

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : Dr Elodie Gautier-Veyret

Titre : Développement d'un algorithme de calcul de dose intégrant le génotype du CYP2C19 et l'état inflammatoire pour l'individualisation des premières doses d'entretien de voriconazole

 L'orateur ne souhaite pas répondre

 Consultant ou membre d'un conseil scientifique

OUI NON

 Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents (Gilead)

OUI NON

 Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations

OUI NON

 Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique (Pfizer)

OUI NON

Développement d'un algorithme de calcul de dose intégrant le génotype du CYP2C19 et l'état inflammatoire pour l'individualisation des premières doses d'entretien de voriconazole

Othilie Giannoni, Charles Khouri, Fabien Lamoureux, Benjamin Hennart, Caroline Solas, Sarah Baklouti, Celine Verstyuyft, Christelle Boglione-Kerrien, Françoise Stanke-Labesque, Elodie Gautier-Veyret

■ Optimiser le voriconazole pour traiter/prévenir l'aspergillose invasive : une nécessité

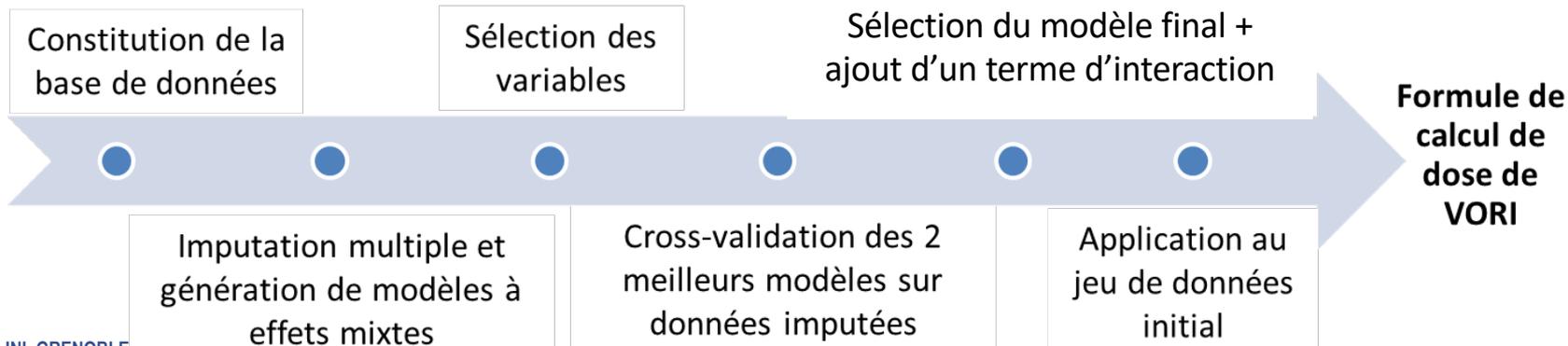


- Infection opportuniste grave
- Taux de mortalité ~ 20%
- Hémopathies malignes, transplantés pulmonaires

- Médicament à marge thérapeutique étroite
- Variabilité pharmacocinétique +++
- Déterminants: pharmacogénétique, inflammation, fonction hépatique, interactions médicamenteuses, âge

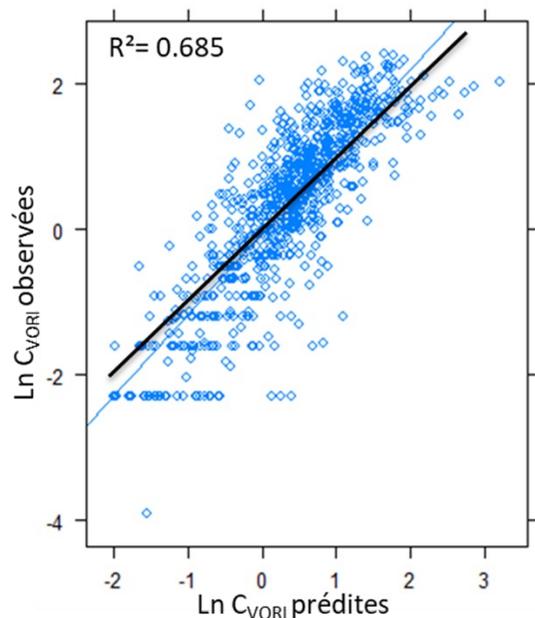
Objectif : développer un algorithme multiparamétrique de calcul de dose individualisée du voriconazole

■ Méthode : Etude multicentrique internationale sur données



Principaux résultats – Algorithme intégrant [CRP], génotype du CYP2C19, âge et indication curative/prophylactique du voriconazole

Application au jeu de données initial



Distribution des C_{VORI} prédites autour de la ligne d'unité

Isolement du terme 'Dose' de la formule

$$\text{Dose} = \frac{-1.61 + 0.01 * \text{Age} + 0.006 * [\text{CRP}] - 0.21 * A + B - \ln(C_{VORI} \text{ cible})}{-0.002}$$

Indication
Prophylaxie A=1 ou Curatif A=0

Génotype CYP2C19 et interaction CRP*génotype CYP2C19
métaboliseurs rapides/ultra-rapides : $B = -0.34 - 0.0006 * \text{CRP}$
métaboliseurs lent/intermédiaires : $B = 0.3 + 0.002 * \text{CRP}$
métaboliseurs extensifs : $B = 0$

Dose journalière en mg/j

Age en années

[CRP] en mg/L déterminée dans les 24h

C_{VORI} cible en mg/L fixée par défaut à 2.5 mg/L

Discussion/Conclusion - Premier algorithme multiparamétrique d'individualisation des premières doses d'entretien de voriconazole

- Variables sélectionnées : génotype du CYP2C19, [CRP], âge, indication → en accord avec la littérature
- Génotype CYP3A4, traitement par IPP, [bilirubine] non retenus ≠ littérature (limites méthodologiques)
- Bénéfices attendus
 - Amélioration de l'exposition en voriconazole dans les premiers jours de traitement (↘ risque de surdosage chez sujets métaboliseurs rapides/ultra-rapides et/ou inflammatoires)
 - Amélioration de la balance bénéfique/risque du voriconazole (++ curatif)
- Perspectives
 - Validation externe en cours (cohorte indépendante du Pr Sven de Leiden, Pays-Bas)
 - Evaluation au cours d'une étude prospective interventionnelle mono-bras