

# Impact de l'inflammation sur le suivi thérapeutique pharmacologique d'un antifongique azolé : le voriconazole

Dr Elodie Gautier-Veyret

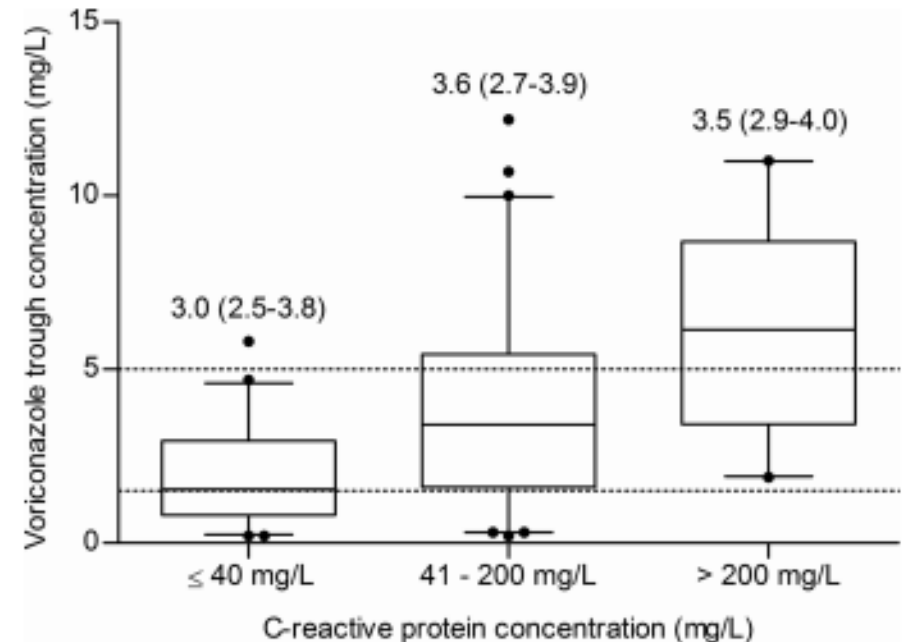
Laboratoire de Pharmacologie, Pharmacogénétique et Toxicologie

CHU Grenoble Alpes - INSERM U1042



# Sources de variabilité pharmacocinétique du voriconazole

- Facteurs physiopathologiques → Age, sexe, fonction hépatique
- Facteurs génétiques → CYP2C19 et CYP3A4
- Interactions médicamenteuses → IPP et autres
- Observance
- Statut inflammatoire du patient

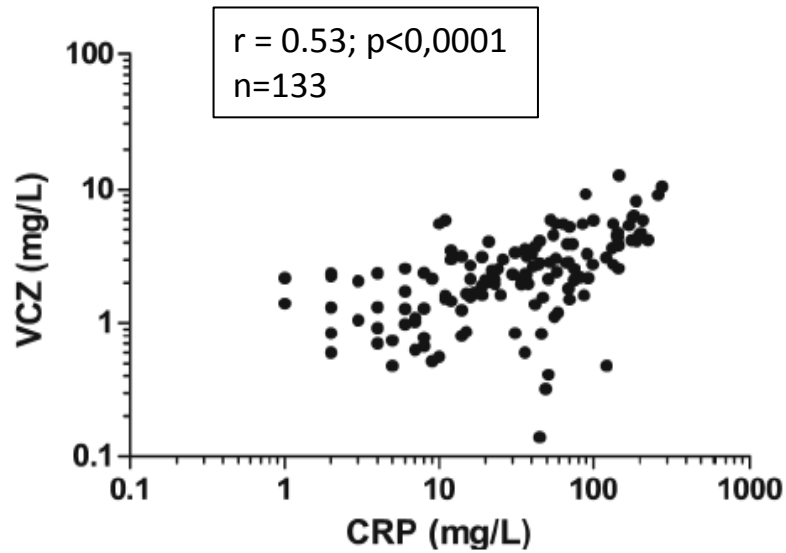


  
Journals.ASM.org

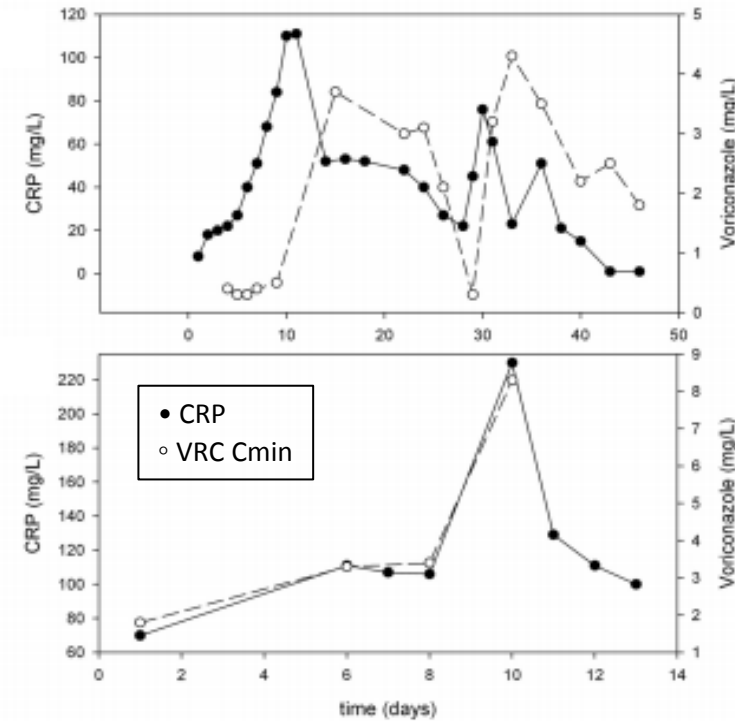
**Inflammation Is Associated with Voriconazole Trough Concentrations**

Marjolijn J. P. van Wanrooy,<sup>a</sup> Lambert F. R. Span,<sup>b</sup> Michael G. G. Rodgers,<sup>c</sup> Edwin R. van den Heuvel,<sup>d</sup> Donald R. A. Uges,<sup>a</sup> Tjip S. van der Werf,<sup>e</sup> Jos G. W. Kosterink,<sup>a,f</sup> Jan-Willem C. Alffenaar<sup>a</sup>

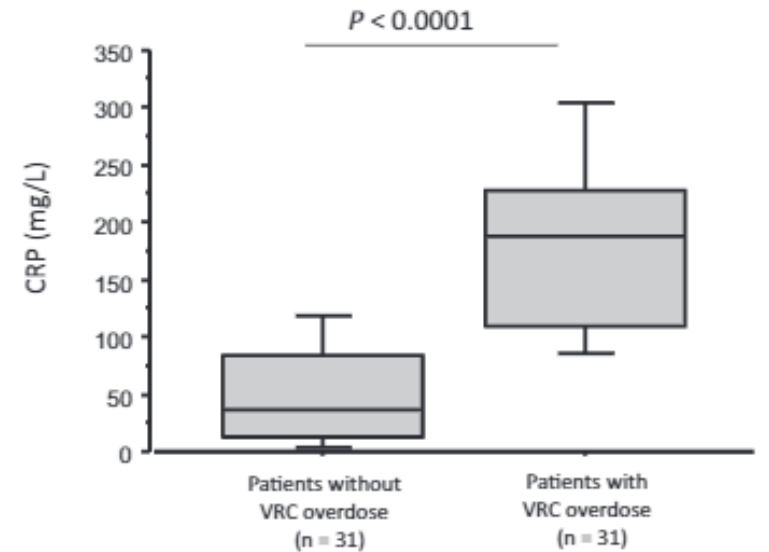
# Association entre niveaux de CRP et concentrations en voriconazole



*Bas Vreugdenhil, BJCP 2018*



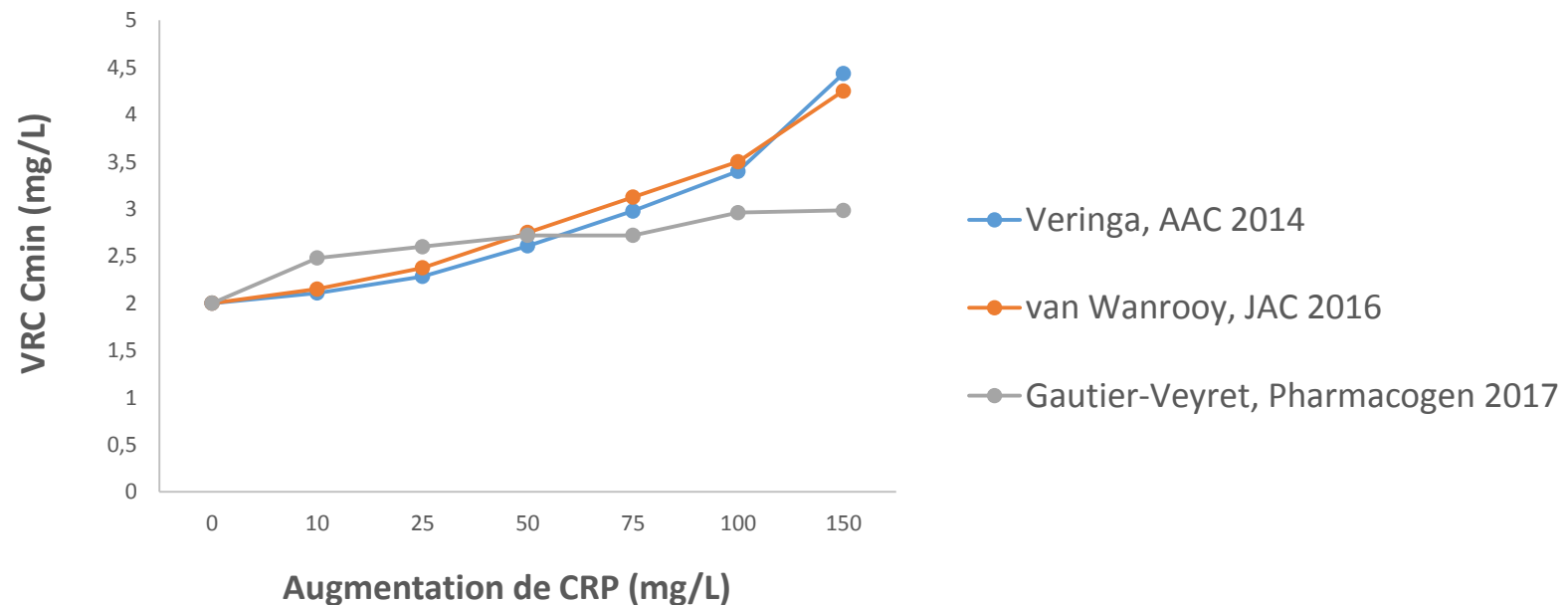
*Encalada Ventura, AAC 2016*



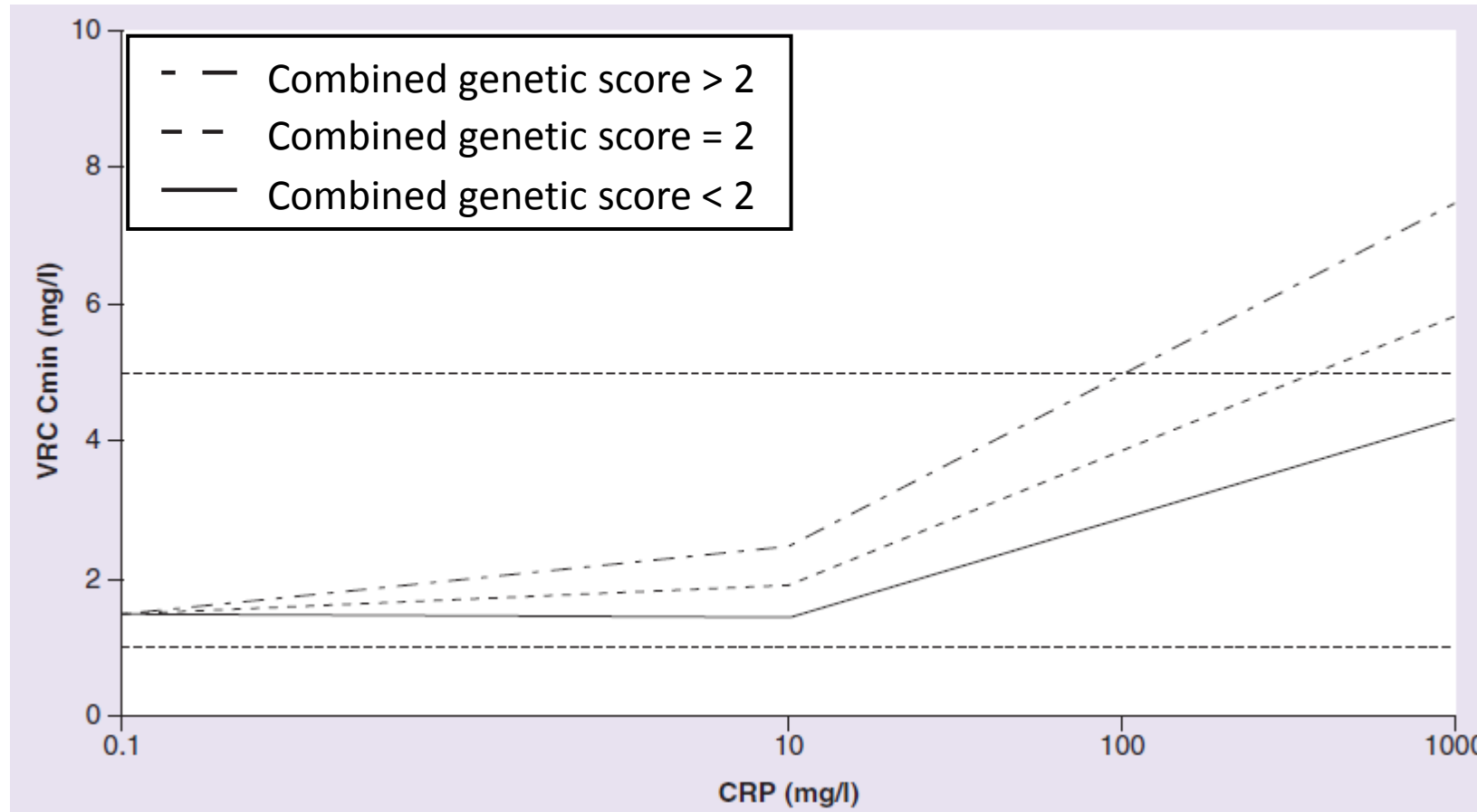
*Gautier-Veyret, FCP 2018*

# Intensité de l'effet du statut inflammatoire

	Effectifs	Augmentation de [CRP] en mg/L	Augmentation de [vori] en mg/L
<i>Van Wanrooy, AAC 2014</i>	128 patients	100	Augmentation de 1,5
<i>Veringa, JAC 2017</i>	44 patients 489 observations	n	Augmentation de 1,005321 <sup>n</sup>
<i>Gautier-Veyret, Pharmacogen 2017</i>	29 patients 260 observations	1 log	Augmentation de 24 %



# Et si l'effet de l'inflammation était différent en fonction du phénotype basal ?

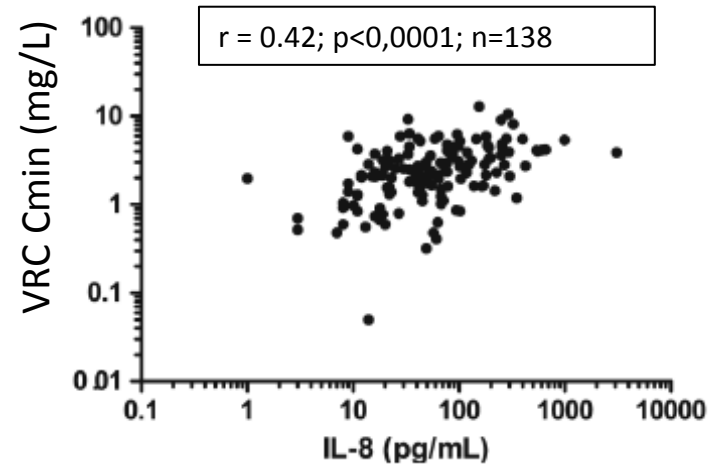
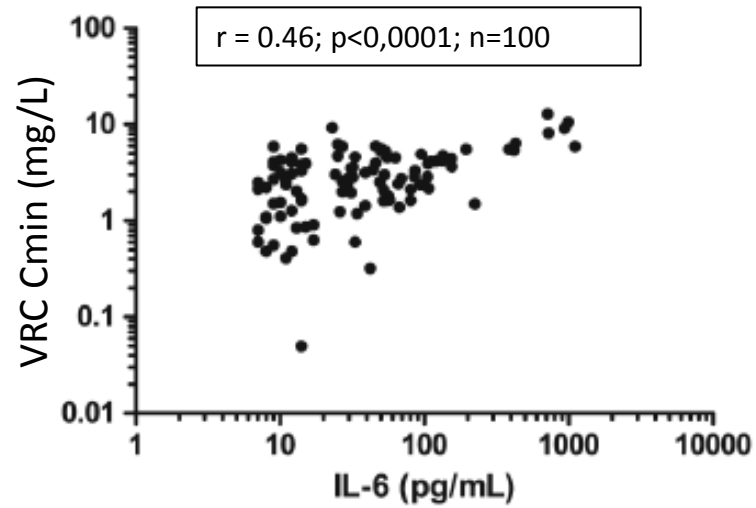


# Influence combinée de l'inflammation et de la génétique

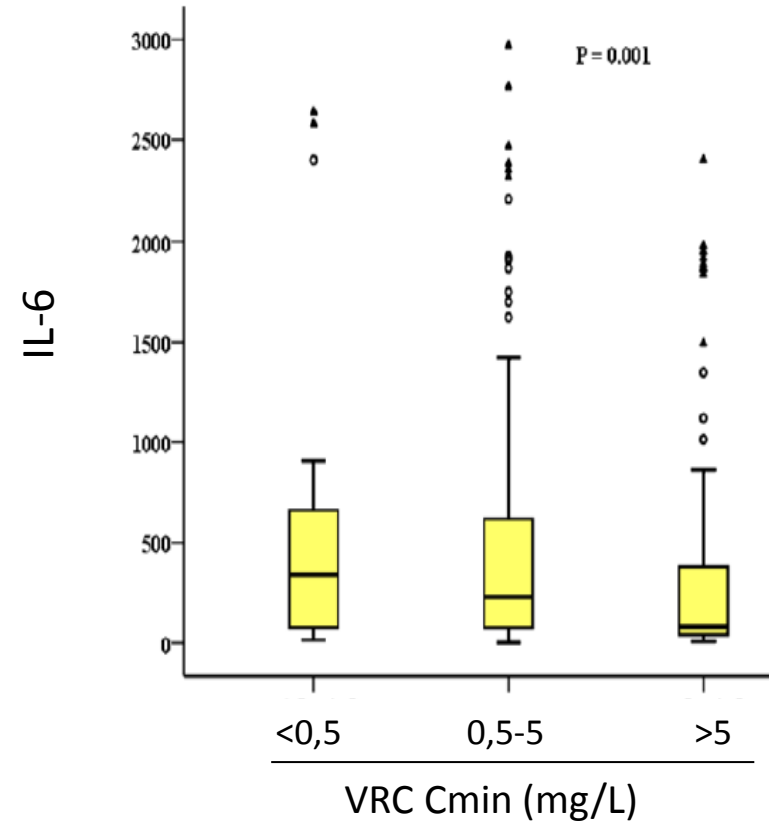
	Impact de la génétique	Type d'étude	Nombre de sujets	Nombre de dosages	CRP (mg/L) Médiane [25 <sup>ème</sup> -75 <sup>ème</sup> percentiles]
<i>Veringa, JAC 2017</i>	OUI	Etude observationnelle prospective	20	301	Non précisé
<i>Gautier-Veyret, Pharmacogen 2017</i>	OUI	Etude de cohorte rétrospective	29	260	8 [3–24]
<i>Gautier-Veyret, FCP 2018</i>	NON	Etude cas-témoin	62	62	188 [109–227.5] 37 [13.2–83.0]



# Quels sont les mécanismes impliqués ?



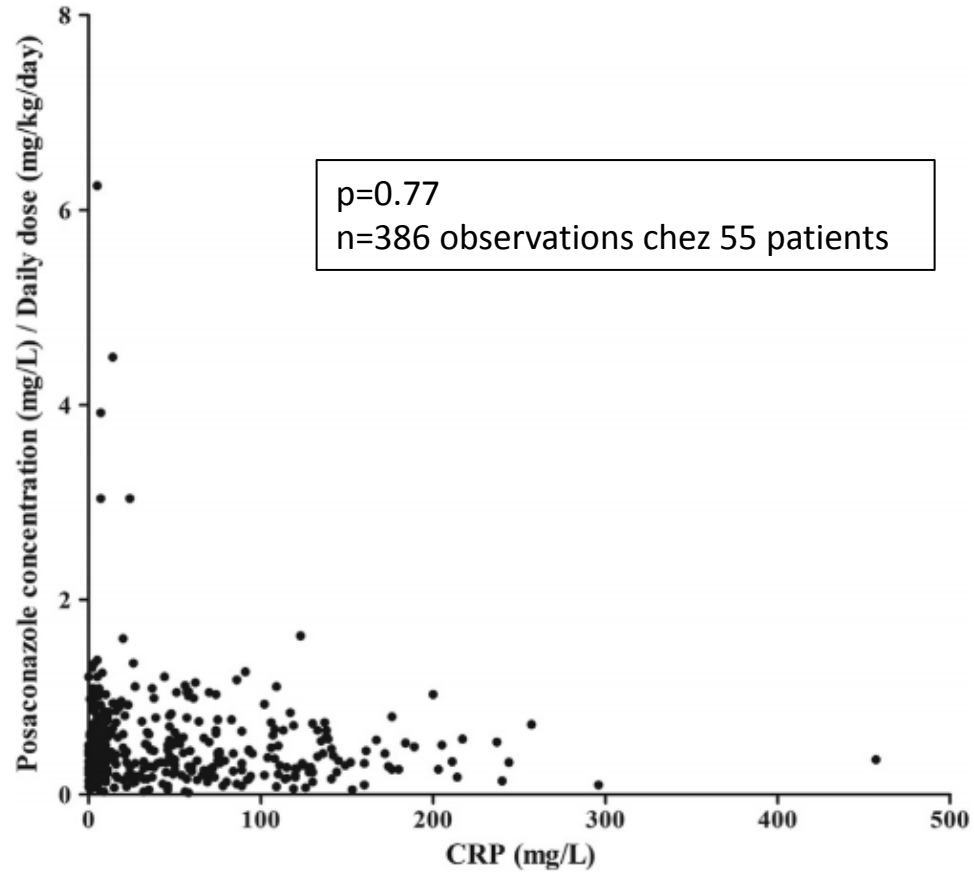
Bas Vreugdenhil, BJCP 2018



Mafuru, J Clin Pharmacol 2019

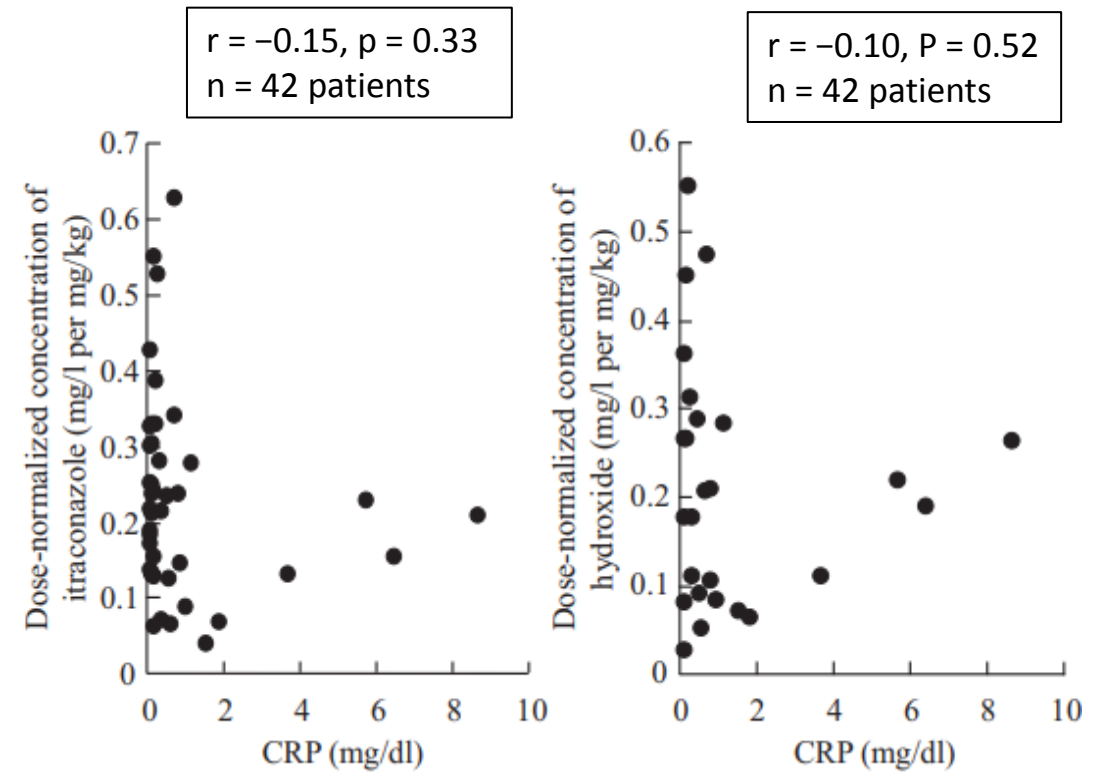
# Et les autres antifongiques azolés ?

## Posaconazole




Märtson, IJAA 2019

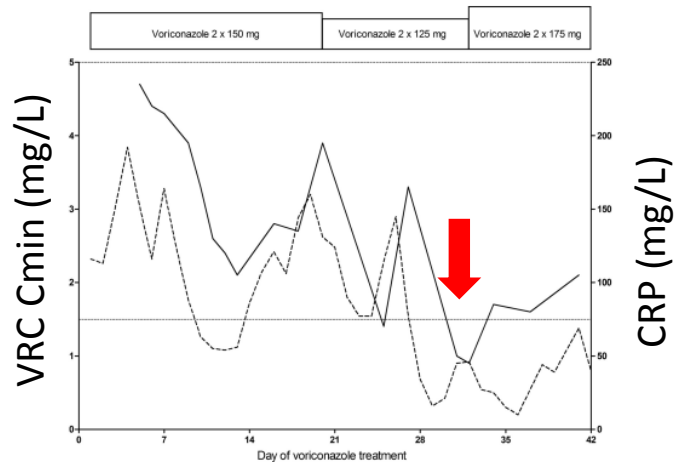
## Itraconazole et son métabolite



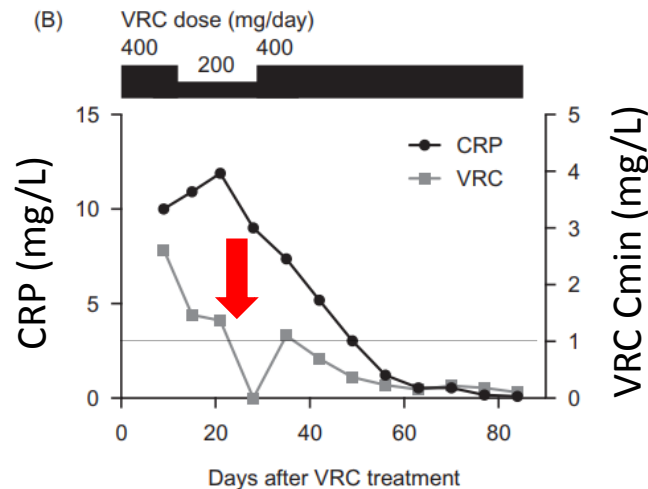
Naito, Clin Chim Acta 2015

# En pratique

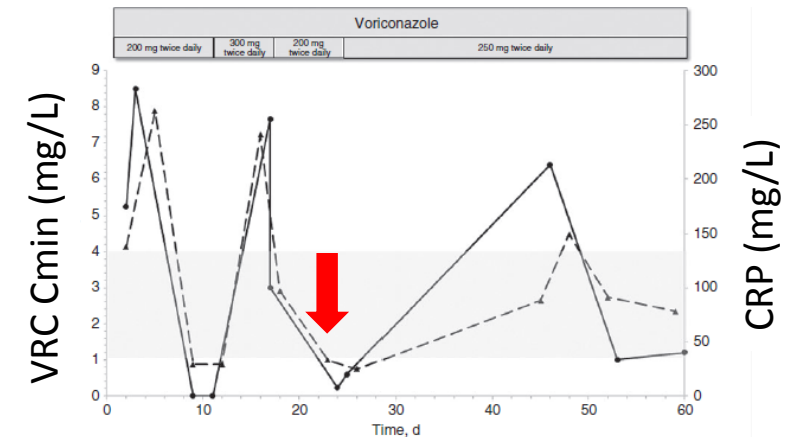
- Inflammation associée à une hausse des concentrations de voriconazole  
⇒ Hausse de 10 mg/L de CRP  Hausse d'environ 0,2 mg/L de [VRC]
- Prudence sur l'adaptation de posologie en cas de surdosage



Van Wanrooy, AAC 2014



Yasu, Leuk Lymphoma 2017



Truffot, CID 2017