

Avis de Soutenance

Monsieur Adrien BAILLOD

Pharmacologie et Sciences du Médicament-Phama

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés
Développement d'outils méthodologiques pour l'étude pharmacodynamique des antifongiques chez les levures d'intérêt médical

Travaux dirigés par Madame SANDRINE MARCHAND et Kevin BRUNET

Soutenance prévue le **lundi 21 septembre 2026** à 14h00
Lieu : 1 rue Georges Bonnet, 86022 POITIERS Cedex, France
Salle : Amphi B36

Composition du jury proposé

Mme Sandrine MARCHAND	Professeure des universités - praticienne hospitalière	Université de Poitiers	Directrice de thèse
M. Kévin BRUNET	Maître de conférences - praticien hospitalier	Université de Poitiers	Co-directeur de thèse
M. Matthieu GRÉGOIRE	Professeur des universités - praticien hospitalier	Université de Nantes	Rapporteur
M. Eric DANNAOUI	Maître de conférences - praticien hospitalier	Université de Paris	Rapporteur
Mme Florence GATTACCECA	Maîtresse de conférences	Université Aix-Marseille	Examinatrice
M. Thierry NOËL	Professeur des universités	Université de Bordeaux	Examineur

Mots-clés : Antifongiques, Candida, Résistance, Manogepix, Pharmacodynamie

Résumé :

Les infections fongiques invasives à Candida, aussi appelées candidoses invasives, représentent la deuxième cause de décès associés aux infections fongiques à travers le monde, avec un nombre de décès annuels estimé à 995 000 et un taux de mortalité de 35%. Ces infections sont particulièrement problématiques chez les patients immunodéprimés et/ou en soins intensifs. Différentes problématiques expliquent ces chiffres, le faible nombre de classes d'antifongiques disponibles, l'émergence de la résistance aux antifongiques et l'apparition de nouvelles espèces plus résistantes. L'étude pharmacodynamique des antifongiques revêt donc une importance majeure dans ce contexte pour caractériser l'effet des traitements et les mécanismes de survenue des résistances. Cependant, les méthodes d'étude des antifongiques reposent sur des outils présentant certaines limites. Dans ce contexte, il est crucial de développer de nouvelles méthodes afin de

mieux comprendre la pharmacodynamie des antifongiques pour en optimiser l'utilisation. La première partie de cette thèse a visé à développer une nouvelle approche pour l'étude in vitro de l'effet des antifongiques en utilisant la cytométrie en flux. L'objectif était de surmonter certaines limites de la méthode classique, la time-kill curve, qui nécessite des cultures sur gélose. À la différence des méthodes de culture sur gélose, l'utilisation de la cytométrie nous a permis de mesurer l'effet en temps réel des antifongiques et de mettre en évidence des modifications morphologiques associées à certains traitements. Nous avons notamment pu observer la formation d'agrégats potentiellement liés à des phénomènes de tolérance chez *C. auris* en réponse au manogepix, un nouvel antifongique bientôt commercialisé. La seconde partie du travail a consisté à développer un nouvel outil d'analyse des combinaisons d'antifongiques. L'objectif de cette partie était de surmonter les difficultés d'analyse des combinaisons in vitro se basant classiquement sur le FICI. Ce nouvel outil a été développé à partir du GPDI, un modèle mathématique d'analyse de combinaisons capable de mesurer l'effet d'un composé sur l'autre en fonction de l'efficacité totale d'une combinaison. Cet outil nous a permis de définir deux nouveaux indices, l'amélioration du pourcentage d'inhibition (IPE) et l'effet relatif (RE) d'une combinaison par rapport à la meilleure monothérapie à concentration équivalente. Pour faciliter le partage et l'utilisation de ce nouvel outil, le développement d'une application open access disponible en ligne a été initié. Grâce à ce nouveau modèle nous avons pu mettre en évidence que la combinaison amphotéricine B/micafungine apparaissait prometteuse contre *C. guilliermondii*. La troisième partie de cette thèse a porté sur le développement d'un protocole d'induction de résistance pour évaluer le potentiel d'apparition de résistance aux antifongiques. Grâce à ce nouveau protocole nous avons notamment pu étudier l'impact des fongicides azolés sur le développement de résistance chez *C. auris*, comme cela a déjà été fait chez *Aspergillus*. Nous avons notamment pu en mettre en évidence une résistance croisée entre les fongicides azolés et les antifongiques utilisés en pratique clinique chez *C. auris*. Cette partie a permis d'inscrire cette thèse dans une dimension One Health. Ce travail de recherche s'inscrit donc dans un effort d'optimisation de l'utilisation des traitements antifongiques grâce au développement d'outils pharmacodynamiques plus performants.

Summary:

Invasive fungal infections caused by *Candida* species, also known as invasive candidiasis, are the second leading cause of death among fungal infections worldwide, accounting for approximately 995,000 deaths annually and exhibiting a mortality rate of around 35%. These infections are particularly severe among immunocompromised patients and/or those receiving intensive care. Several factors contribute to these alarming figures, the limited number of available antifungal classes, the rising prevalence of antifungal resistance and the emergence of new, more resistant fungal species. The pharmacodynamic study of antifungal agents is therefore of major importance in this context for characterizing treatment effects and understanding the mechanisms underlying the development of resistance. However, the methods currently used to study antifungal agents present several limitations. In this context, the development of new approaches to improve our understanding of antifungal pharmacodynamics and optimize the use of these treatments is crucial. The first part of this thesis aimed to develop a novel approach for the in vitro study of antifungal activity using flow cytometry. The objective was to overcome several limitations associated with the conventional agar-based time kill curve assay. Unlike agar-based methods, flow cytometry enabled us to monitor the effects of antifungal agents in real time and to identify morphological changes associated with specific treatments. In particular, we were able to observe the formation of cell aggregates in *C. auris* in response to manogepix that may be linked to tolerance phenomena. The second part of the work was based on the development of a new tool to analyse antifungal drug combinations. The objective was to overcome the limitations of conventional in vitro combination analysis, which is traditionally based on the Fractional Inhibitory Concentration Index (FICI). This new tool was developed from the GPDI, a mathematical model that quantifies the influence of each

drug on the other according to the overall efficacy of the combination. This tool allowed us to define two new indices, the inhibition percentage enhancement (IPE) and the relative effect (RE) of a combination compared with the most effective monotherapy at an equivalent concentration. To easily share and use this new tool, an online open access web application is currently developed in the lab. This new model enabled us to demonstrate that the combination of amphotericin B and micafungin appears to be a promising therapeutic strategy against *C. guilliermondii*. The third part of this thesis focused on the development of a resistance induction protocol designed to assess the potential for antifungal resistance emergence. With this protocol, we were able to study the impact of azole fungicides on the development of resistance in *C. auris*, as previously demonstrated in *Aspergillus fumigatus*. In particular, we identified cross-resistance between azole fungicides and antifungal agents used against *C. auris*. This aspect of the work positioned the thesis within a One Health framework, highlighting the interconnectedness of human and environmental health in the emergence of antifungal resistance. Collectively, this work contributes to improving the use of antifungal therapies by developing innovative pharmacodynamic tools that enhance the evaluation and characterization of antifungal drug activity.