 6
 mycologie : Aspergillus fumigatus

 - Sérologies aspergillaires : positives
 taux platelia 304, co-electrosynérèse : 2 arcs

 - **Diagnostic d'aspergillome et aspergillose chronique nécrosante**

 - **Initiation d'un traitement par voriconazole**
 - J1 : VFEND 400 mg X 2 par jour (à jeun) le 30/07/13
 - J2 : 200mg X 2 par jour

Cas clinique : traitement curatif VFend 200mg x2

- Le traitement initié, la posologie et modalités d'administration vous paraissent-ils adaptés ?

Traitement par voriconazole : spectre approprié / posologie standard

	<i>Aspergillus</i>		<i>Scedosporium</i>		<i>Mucorales</i>	<i>Fusarium</i>	<i>Cryptococcus</i>	<i>Candida</i>		
	<i>fumigatus</i>	<i>terreus</i>	<i>apiospermum</i>	<i>prolificans</i>				<i>glabrata</i>	<i>krusei</i>	<i>Albicans et parapsilosis</i>
Fluconazole	-	-	-	-	-	-	+	variable	-	+
Isavuconazole	+	+	variable	-	++	variable	+	variable	+	+
Itraconazole	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+
Posaconazole	+	+	variable	-	+	variable	+	variable	+	+
Voriconazole	+	+	variable	-	-	variable	+	variable	+	+

- En dehors d'un repas : absorption optimale (diminuée en présence de lipides)
- Autres traitements envisageables: itraco, posaco, isavuco
- Posologie : optimale avec dose de charge 400 mg x2/24h à J1
Permet d'atteindre plus rapidement des concentrations efficaces

Cas clinique : traitement curatif VFend 200mg x2

- Proposez-vous un dosage du voriconazole plasmatique chez ce patient ?
 - Pourquoi ?
 - Quelle modalités: pic et/ou résiduel ? Après quel délai ?

Dosage du voriconazole plasmatique ?

1) Optimisation thérapeutique:

VRC trough plasma concentration (mg/L)	Probability of response of IFI to VRC therapy
0.5	72%
1.0	82%
1.5	87%
2.0	89%
4.0	93%
4.5	94%
5.0	95%
5.5	95%

Clinical Infectious Diseases 2012;55(3):381-90

MAJOR ARTICLE

Challenging Recommended Oral and Intravenous Voriconazole Doses for Improved Efficacy and Safety: Population Pharmacokinetics-Based Analysis of Adult Patients With Invasive Fungal Infections

Andres Pascual,^{1,a} Chantal Csajka,^{2,4,a} Thierry Buclin,² Saskia Bolay,¹ Jacques Bille,³ Thierry Calandra,¹ and Oscar Marchetti¹

¹Infectious Diseases Service, ²Division of Clinical Pharmacology and Toxicology, Department of Medicine, and ³Institute of Microbiology, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, University of Lausanne, and ⁴Department of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva, Switzerland

Concentration résiduelle :

Existence de valeurs cibles associées à une réponse optimale dans les traitement de l'IFI

C0 recommandée >1 µg/mL

C0 > 2 µg/mL recommandée pour les formes les plus sévères

Concentrations à l'équilibre après la 5^{ème} dose (J3) si DDC

_____ après 10^{ème} dose en moyenne (J6) sans DDC

Dosage du voriconazole plasmatique ?

1) Optimisation thérapeutique:

- Réciproquement... diminuer les échecs thérapeutiques

Incident	No. of patients with incident/ total no. with indicated concn (%)		P value ^a
	<1.7 mg/liter	≥1.7 mg/liter	
Treatment failure			
All treatment patients (<i>n</i> = 163) ^b	19/74 (26)	6/89 (7)	<0.01
Proven or probable IFI (<i>n</i> = 67)	12/34 (35)	2/33 (6)	<0.01

- 7% de progression si C0>1,7 vs 26% si C0<1,7
- Meilleure réponse thérapeutique si C0 de l'ordre de >2 µg/mL

Dosage du voriconazole plasmatique ?

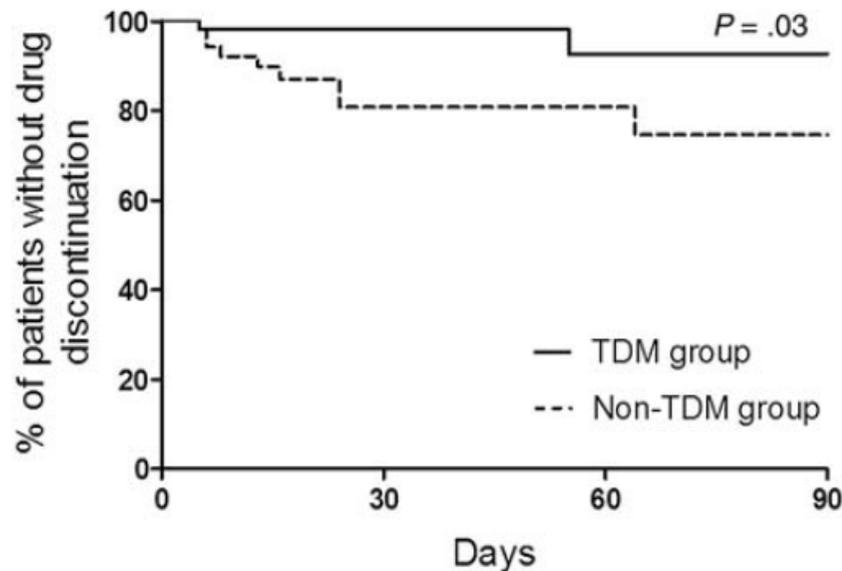
2) Diminution du risque toxique : MAJOR ARTICLE

CID 2012:55

The Effect of Therapeutic Drug Monitoring on Safety and Efficacy of Voriconazole in Invasive Fungal Infections: A Randomized Controlled Trial

Wan Beom Park,¹ Nak-Hyun Kim,¹ Kye-Hyung Kim,^{1,a} Seung Hwan Lee,² Won-Seok Nam,² Seo Hyun Yoon,² Kyoung-Ho Song,¹ Pyoeng Gyun Choe,¹ Nam Joong Kim,¹ In-Jin Jang,² Myoung-don Oh,¹ and Kyung-Sang Yu²

¹Department of Internal Medicine, and ²Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Seoul National University College of Medicine, Republic of Korea

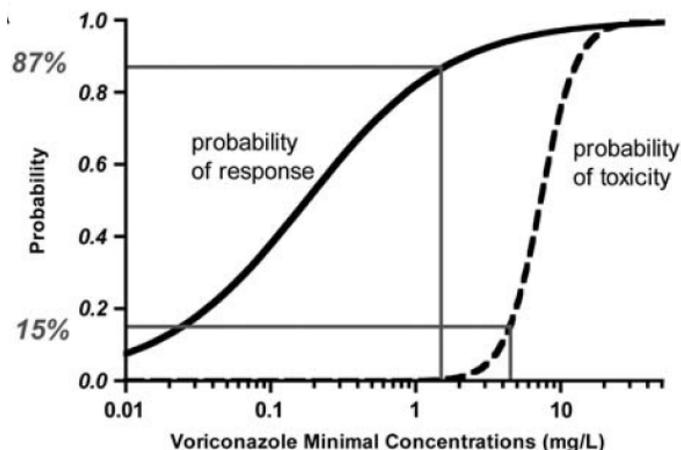


Conclusions. Routine TDM of voriconazole may reduce drug discontinuation due to adverse events and improve the treatment response in invasive fungal infections.

➤ **Suivi thérapeutique pharmacologique = moins d'arrêts de traitement liés aux EI**

Dosage du voriconazole plasmatique ?

2) Diminution du risque toxique :



VRC trough plasma concentration (mg/L)	Probability of grade 3 neurotoxicity associated with VRC
0.5	0%
1.0	0%
1.5	0.3%
2.0	1%
4.0	11%
4.5	15%
5.0	21%
5.5	27%

- **C0 >5 µg/mL associées à un risque accru de toxicité :**
 - Neurologique : confusion, hallucinations, syndrome extra-pyramidal
 - Hallucinations visuelles +/- auditives
 - Hépatique (surtout per os vs IV) mais faible corrélation avec C0 élevée
- **C0 >5 µg/mL associées à un risque accru d'arrêt du traitement ... et d'échec**

Dosage du voriconazole plasmatique ?

Les recommandations :

TABLE 5 Comparison of recommended lower and upper target voriconazole concentration limits from voriconazole TDM studies

Study	Sample size ^{a,b}	Indication for voriconazole	Concn (mg/liter) ^a	
			Lower limit	Upper limit
Troke et al. (31)	401 (NR)	Treatment	≥2 (trough/MIC)	≤5 (trough/MIC) ^c
Present study	201 ^d (7)	Treatment	≥1.7	≤5
Pascual et al. (22)	52 (1)	Treatment	>1	≤5.5
Neely et al. (21)	46 (1)	Treatment	>1	NR
Ueda et al. (32)	34 (1)	Treatment	>2	<6
Smith et al. (25)	28 (1)	Treatment	>2.05 ^e	NR
Imhof et al. (14)	26 (1)	Treatment	NR	<4
Miyakis et al. (19)	25 (1)	Treatment	>2.2	NR
Mitsani et al. (18)	93 (1)	Prophylaxis	>1.5	NR
Trifilio et al. (30)	71 (1)	Prophylaxis	>2	NR

European Conference on Infections in Leukaemia



ECIL 6 meeting
September 11-12, 2015

Triazole Antifungal Therapeutic Drug Monitoring

Grade A

ECIL strongly supports a recommendation for use

Recommendation: voriconazole prophylaxis and treatment target: > 1-2 mg/L (All);

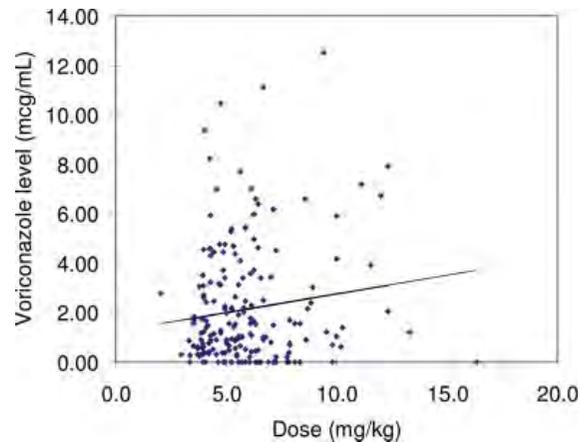
higher troughs (> 2) are recommended for severe infections or when there are concern of treating fungi with elevated MICs

Recommendation: voriconazole safety target: < 5.0-6.0 mg/L (All);

Dosage du voriconazole plasmatique ?

3) Variabilité d'exposition au voriconazole :

■ Variabilité PK interindividuelle

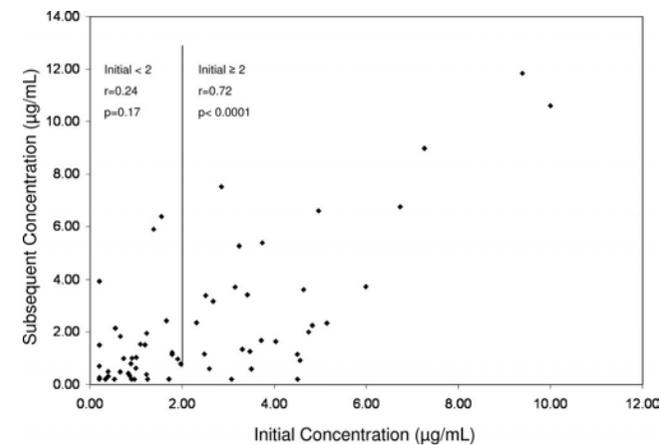


➤ Absence de relation Dose/exposition

■ Cinétique non linéaire :

- Augmentation non proportionnelle des concentrations avec les doses
- Absorption et métabolisme saturables

Variabilité PK intraindividuelle



Variabilité des concentrations à l'équilibre et à posologie constante

Dosage du voriconazole plasmatique ?

3) Variabilité d'exposition au voriconazole :

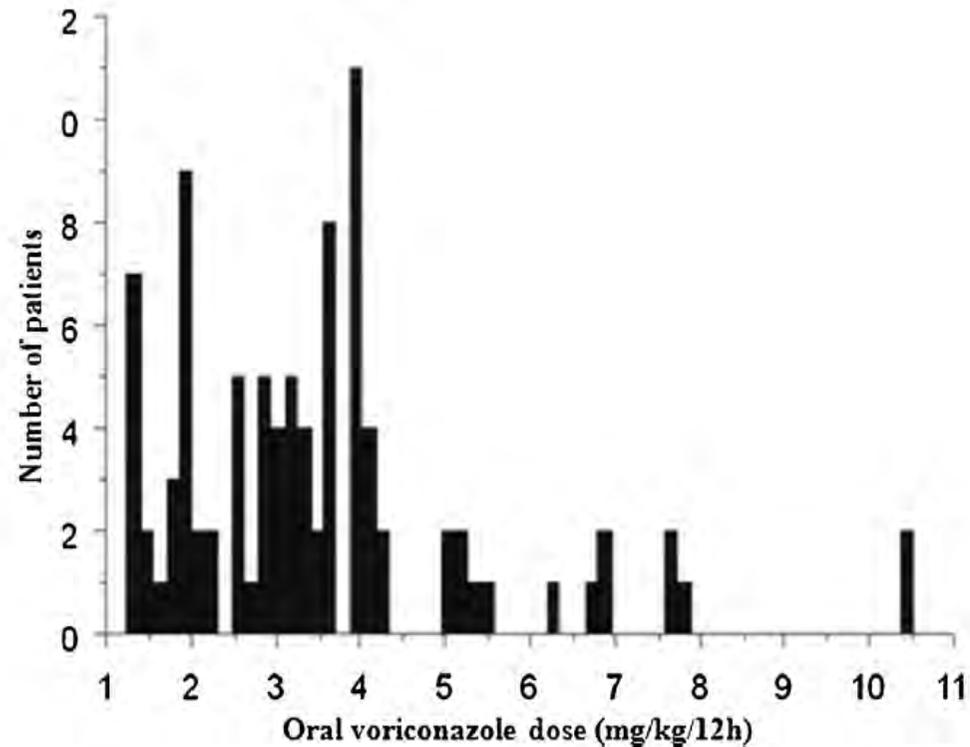


Fig. 2. Distribution of oral doses of voriconazole required to reach the target trough level at steady-state ($n=95$, Shapiro–Wilk normality test P -value = $8.256e-08$).

Variabilité des doses nécessaires pour atteindre l'intervalle thérapeutique de 1-5 $\mu\text{g}/\text{mL}$

Dosage du voriconazole plasmatique ?

3) Variabilité d'exposition au voriconazole :

TABLE 3 Factors associated with a significant change in voriconazole concentration identified from multiple linear regression analysis^a

Model term	Coefficient	95% Confidence interval		P value
		Lower	Upper	
Oral administration ^b	-1.348	-1.741	-0.955	<0.01
Age (yr) ^c	0.026	0.017	0.036	<0.01
Weight (kg)	-0.028	-0.038	-0.018	<0.01
Daily dose (mg)	0.005	0.003	0.006	<0.01
Concomitant medication				
CYP2C19 inducer ^d	-2.367	-3.181	-1.553	<0.01
Prednisone/prednisolone	-1.012	-1.346	-0.678	<0.01
Methylprednisolone	-1.833	-2.445	-1.221	<0.01
Dexamethasone	-1.245	-1.991	-0.500	<0.01
Omeprazole	1.141	0.575	1.706	<0.01
Pantoprazole	0.685	0.330	1.041	<0.01
Esomeprazole	1.009	0.192	1.826	<0.05
Rabeprazole	1.414	0.800	2.028	<0.01

➤ Facteurs de variabilité individuels et environnementaux

Dolton et al : *AntiMicrobial Agents and Chymotherapy*. 2012;4793-4799.

Dosage du voriconazole plasmatique ?

3) Variabilité d'exposition au voriconazole :

PP PHARMACOCINÉTIQUE [\(début page\)](#)

Caractéristiques pharmacocinétique

Le profil pharmacocinétique du voriconazole est caractérisé par une absorption orale de 200 ou 300 mg deux fois par jour. Le voriconazole a un profil pharmacocinétique lymphatique ou hématopoïétique, avec des concentrations observées chez des sujets sains. Le voriconazole a un profil pharmacocinétique qui, en moyenne, est augmenté par l'administration orale (ou 100 mg pour les patients de moins de 40 ans) par voie intraveineuse ou orale, des concentrations de voriconazole s'accumulent après administration.

Absorption :

Le voriconazole est absorbé rapidement. La biodisponibilité absolue est élevée. La bioéquivalence a été établie entre la prise simultanée de voriconazole 200 mg par voie orale et 150 mg par voie intraveineuse (pour la solution buvable). L'absorption du voriconazole n'est pas affectée par la prise de nourriture.

Distribution :

Le volume de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 58 l. Au cours d'un traitement, le plasma de tous ces patients est riche en voriconazole.

Biotransformation :

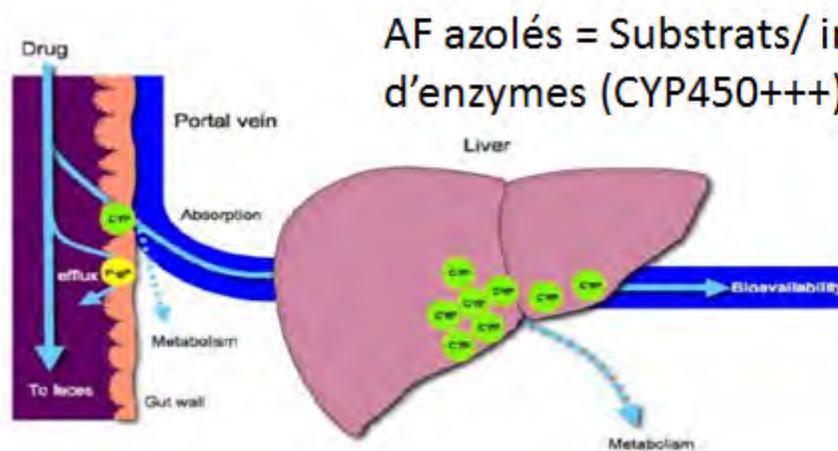
Des études *in vitro* ont montré que le voriconazole est métabolisé par les isoenzymes du cytochrome hépatique P450, CYP2C19, CYP2C9 et CYP3A4.

La variabilité interindividuelle du profil pharmacocinétique du voriconazole est importante.

Des études *in vivo* ont montré que le CYP2C19 joue un rôle significatif dans le métabolisme du voriconazole. Cette enzyme est caractérisée par son polymorphisme génétique. Par exemple 15 à 20 % des populations asiatiques sont à même d'être des métaboliseurs lents. Dans les populations caucasiennes et noires, la prévalence des métaboliseurs lents est de 3 à 5 %. Les études menées chez des sujets sains issus des populations caucasiennes et japonaises ont montré que les métaboliseurs lents ont, en moyenne, une exposition (ASCt) au voriconazole quatre fois supérieure à celle de leurs équivalents homozygotes métaboliseurs rapides. Les métaboliseurs rapides hétérozygotes ont une exposition au voriconazole en moyenne deux fois plus élevée que leurs équivalents homozygotes.

Le métabolite principal du voriconazole est le N-oxyde, qui représente 72 % des métabolites radiomarqués circulant dans le plasma. Ce métabolite a une activité antifongique minime, il ne contribue pas à l'efficacité globale du voriconazole.

Élimination :



administration des tissus correspondent à

se. Il est estimé que 200 mg par voie orale (ou 150 mg par voie intraveineuse) correspond à

2 heures après la

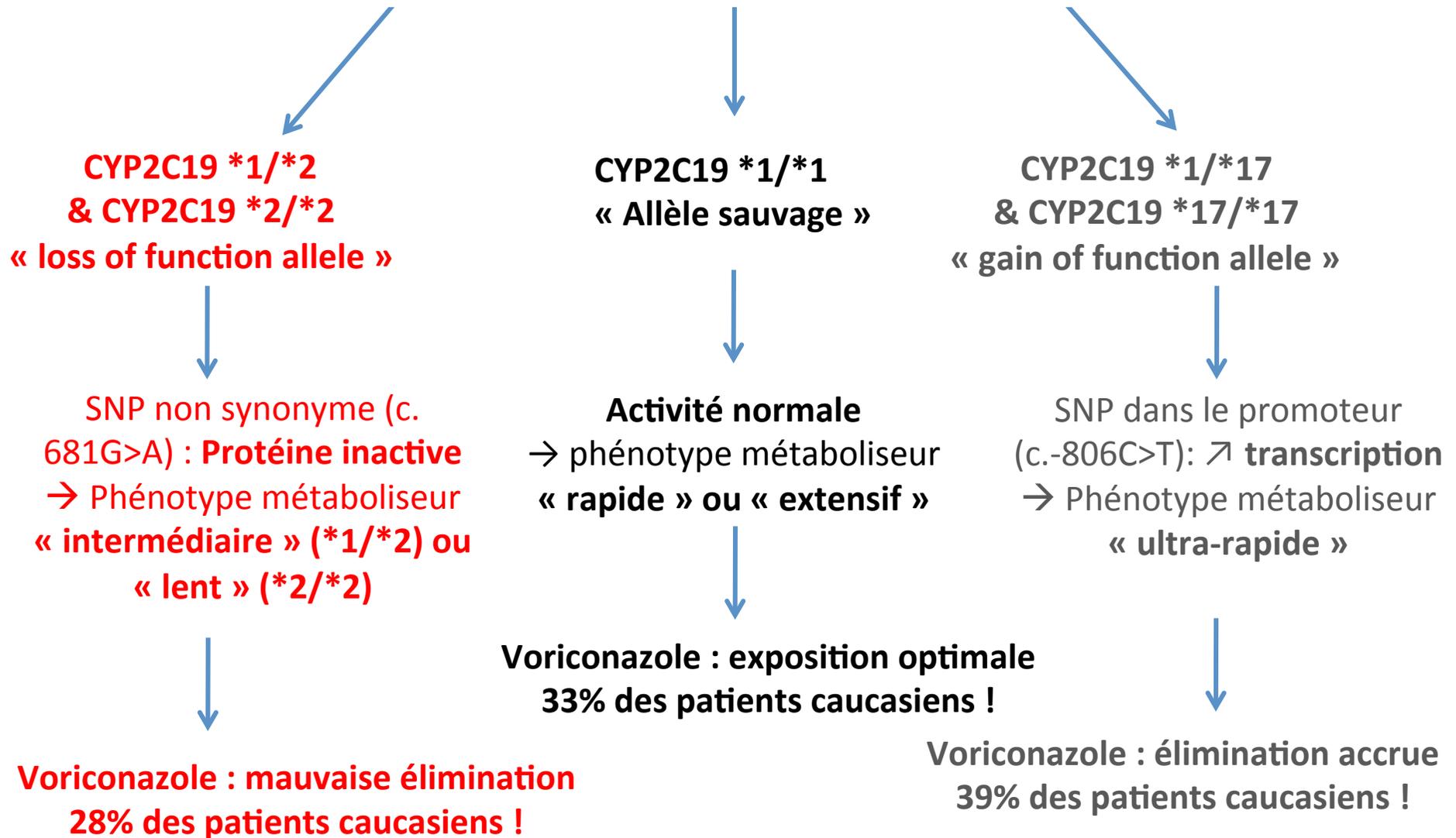
s) et de 58 % et

plasmatiques est riche en voriconazole chez

➤ Polymorphismes génétiques des CYP450 : variabilité d'élimination du voriconazole

Polymorphisme génétique du CYP2C19

CYP2C19 « Cytochrome P450 isoforme 2C19 » :
3 groupes génotypiques principaux dans la population



Cas clinique : Mr C Marc, 62 ans

Dosage de la concentration résiduelle de Voriconazole :

- 01/08/13 à J3 du traitement : $C_0 < 0,5 \mu\text{g/mL}$
- 03/09/13 à J34 : $C_0 < 0,5 \mu\text{g/mL}$
- 17/09/2013 à J48 : $C_0 < 0,5 \mu\text{g/mL}$

➤ Quelle(s) explication(s) proposez-vous au sous-dosage ?

- **Posologie insuffisante** : Obésité ? Ajustement mg/Kg ?
- **Difficultés d'observance**
- **Pathologie digestive / troubles d'absorption / prise pendant repas**
- **Métabolisme ultra-rapide pour le voriconazole**
- **Interactions médicamenteuses : inducteurs ?**
 - corticoïdes, carbamazépine, rifampicine

Cas clinique : Mr C Marc, 62 ans

- Quelle(s) exploration(s) proposez-vous pour expliquer une sous-exposition au voriconazole ?

Recherche d'un polymorphisme génétique du CYP2C19

- Présence du polymorphisme CYP2C19*17 à l'état hétérozygote
(Génotype CYP2C19*1/*17)

→ Augmentation d'activité du CYP2C19
= phénotype métaboliseur ultra-rapide

Cas clinique : Mr C Marc, 62 ans



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/ijantimicag>



Impact of *CYP2C19* genetic polymorphisms on voriconazole dosing and exposure in adult patients with invasive fungal infections

Fabien Lamoureux^{a,b,*}, Thomas Duflot^{a,b,1}, Jean-Baptiste Woillard^c, David Metsu^c, Tony Pereira^a, Patricia Compagnon^a, Hélène Morisse-Pradier^d, Mona El Kholy^d, Luc Thiberville^d, Jana Stojanova^e, Christian Thuillez^{a,b}

^a Department of Pharmacology and Toxicology, University Hospital, Rouen, France

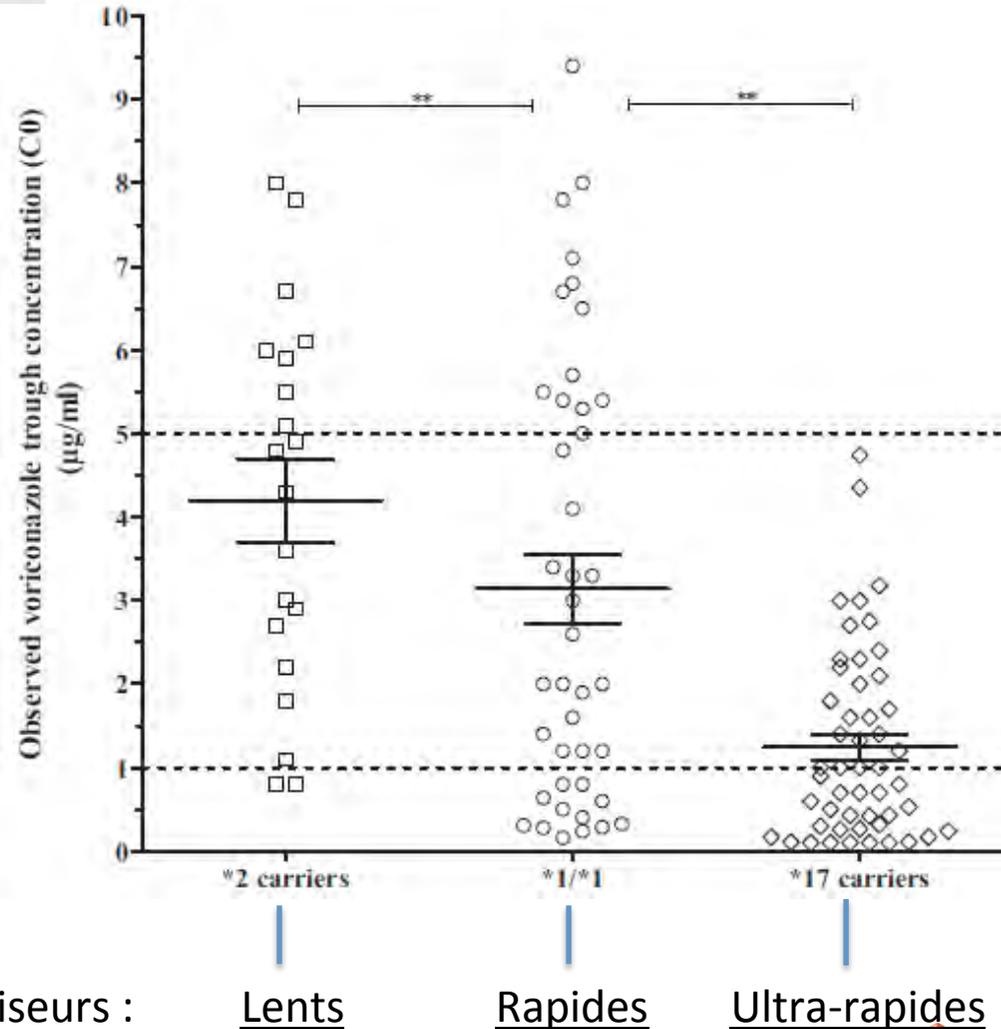
^b INSERM U1096, University of Rouen, School of Medicine, Rouen, France

^c INSERM UMR 850, University of Limoges, CHU Limoges, Limoges, France

^d Department of Pneumology, University Hospital, Rouen, France

^e Laboratory of Chemical Carcinogenesis and Pharmacogenetics, Molecular and Clinical Pharmacology Program, ICBM, Faculty of Medicine, University of Chile, Santiago, Chile

- Variabilité d'exposition associ e au génotype *CYP2C19*
- *2 : risque de sur-exposition
- *17 risque de sous-exposition



Cas clinique : Mr C Marc, 62 ans

- Estimation des posologies en fonction du génotype 2C19

Génotype CYP2C19	Posologie (mg/kg/prise)
*2/*2	2 ±0,5
*1/*2	2,5 ±0,5
*1/*1	2,5 ±0,5
*1/*17	4 ±0,5
*17/*17	7 ±0,5

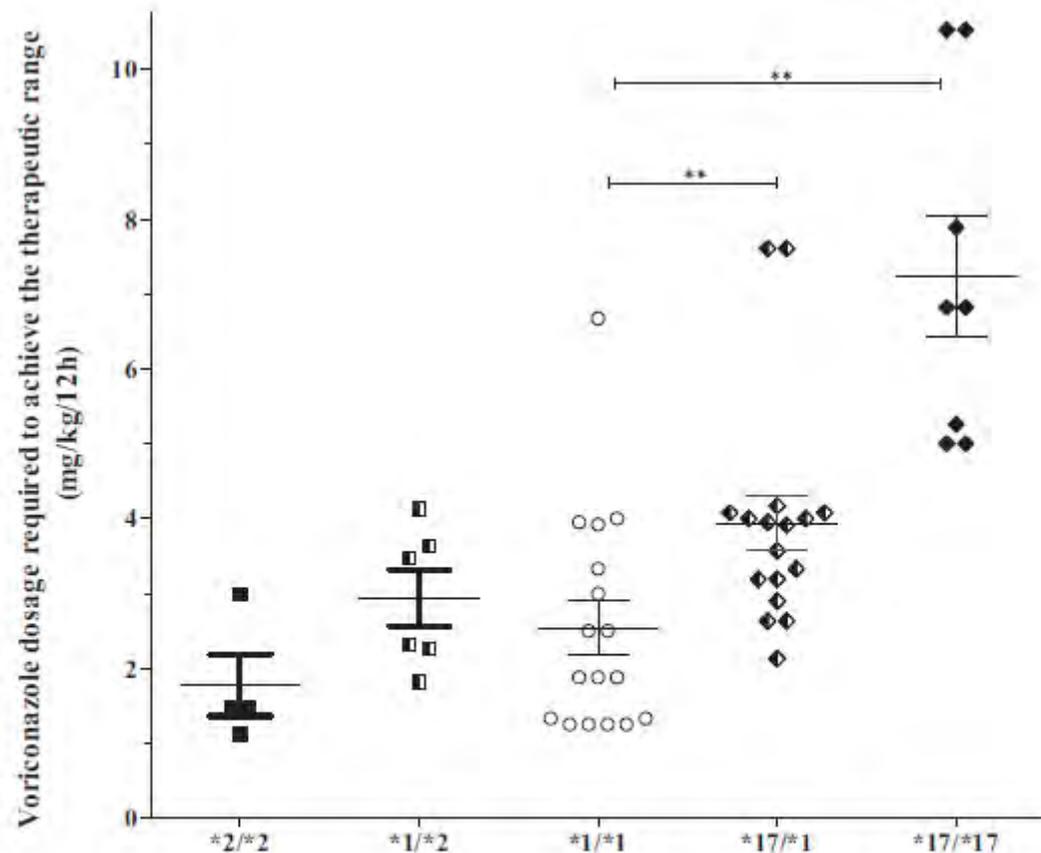


Fig. 4. Influence of CYP2C19*17 (c.-806C>T) and CYP2C19*2 (c.681G>A) on voriconazole doses required to achieve the therapeutic range (1–5 µg/mL) in mg/kg every 12 h, according to CYP2C19 status. Data are expressed as the mean ± standard error of the mean (SEM). *P < 0.05; **P < 0.01. (Multivariate analysis is presented in Table 2.)

Pharmacogénétique et surdosages en voriconazole

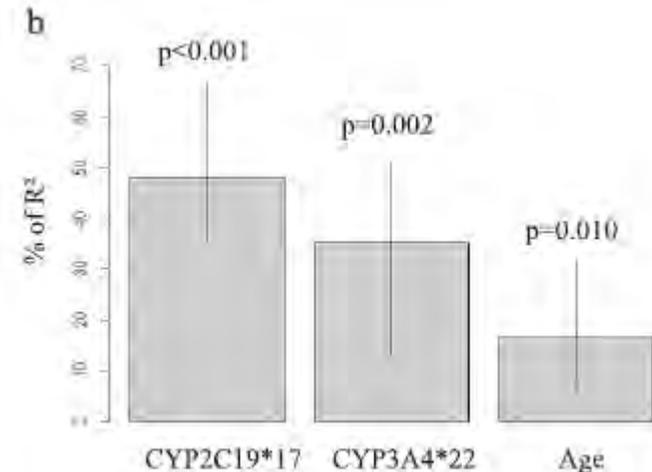
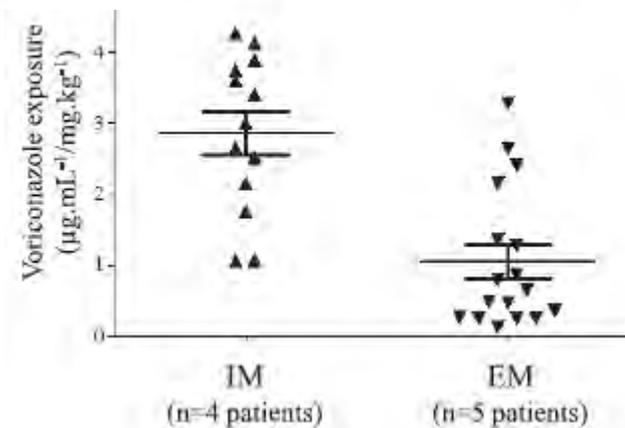
CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS | VOLUME 00 NUMBER 00 | MONTH 2017

PERSPECTIVES

Impact of CYP3A4 Genotype on Voriconazole Exposure

Thomas Duflot^{1,2},
Aurélien Schrapp¹,
Jérémy Bellien^{1,2} and
Fabien Lamoureux^{1,2}

LETTER TO THE EDITOR



Phénotype métaboliseurs CYP3A4 : Lents Rapides

- Effet cumulatif des déficits CYP2C19 et CYP3A4 (allèles *CYP2C19*2* et *CYP3A4*22*), associés à une augmentation d'exposition au voriconazole

Cas clinique : Mr C Marc, 62 ans

➤ Quelle(s) attitude(s) thérapeutique(s) proposez-vous ?

- 1) **Augmentation de posologie** : discutable selon tolérance et limitée à 500mg/prise et sous réserve d'un suivi des concentrations
- 2) **Passage de la forme orale à la forme IV**
- 3) **Switch pour une alternative thérapeutique** : Posa / Itra / Isavuco ?

→ 11/2013 : Switch Posaconazole buvable pour ce cas

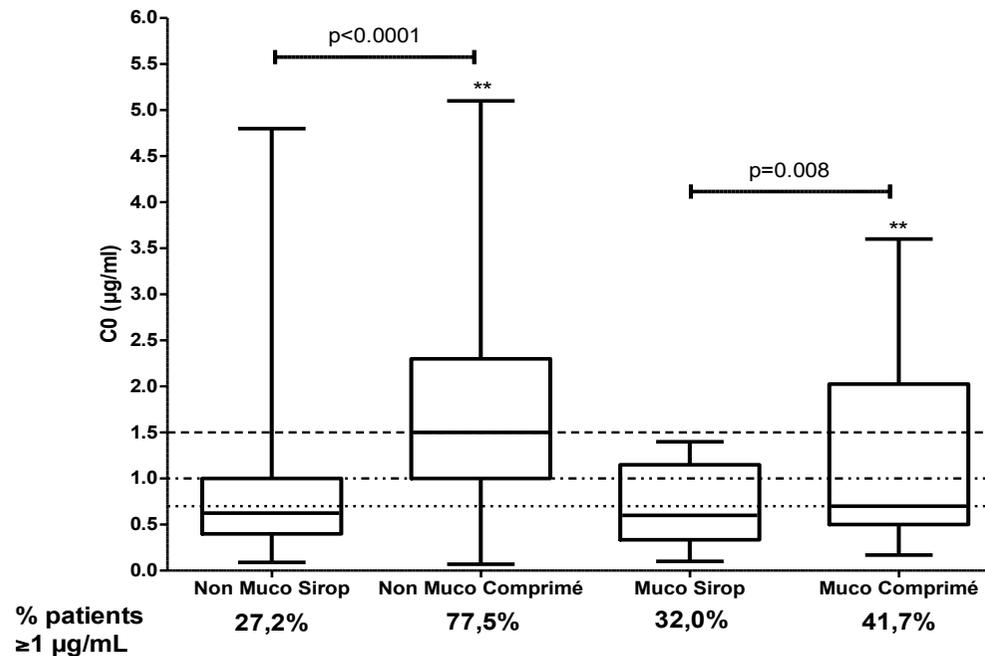
NOXAFIL suspension buvable 400mg X 2 par jour : C0 fluctuantes entre 1 et 2,8

voriconazole	dosage each 12 hrs (oral)			
trough level	200mg	250mg*	300mg*	400mg*
<0,1mg/L	400mg	400mg	400mg	500mg
0.1-0.4mg/L	400mg	400mg	400mg	500mg
0.5-1mg/L	300mg	300mg	400mg	450mg
1-1.5mg/L	250mg	300mg	450mg	450mg
1.5-2mg/L	250mg	300mg	350mg	450mg
2-3.5mg/L	200mg	250mg	300mg	400mg
3.5-5mg/L	150mg	200mg	250mg	300mg
> 5mg/L	100mg	150mg	150mg	200mg

* = dosage given to patient at time of concentration measurement

... un mot sur le posaconazole

- Concentrations résiduelles efficaces :
 - Prophylaxie : $C_0 > 0,7 \mu\text{g/mL}$
 - Curatif : $C_0 > 1 - 1,5 \mu\text{g/mL}$
- Absence de limite haute clairement définie chez l'homme :
 - Des $C_0 > 3,75 \mu\text{g/mL}$ pourraient être associées à un risque toxique chez l'animal selon données précliniques (possibles troubles du métabolisme des stéroïdes)



Mr A B (70 ans) : Patient adressé au Dr Cendrine GODET, CHU Poitiers

HDM : patient marocain, 58 Kg, 70ans. Adressé le 20/07/17 pour prise en charge d'une possible infection à mycobactérie atypique (M Gordonae).

▪ ATCD :

- Asthme non atopique, DDB
- Flutter auriculaire avec ablation par radiofréquence en 2012
- Hépatite C chronique traitée jusqu'en 2011
- Myosite à inclusion secondaire au traitement INF

▪ Traitement :

- CORTANCYL 7,5 mg/j
- METHOTREXATE 10 mg/semaine, SPECIAFOLDINE
- INEXIUM
- STRIVERDI (arrêt SYMBICORT en 07/17)

Mr A B (70 ans) : Patient adressé au DR Cendrine GODET, CHU Poitiers

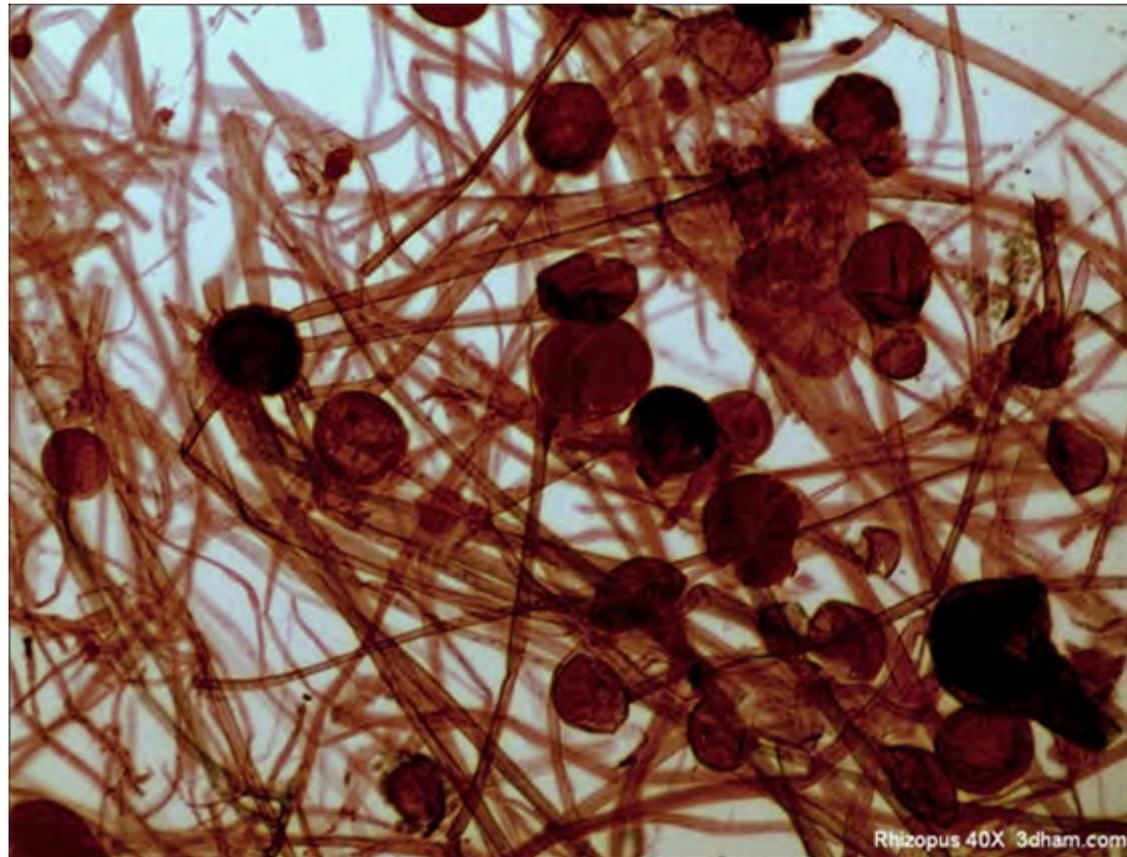
- **Mai 2017 : bronchite infectieuse traitée par TAVANIC.**
 - TDM thoracique : DDB prédominant dans le LIG, images bulleuses bilatérales
 - BK crachats en externe : M Gordonae
 - > arrêt du SYMBICORT, relai par STRIVERDI et le patient est adressé en H

- **Bilan en Hospitalisation :**
 - BK tubage : négatif (direct et culture)
 - Sérologie aspergillaire et antigène galactomanane : négatifs
 - 2 ECBC positifs : Aspergillus, Rhizopus
 - Fibroscopie et LBA : Rhizopus

- **TDM cervico-thoraco-abdomino-pelvien : recherche d'une localisation secondaire**
 - > Introduction **CRESEMBA : (05/08) J1 : 200 mg X 3 par jour**
puis CRESEMBA 200 mg par jour

Traitement par isavuconazole : suivi thérapeutique

- Le traitement par isavuconazole et la posologie vous paraissent-ils adaptés ?



Traitement par isavuconazole : suivi thérapeutique

- Le traitement par isavuconazole et la posologie vous paraissent-ils adaptés ?
 - Isavuconazole = azolé de choix pour le traitement de mucormycoses

	<i>Aspergillus</i>		<i>Scedosporium</i>		<i>Mucorales</i>	<i>Fusarium</i>	<i>Cryptococcus</i>	<i>Candida</i>		
	<i>fumigatus</i>	<i>terreus</i>	<i>apiospermum</i>	<i>prolificans</i>				<i>glabrata</i>	<i>krusei</i>	<i>Albicans et parapsilosis</i>
Fluconazole	-	-	-	-	-	-	+	variable	-	+
Isavuconazole	+	+	variable	-	++	variable	+	variable	+	+
Itraconazole	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+
Posaconazole	+	+	variable	-	+	variable	+	variable	+	+
Voriconazole	+	+	variable	-	-	variable	+	variable	+	+

- T_{1/2} = 100 - 130h : dose de charge +++ (équilibre vers 20-30J sans dose de charge)
- Dose de charge : 200mg/8h sur 48h puis dose d'entretien : 200mg/24h en une prise
→ Equilibre des concentrations obtenu après J3 avec dose de charge
- Faible influence du repas pour la prise d'isavuconazole

Traitement par isavuconazole : suivi thérapeutique

- Proposez-vous un dosage de l'isavuconazole ?
- Suivi thérapeutique pharmacologique encore peu documenté pour isavuconazole
- Dosage généralement recommandé en curatif pour les azolés compte-tenu de la relation concentration / efficacité et/ou toxicité
- Métabolisme hépatique : CYP3A4 / CYP3A5 et UGTs
- Peu ou pas de données dans populations spécifiques (pédiatriques, ...)

Données EMA / AMM :

“ Population pharmacokinetics indicated *an overall intersubject variability for AUC of 58% (%CV) and an intra-subject variability of 45 (%CV)* ”

→ Plutôt en faveur d'un suivi des concentrations résiduelles d'isavuco

Traitement par isavuconazole : suivi thérapeutique

THE LANCET

Volume 387, Issue 10020, 20–26 February 2016, Pages 760–769

Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial

Johan A Maertens, Issam I Raad, Kieren A Marr, Thomas F Patterson, Dimitrios P Kontoyiannis, Oliver A Cornely, Eric J Bow, Galia Rahav, Dionysios Neofytos, Mickael Aoun, John W Baddley, Michael Giladi, Werner J Heinz, Raoul Herbrecht, William Hope, Meinolf Karthaus, Dong-Gun Lee, Olivier Lortholary, Vicki A Morrison, Ilana Oren, Dominik Selleslag, Shmuel Shoham, George R Thompson III, Misun Lee, Rochelle M Maher, Anne-Hortense Schmitt-Hoffmann, Bernhardt Zeiher, Andrew J Ullmann

Drugs
DOI 10.1007/s40265-016-0652-6

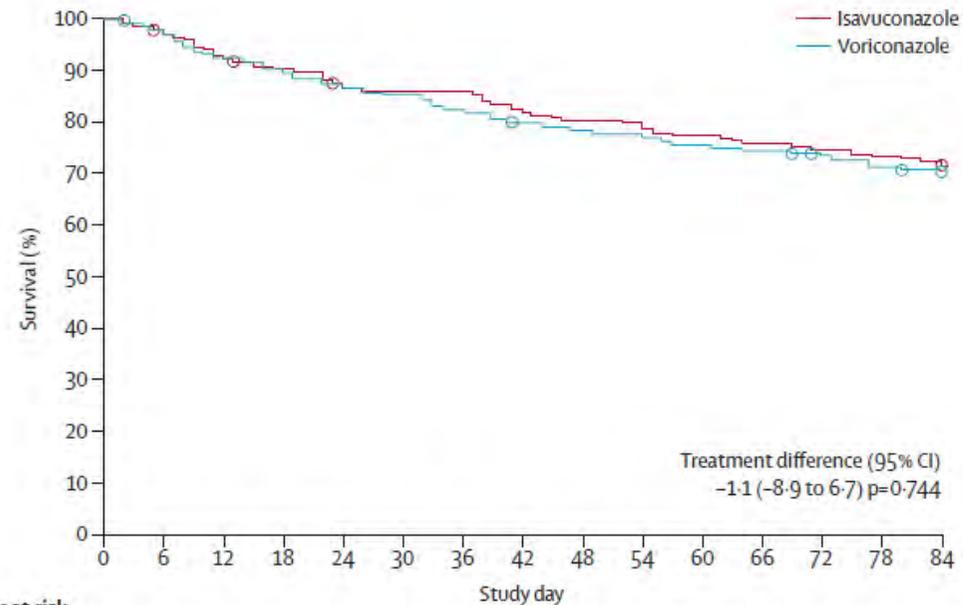
ADIS DRUG EVALUATION

Isavuconazole: A Review in Invasive Aspergillosis and Mucormycosis

Matt Shirley¹ · Lesley J. Scott¹

➤ Etude SECURE : non infériorité isavuco vs voriconazole sur mortalité dans IFI

➤ 516 patients



Number at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84
Isavuconazole	258	252	240	232	224	220	220	211	206	204	199	195	192	188	185
Voriconazole	258	253	239	233	225	220	213	206	202	199	194	192	188	182	179

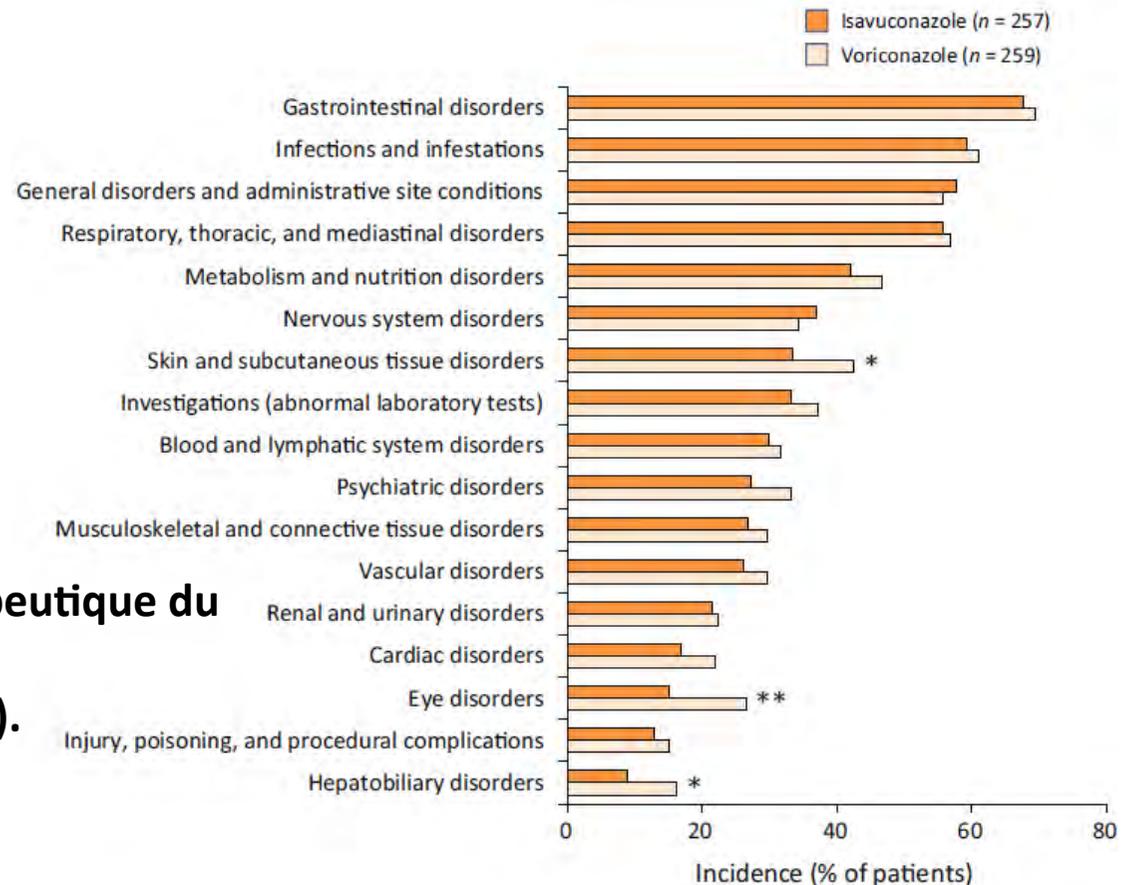
EMA/596950/2015, Cresemba
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
Maertens et al, Lancet 2016
Shirley et al, Drugs 2016



Traitement par isavuconazole : suivi thérapeutique

➤ Etude SECURE : moins de toxicités hépatiques, visuelles et cutanées

.... Mais absence d'ajustement thérapeutique du voriconazole selon concentrations.
Nombreux arrêts du traitement (50%).



Traitement par isavuconazole : suivi thérapeutique

- Quand réaliser le dosage et quelles cibles thérapeutiques ?

- Dosage à réaliser après J3 si dose de charge
- Par défaut, les cibles thérapeutiques actuellement définies sont celles du voriconazole soit 1-5 µg/mL

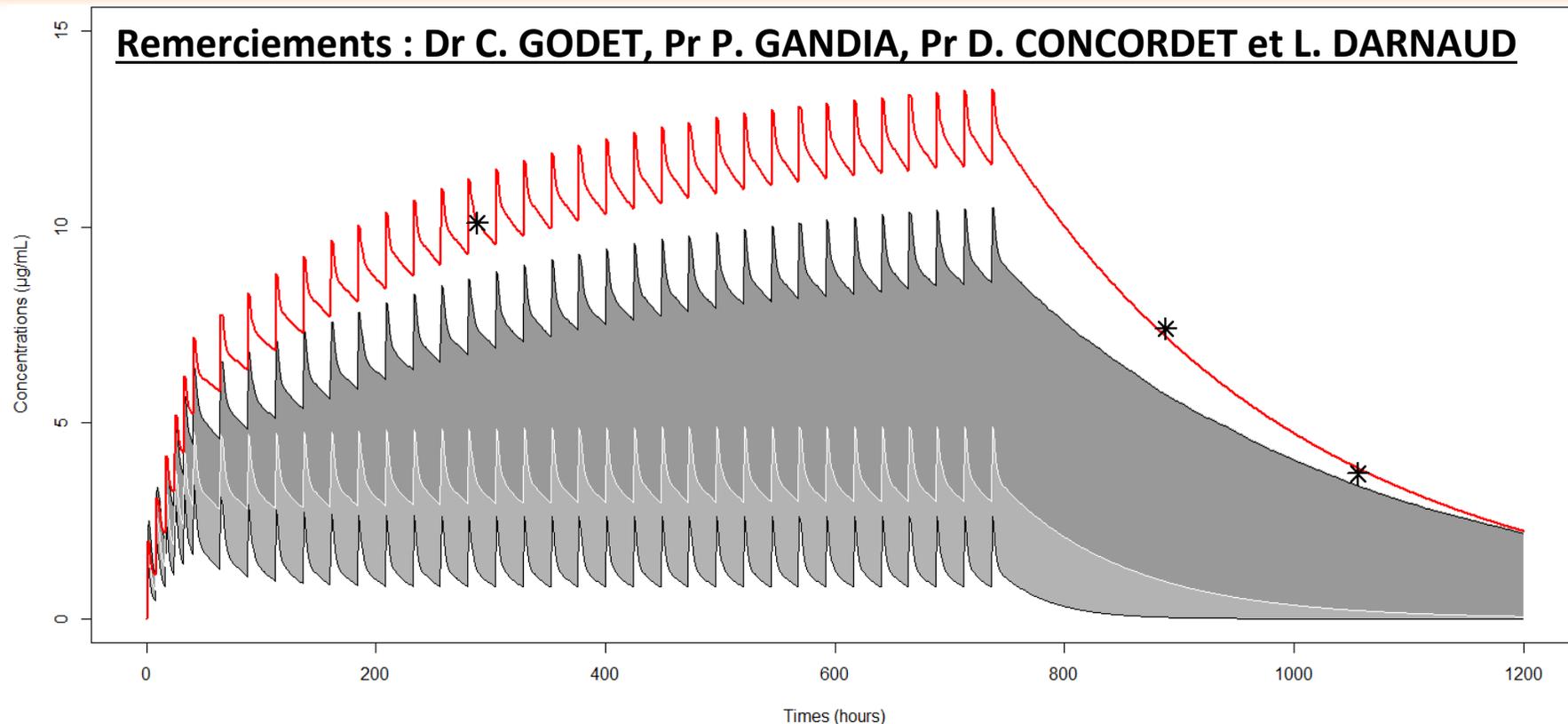
Concentration médiane d'isavuconazole estimée à 2,9 µg/mL (Etude SECURE)

Mr A B (70 ans) : Patient adressé au Dr Cendrine GODET, CHU Poitiers

- **C0 à J 12 : 16/08 : 10,1 $\mu\text{mol/ml}$**
 - **Arrêt du traitement** le 05/09 car apparition d'une tendinopathie rotulienne
 - Amélioration à l'arrêt du traitement
 - C0 (11/09): 7,4 $\mu\text{g/mL}$
 - C0 (18/09): 3,7 $\mu\text{g/mL}$

- **Reprise du CRESEMBA le 05/10: 100mg par jour**
 - C0 à J 12 de la reprise (16/10) : 3,1 $\mu\text{g/mL}$

Mr A B (70 ans) : Patient adressé au Dr Cendrine GODET, CHU Poitiers



Simulation du profil pharmacocinétique de l'isavuconazole à partir du modèle de Desai et al.

Courbe rouge : cinétique la plus probable du patient; Courbe blanche : médiane des profils ; Etoiles noires : concentrations du patient ; zone gris-clair : entre le 1^{er} percentile et la médiane des profils ; zone gris-foncé : entre la médiane et le 99^{ème} percentile des profils.

- Variabilité PK de l'isavuconazole
- Profil PK atypique du patient : $T_{1/2} = 186\text{h}$ et accumulation de l'isavuconazole avec C_0 max estimée proche de $12 \mu\text{g/mL}$

Mr A B (70 ans) : Patient adressé au Dr Cendrine GODET, CHU Poitiers

Quelle(s) exploration(s) proposez-vous pour expliquer ces dosages élevés d'isavuconazole ?

VIDAL 2017

Médicaments

Mise à jour du 19/10/2017

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

CRESEMBA®

isavuconazole

Distribution :

L'isavuconazole est largement distribué, avec un volume de distribution moyen à l'état d'équilibre (V_{ss}) de 450 L environ. L'isavuconazole montre une très forte affinité (> 99 %) aux protéines plasmatiques humaines, notamment l'albumine.

Biotransformation :

Des études *in vitro/in vivo* indiquent que les CYP3A4, CYP3A5 et, ensuite, les uridine diphospho-glucuronosyltransférases (UGT) interviennent dans le métabolisme de l'isavuconazole.

Suite à la prise de doses uniques de [cyano- ^{14}C] isavuconazonium et de [pyridinylméthyl- ^{14}C] sulfate d'isavuconazonium chez l'homme, outre la fraction active (isavuconazole) et le produit de clivage inactif, un certain nombre de métabolites mineurs ont pu être identifiés. A l'exception de la fraction active d'isavuconazole, aucun métabolite individuel avec une

- Suspicion d'un déficit d'activité des enzymes hépatiques métabolisant l'isavuconazole

→ Recherche d'allèles / polymorphismes délétères, notamment :

- CYP3A5*3 ? Fréquence allélique d'environ 15% dans la population africaine

- CYP3A4*22 ? Fréquence allélique d'environ 1‰ dans la population africaine

Mr A B (70 ans) : Patient adressé au Dr Cendrine GODET, CHU Poitiers

- **Génotype CYP3A5 :**
 - **CYP3A5*3/*3 : phénotype métaboliseur lent**
 - **Fréquence du génotype dans la population africaine : 2-3%**
 - **Fréquence dans la population caucasienne : >80%**

- **Génotype CYP3A4 :**
 - **Absence de la principale mutation délétère CYP3A4*22**
 - **Phénotype prédit métaboliseur extensif/rapide pour CYP3A4**
 - **Fréquence du génotype dans la population africaine : >99%**

- **Conclusion : génotype peu en faveur d'un surdosage en isavuconazole.**
- **Explications possibles :**
 - **mutation rare du CYP3A4 ? UGT ?**
 - **interactions pharmaceutiques ?**
 - ...



Nous vous remercions de votre attention !

Dr Stéphanie PRAMIL (Pneumologie, CHU ROUEN)

Dr Fabien LAMOUREUX (Pharmacologie, CHU ROUEN)

Stephanie.pramil@chu-rouen.fr

Fabien.lamoureux@chu-rouen.fr