

Syrine Ben Hammamia, Emna Gaies, Nadia Jebabli, Rim Charfi, Hanene El Jebari, Mouna Ben Sassi, Issam Salouage, Riadh Daghfous, Sameh Trabelsi.

Service de Pharmacologie Clinique-Centre National Chalbi Belkahia de Pharmacovigilance, Tunis, Tunisie



## INTRODUCTION

Le voriconazole (vori) est un antifongique triazolé à large spectre, utilisé pour le traitement des aspergilloses invasives avérées, ainsi qu'à titre prophylactique chez les patients allogreffés. Il présente une grande variabilité pharmacocinétique interindividuelle, de nombreuses interactions médicamenteuses et une toxicité concentrations dépendante

Du fait de ces spécificités, le dosage de la concentration plasmatique du vori pourrait s'avérer d'un grand apport dans l'adaptation posologique individuelle. [1]

*But de l'étude* : Analyser les concentrations plasmatiques du vori et leur évolution en fonction de l'adaptation posologique, lors des dosages répétés

## METHODOLOGIE

\*Etude retrospective : période de 7 ans (2010\_ 2017)

\*Technique de dosage:

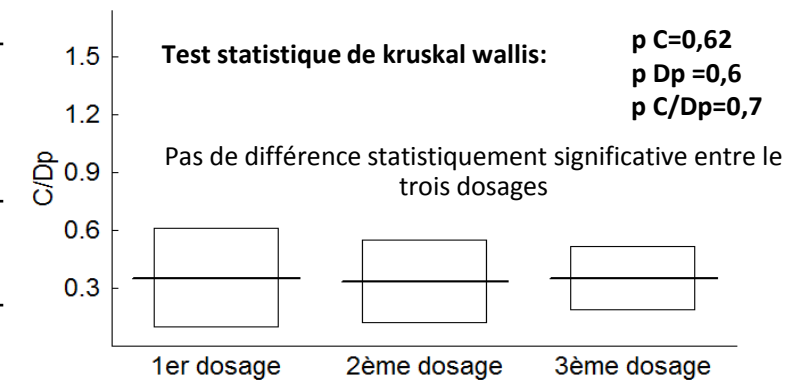
- Prélèvement sanguin sur tube EDTA
- Dosage de concentration résiduelle (C0)
- Intervalle thérapeutique (IT) = 1,5 – 5 µg/mL
- Chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC):
  - Linéarité : 0 - 8 µg/mL
  - Limite de détection LD = 0,0768 µg/mL
  - Limite de quantification LQ = 0,1627 µg/mL

## RESULTATS

Variable	Valeurs	
Patients	N = 25	
Echantillons	N' = 54	
Sex ratio	1,5	
Age	31 ans [ 2an – 59ans ]	
Posologie	7,65 mg/kg/j	
Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP)	2 dosages	21 patients
	3 dosages	4 patients ( 16 %)
Délai	entre 1 <sup>er</sup> et 2 <sup>ème</sup> dosage	21 jours
	entre 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> dosage	13 jours

Médiane	1 <sup>er</sup> dosage			2 <sup>ème</sup> dosage			3 <sup>ème</sup> dosage			T
	C (µg/mL)	D P	C/DP	C (µg/mL)	D P	C/DP	C (µg/mL)	D P	C/DP	
	1,65	7,72	0,21	1,4	7,25	0,22	2,3	7,72	0,34	-
Total	25			25			4			5 4

DP: dose pondérale



### Critères d'inclusion

1. Patients sous vori (voie orale) depuis au moins 2 jours
2. Patients ayant au moins eu deux dosages

### Critères d'exclusion

1. Patients dont les dosages sont espacés de plus de 60 jours
2. Patients dont la C0 est inférieure à la limite de quantification de notre méthode (0,16 µg/mL)



## 1<sup>er</sup> dosage

C (µg/mL)	< 1,5			1,5-5 (IT)			> 1,5			Total
	C (µg/mL)	DP	C/DP	C (µg/mL)	DP	C/DP	C (µg/mL)	DP	C/DP	
Médiane	0,5	6,9	0,07	2,53	8	0,32	6,48	7,62	0,78	-
Total	11			11			3			25
%	44			44			12			100

## 2<sup>ème</sup> dosage

C (µg/mL)	< 1,5			1,5-5 (IT)			> 1,5			Total
	C (µg/mL)	DP	C/DP	C (µg/mL)	DP	C/DP	C (µg/mL)	DP	C/DP	
Médiane	1,1	7,69	0,15	2,47	6,45	0,40	5,29	15,98	0,33	-
Total	15			9			1			25
%	60			36			4			100

## 3<sup>ème</sup> dosage

C (µg/mL)	< 1,5			1,5-5 (IT)			> 1,5			Total
	C (µg/mL)	DP	C/DP	C (µg/mL)	DP	C/DP	C (µg/mL)	DP	C/DP	
Médiane	-	-	-	2,3	7,72	0,34	-	-	-	-
Total	0			4			0			4
%	0			100			0			100

## CONCLUSION

Lors du 1<sup>er</sup> dosage, les CO étaient faibles avec 44% de CO au dessous de l'IT. Mêmes constatations pour le 2<sup>ème</sup> dosage. Au bout du 3<sup>ème</sup> dosage, 100% des concentrations étaient dans l'IT. L'IT a été atteint au bout de plus de 34 jours, ce qui représente une longue période où les patients n'étaient pas couverts par le traitement. Ceci démontre de la réticence des cliniciens par rapport à l'augmentation des posologies du voriconazole, malgré un dosage plasmatique avec une CO au dessous de l'IT. Cette réticence pourrait s'expliquer par la toxicité rénale et hépatique du voriconazole, qui pourrait même être fatale[2]. Par ailleurs, il serait souhaitable d'augmenter le nombre de patients afin d'obtenir des résultats statistiquement significatifs. Nous recommandons, quand même, une adaptation posologique dans le sens de l'augmentation, afin d'éviter une inefficacité thérapeutique, sur une période assez longue.