



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

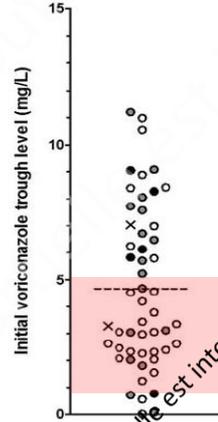
Laboratoire de Pharmacologie, Pharmacogénétique et Toxicologie

CHU Grenoble Alpes

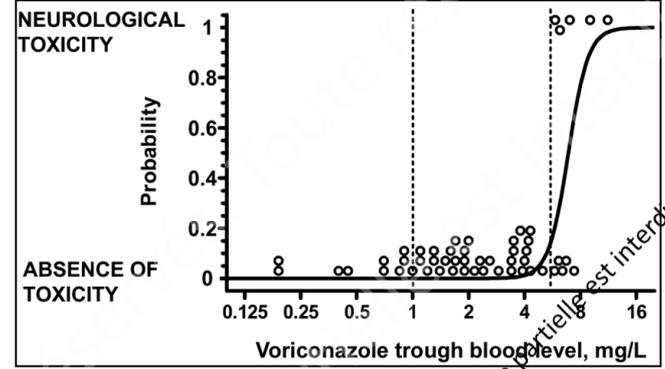


Le voriconazole

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



Papadimitrakopoulou, CID 2012



Pascual, CID 2008

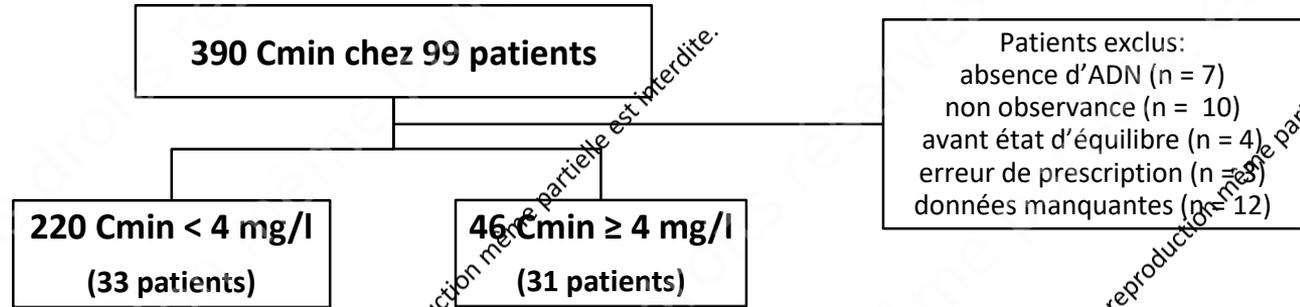
Suivi thérapeutique pharmacologique recommandé

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

But: identifier les facteurs de risque de surdosage en voriconazole

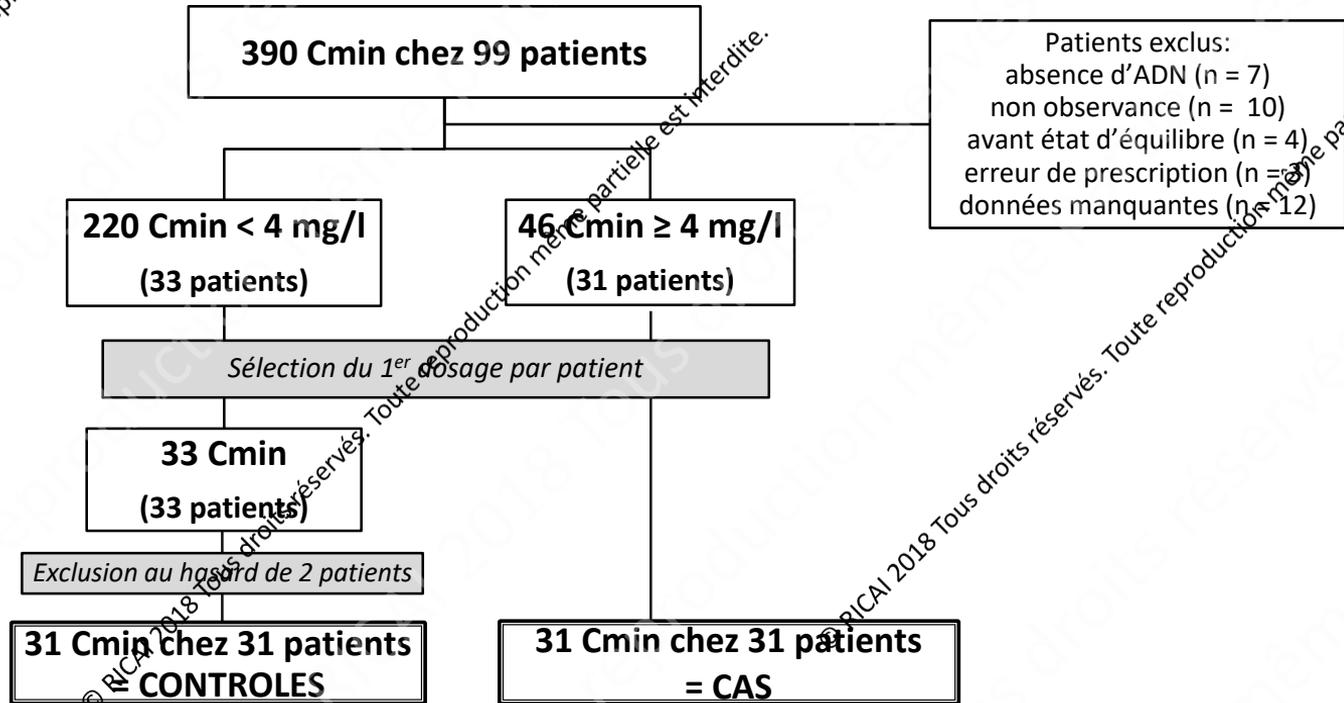
Méthodologie

- 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

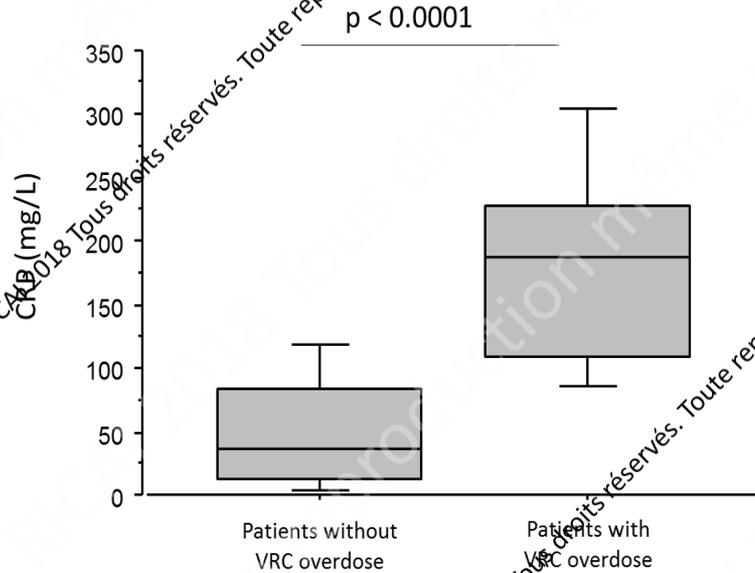
- Analyses univariées puis multivariées

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]	0.006
Allogreffe de CSH, n (%)	23 (74)	10 (32)	0.002
Traitement			
Dose, mg/d	400 [400.0-500]	400 [400.0-557.0]	0.6
Voie IV, n (%)	6 [29]	18 [58]	0.002
Inhibiteur de la pompe à proton, n (%)	20 (65)	25 (81)	0.4
Biologie			
Bilirubine, mg/l	7.0 [4.3-15.8]	12.0 [9.0-22.0]	0.02
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)	< 0.0001
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



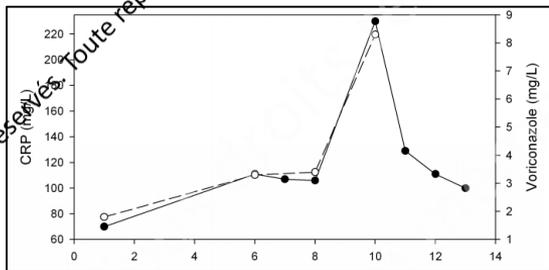
Régression logistique

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

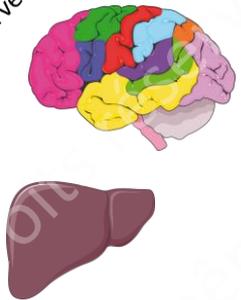
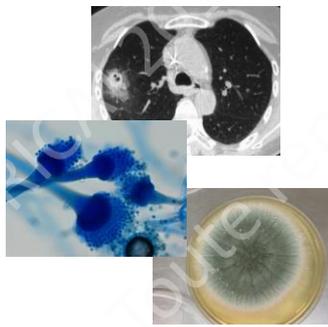
inflammation

➔ 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.

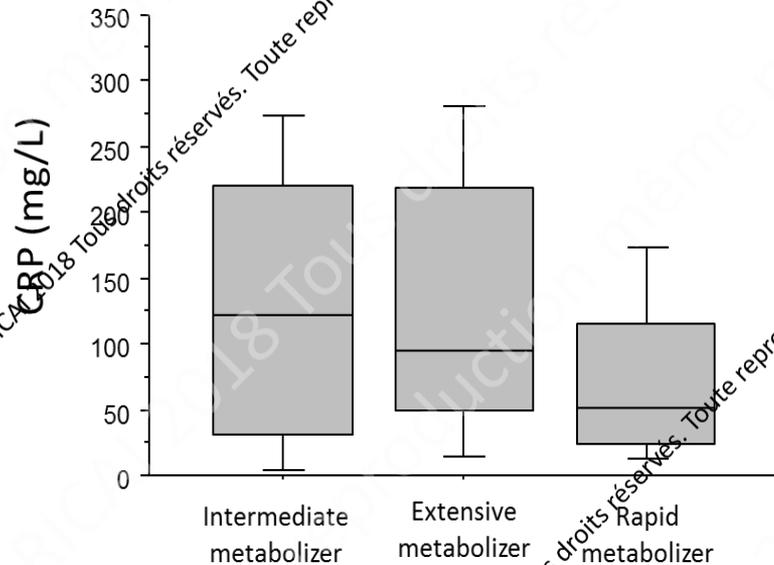
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Perspectives

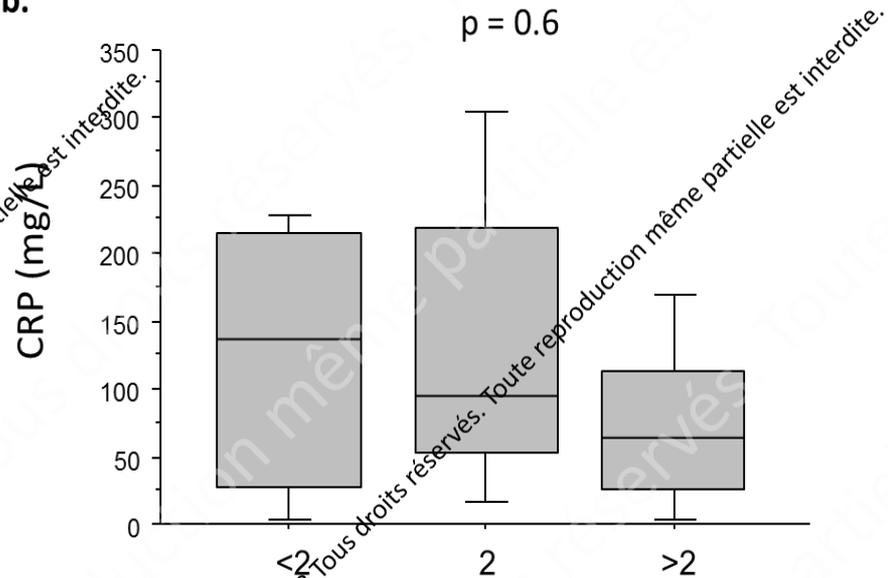
- Etudes de plus grande ampleur et plus haut niveau de preuve
- Evaluation de l'efficacité et des événements indésirables
- Mécanistique (IL-6 ? IL8 ?)
- Préciser la contribution respective de chaque déterminant sur l'exposition du voriconazole

Lien entre CRP et marqueurs pharmacogénétiques

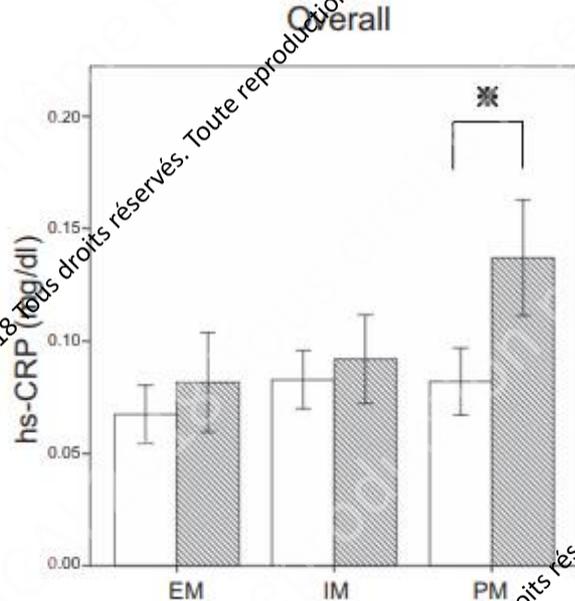
a.



b.



Lien entre CRP et marqueurs pharmacogénétiques



Akasaka, Am J Physiol Heart Circ Physiol 2016

