



RICAI 2018

38ème Réunion Interdisciplinaire  
de Chimiothérapie Anti-Infectieuse

# *L'inflammation, principal facteur de risque de surdosage en voriconazole chez les patients souffrant de pathologies hématologiques*

E Gautier-Veyret, A Truffot, S Bailly, X Fenrose, A Thiebaut-Bertrand, J Tonini, J Cahn,  
F Stanke-Labesque

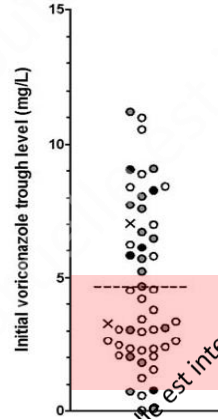
Laboratoire de Pharmacologie, Pharmacogénétique et Toxicologie

CHU Grenoble Alpes

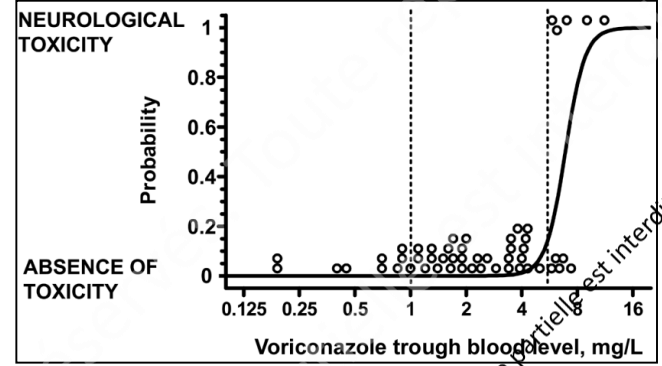


# Le voriconazole

- ✓ Variabilité pharmacocinétique
- ✓ Polymorphismes génétiques
- ✓ Relation [voriconazole]-effets
- ✓ Marge thérapeutique étroite
- ✓ Interactions médicamenteuses



Parsons, CID 2012



Pascual, CID 2008

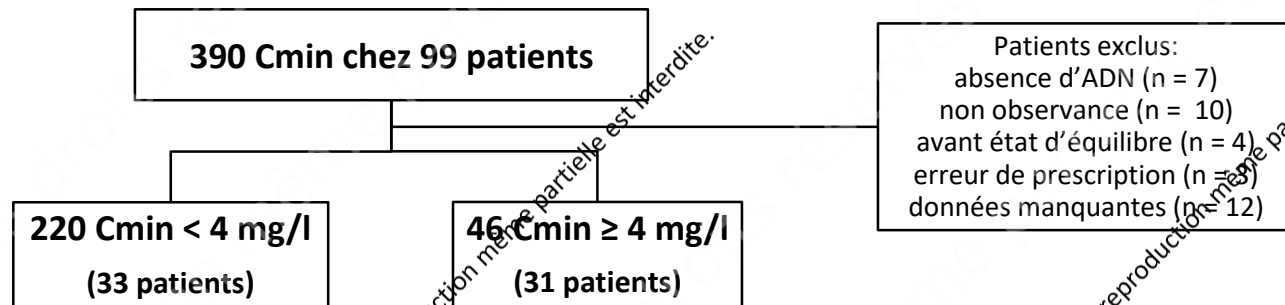
## Suivi thérapeutique pharmacologique recommandé

8 à 23 % des concentrations résiduelles ( $C_{min}$ ) sont suprathérapeutiques

But: identifier les facteurs de risque de surdosage en voriconazole

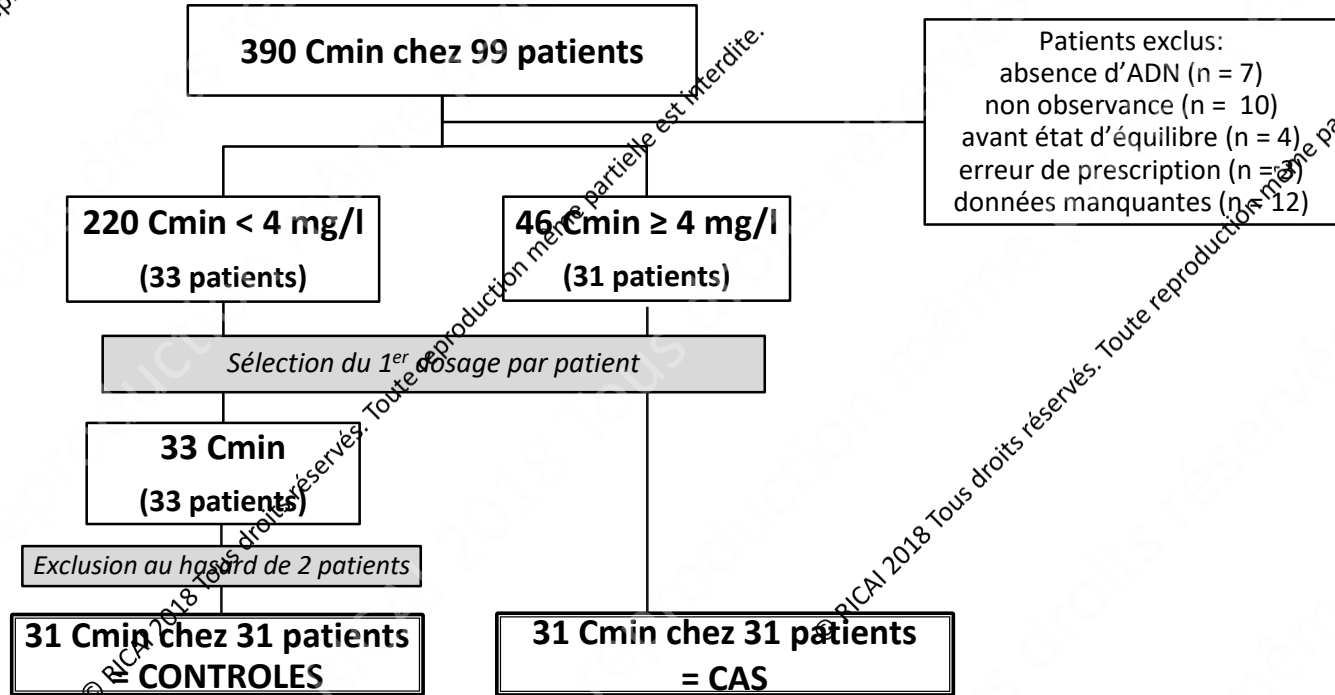
# Méthodologie

- Etude cas-contrôles
- Patients d'hématologie bénéficiant du STP de voriconazole
- Entre janvier 2012 et décembre 2015



# Méthodologie

- Etude cas-contrôles
- Patients d'hématologie bénéficiant du STP de voriconazole
- Entre janvier 2012 et décembre 2015



# Méthodologie

- Collecte rétrospective des données démographiques, cliniques et biologiques
- Génotypage des cytochromes 2C19, 3A4 et 3A5 (Taqman)



Phénotype du CYP2C19  
d'après le CPIC, CPT 2017



Score génétique combiné d'après  
Gautier-Veyret et al, AAC 2015

- Analyses univariées puis multivariées

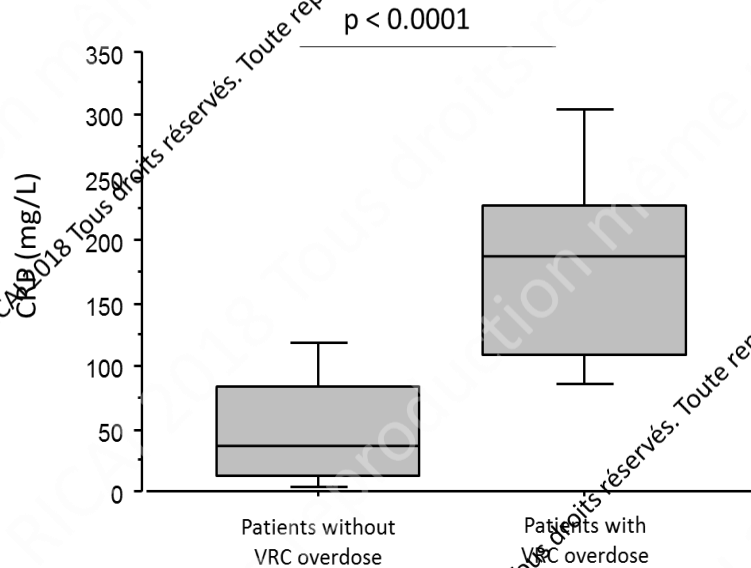
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

# Résultats

	Pas de surdosage (n=31)	Surdosage (n=31)	p
Homme, n (%)	17 (55)	17 (55)	1.0
Age, années	53.0 [31.3-61.6]	61.5 [53.4-67.5]	<b>0.006</b>
Allogreffe de CSH, n (%)	23 (74)	10 (32)	<b>0.002</b>
<b>Traitement</b>			
Dose, mg/d	400 [400.0-500]	400 [400.0-557.0]	0.6
Voie IV, n (%)	6 [29]	18 [58]	<b>0.002</b>
Inhibiteur de la pompe à proton, n (%)	20 (65)	25 (81)	0.4
<b>Biologie</b>			
Bilirubine, mg/l	7.0 [4.3-15.8]	12.0 [9.0-22.0]	<b>0.02</b>
ALAT, UI/l	24.0 [11.1-102.2]	36.0 [20.0-49.0]	0.09
CRP, mg/l	37 (13.2-83.0)	188 (109.2-27.5)	<b>&lt; 0.0001</b>
Phénotype du CYP2C19			0.07
Score génétique combiné	2.0 [1.6-2.5]	2.0 [2.0-2.0]	0.7

# Résultats

## Concentrations de CRP majorées en cas de surdosage



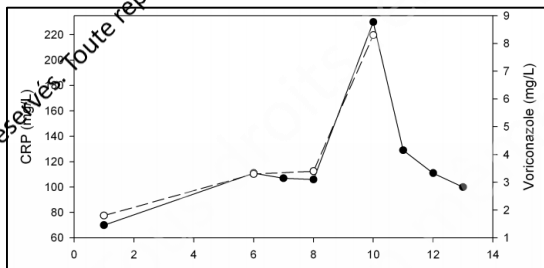
## Régression logistique

La classe de CRP ( $\leq$  ou  $>$  96mg/l), seul facteur de risque indépendant de surdosage en voriconazole

Odds-ratio : 27 (IC95%: 6-106)

# Discussion

- Inflammation, principal facteur de risque de surdosage en voriconazole en hématologie



Encalada ventura, AAC 2016



Veringa, JAC 2017

- Phénomène de phénoconversion, responsable d'une baisse de l'activité des CYP3A4 et 2C19
- Pas d'effet des marqueurs pharmacogénétiques



# Conclusion

Polymorphismes  
génétiques  
(CYP2C19 et 3A4/5)

interactions  
médicamenteuses

fonction  
hépatique

inflammation

**Exposition au voriconazole**

© 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.

# Conclusion

Polymorphismes  
génétiques  
(CYP2C19 et 3A4/5)

interactions  
médicamenteuses

fonction  
hépatique

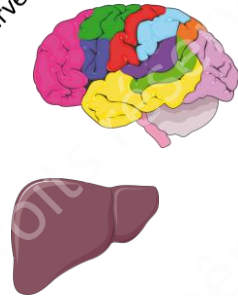
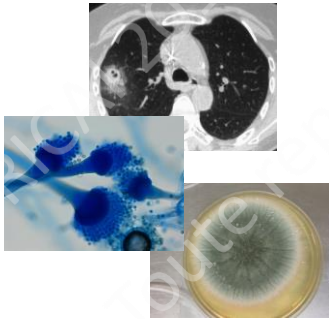
inflammation

**➔ Exposition au voriconazole**

Efficacité

?????

Toxicité



© 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.

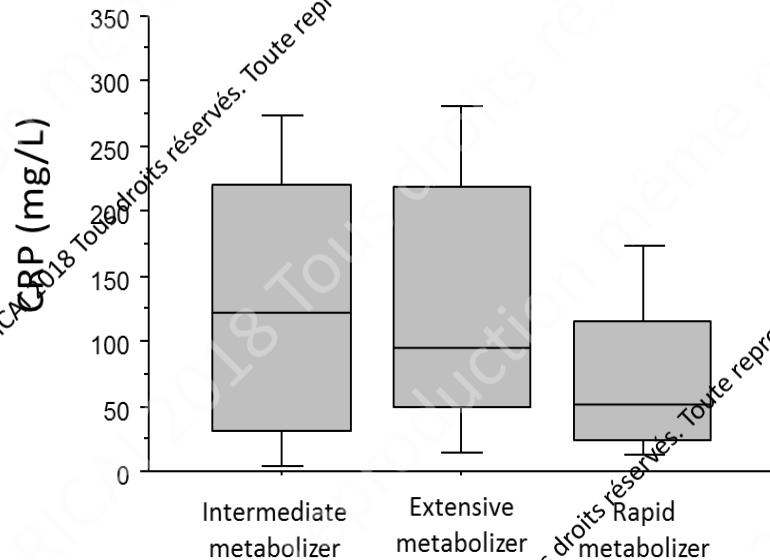
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

# Perspectives

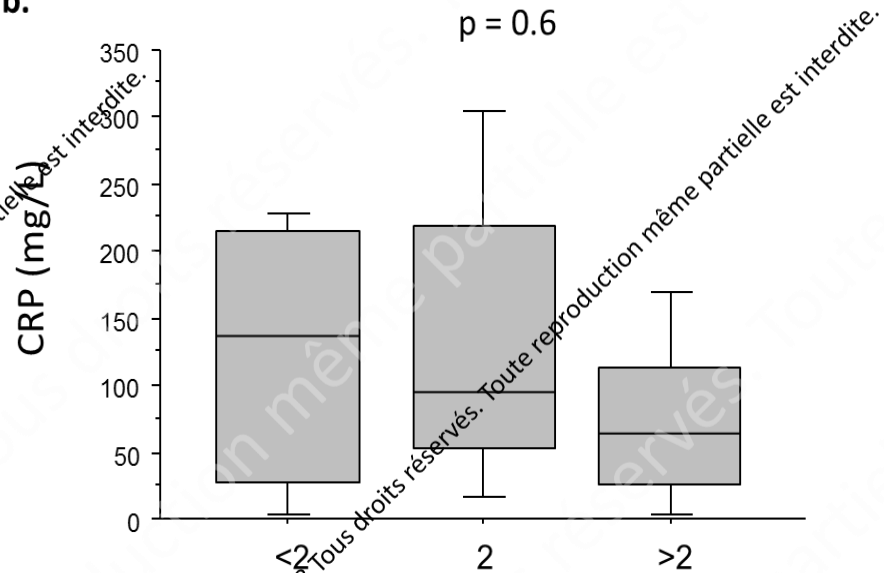
- Etudes de plus grande ampleur et plus haut niveau de preuve
- Evaluation de l'efficacité et des événements indésirables
- Mécanistique (IL-6 ? IL8 ?)
- Préciser la contribution respective de chaque déterminant sur l'exposition du voriconazole

# Lien entre CRP et marqueurs pharmacogénétiques

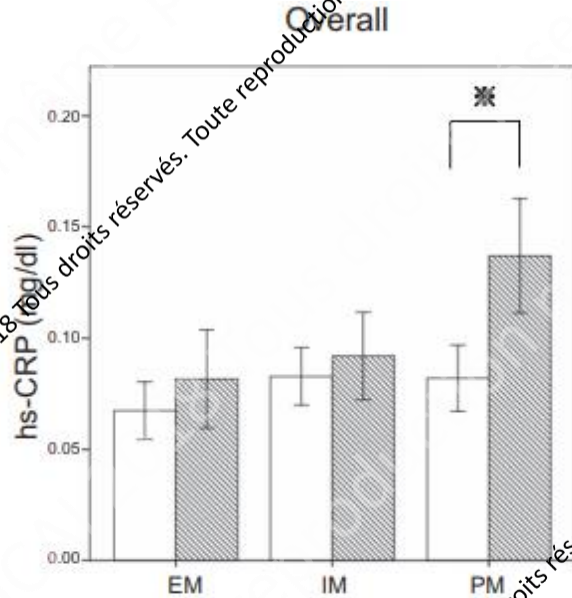
a.



b.



# Lien entre CRP et marqueurs pharmacogénétiques



Akasaka, Am J Physiol Heart Circ Physiol 2016

