

Hallucinations secondaires au voriconazole chez un adolescent : pertinence du suivi pharmacocinétique

Roxane Therrien¹, B.Pharm., M.Sc., Antoine Robelet², Pharm.D., Anne-Laure Lapeyraque³, M.D., Yves Théorêt⁴, Ph.D., Maya Krajinovic⁴, M.D., Ph.D., Philippe Ovetckine⁵, M.D., M.Sc.

¹Pharmacienne, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

²Pharmacien assistant-spécialiste, Centre hospitalier universitaire Angers, Angers, France;

³Néphrologue, Service de néphrologie et Unité de pharmacologie clinique, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

⁴Pharmacologue, Unité de pharmacologie clinique, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

⁵Infectiologue, Service des maladies infectieuses, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 2 mai 2013; Accepté après révision par les pairs le 6 septembre 2013

Résumé

Objectif : Décrire le cas d'un adolescent qui a développé une toxicité au voriconazole intraveineux alors qu'il présentait de nombreux facteurs pouvant en influencer la pharmacocinétique.

Résumé du cas : Il s'agit d'un patient de 17 ans suivi après une greffe de moelle osseuse, hémodialysé trois fois par semaine, traité au voriconazole intraveineux pour une infection fongique pulmonaire qui a développé des troubles visuels et des hallucinations. Les concentrations plasmatiques de voriconazole chez ce patient étaient alors anormalement élevées. Aucune interaction médicamenteuse ne pouvait expliquer des valeurs aussi élevées. Un génotypage du CYP2C19 a révélé que le patient possédait le CYP2C19 (681G >A) responsable d'un phénotype de métaboliseur lent hétérozygote.

Discussion : L'association entre les effets indésirables subis par le patient et le voriconazole est probable. Les données probantes sur ce sujet, le lien temporel et l'exclusion des autres causes possibles parlent en faveur de cette association.

Conclusion : Ce cas démontre la nécessité de faire le suivi des dosages de voriconazole et l'importance de la pharmacologie dans les soins directs dispensés aux patients.

Mots clés : CYP2C19, dosages, effets indésirables, hallucinations, hémodialyse, métaboliseur lent, pharmacocinétique, polymorphisme, toxicité, troubles visuels, voriconazole

Introduction

Le voriconazole est un antifongique disponible sur le marché canadien depuis août 2004. L'activité antifongique du voriconazole est attribuable à l'inhibition de la 14-alpha lanostérol déméthylase cytochrome (CYP) dépendante, qui joue un rôle dans la production de l'ergostérol, un composant essentiel de la membrane fongique¹⁻⁴. Ce triazole a grandement amélioré le traitement des infections fongiques, car il a l'avantage d'être actif contre un large spectre de mycoses, dont le *Candida*, l'*Aspergillus* et le *Cryptococcus*, et d'être disponible aussi bien dans une forme orale qu'intraveineuse^{1,3-8}. Le voriconazole est désormais considéré comme le traitement de premier choix de l'aspergillose invasive^{2,4,9,10}.

La nécessité du suivi pharmacothérapeutique des concentrations plasmatiques de voriconazole a fait l'objet de controverses. Toutefois, la majorité des données actuellement disponibles confirment l'utilité de ce suivi en raison de la grande variabilité pharmacocinétique

du voriconazole et de l'association démontrée entre les concentrations plasmatiques, le devenir clinique des patients et la survenue d'effets indésirables^{1,2,7,9-13}. Bien que le voriconazole soit un médicament généralement bien toléré, certains effets indésirables sont significatifs, notamment les toxicités visuelles, neurologiques et hépatiques^{1,2,5,6,9,14,15}. Les concentrations visées de voriconazole devraient être supérieures à 1 à 2 µg/mL sans dépasser 4 à 6 µg/mL^{1,2,7,9,11,4,16,17}. De nombreux facteurs influencent la concentration plasmatique de voriconazole et par le fait même son efficacité et sa toxicité^{1,12}. Le tableau I présente les principales caractéristiques pharmacocinétiques du voriconazole.

Nous décrivons ici le cas d'un adolescent qui a développé des toxicités visuelles et neurologiques sous l'effet du voriconazole intraveineux alors qu'il présentait de nombreux facteurs pouvant en influencer la pharmacocinétique. Bien que ces toxicités soient des effets indésirables connus du voriconazole, peu de cas de patients ont été décrits dans la littérature médicale.

Pour toute correspondance : Roxane Therrien, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, 3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montréal (Québec), H3T 1C5, CANADA; Téléphone : 514-345-4865; Télécopieur : 514-345-4899; Courriel : roxane.therrien@gmail.com

Tableau I. Caractéristiques du voriconazole^{1,2,9,11,17}

CARACTÉRISTIQUES	
Dose intraveineuse Jour 1 À partir du jour 2	3 mg/kg/dose 2 fois par jour 2 mg/kg/dose 2 fois par jour*
Dose orale Jour 1 À partir du jour 2	Si ≥ 40 kg : 400 mg, si < 40 kg : 200 mg Si ≥ 40 kg : 200 mg, si < 40 kg : 100 mg
Biodisponibilité	96 % (à jeun [†])
Métabolisme	Hépatique extensif CYP2C19 : substrat +++ et inhibiteur +++ CYP2C9 : substrat + et inhibiteur ++ CYP3A4 : substrat + et inhibiteur ++
Élimination	Rénale
Temps de demi-vie	6 heures
Pénétration dans le liquide céphalo-rachidien	60 %
Pénétration dans l'humeur vitrée	38 %
Pénétration urinaire	< 2 % (médicament ou métabolite actif)
Ajustement en insuffisance hépatique	Peu de données, dosages recommandés
Ajustement en insuffisance rénale	Pas d'ajustement de dose; Éviter l'utilisation du voriconazole IV pour les patients dont la clairance à la créatinine est inférieure à 50 mL/min.

IV : intraveineux

*Pour l'enfant, des doses beaucoup plus élevées sont nécessaires

†Les aliments gras réduisent la biodisponibilité d'environ 22 %

Description du cas

Antécédents

Il s'agit du cas d'un jeune homme caucasien ayant reçu le diagnostic, à l'âge de 12 ans, d'une tumeur desmoplastique de stade IV ainsi que de métastases pulmonaires. Au moment du diagnostic, la masse comprime le rein droit et est à l'origine d'une hydronéphrose sévère. Le patient reçoit cinq cycles de chimiothérapie néoadjuvante (ifosfamide, carboplatin, étoposide). Après la chirurgie d'exérèse de la tumeur, un cycle de chimiothérapie (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine) est administré en association avec de la radiothérapie abdominale. Huit mois après le diagnostic initial, le patient subit une greffe de moelle osseuse autologue de consolidation avec conditionnement par étoposide, thiotépa et cyclophosphamide en raison du pronostic défavorable de sa maladie. Les traitements ainsi instaurés vont permettre de contrôler la maladie au prix d'une insuffisance rénale chronique modérée d'abord puis terminale. Ainsi, des séances d'hémodialyse à raison de deux fois par semaine sont instaurées quatre ans et demi après le diagnostic de cancer.

Cinq ans après la greffe autologue, alors que le patient est âgé de 17 ans, un syndrome myélodysplasique est objectivé par biopsie médullaire. Une greffe allogénique non apparentée de sang de cordon est réalisée après un conditionnement d'intensité réduite associant busulfan, fludarabine et globuline antithymocytaire de lapin. L'épisode de greffe se déroule sans incident particulier, et le patient quitte l'hôpital

34 jours après la greffe, mais doit subir des dialyses à domicile deux à trois fois par semaine.

Épisode décrit

Cinq mois après sa greffe de moelle allogénique, le patient consulte à l'urgence pour un œdème du visage apparu depuis quelques jours. Il est dans un bon état général et est apyrétique. La formule sanguine à son arrivée montre une absence complète de polynucléaires neutrophiles. Parmi les tests sanguins, plusieurs résultats sont anormaux, mais attendus de la part d'un patient hémodialysé : créatinine à 584 µmol/L (normale = 80 à 115), urée à 10,1 mmol/L (normale = 2,5 à 7,0), albumine à 31 g/L (normale = 38 à 48), phosphore à 1,4 mmol/L (normale 0,8 à 1,2) et magnésium à 1,14 mmol/L (normale 0,70 à 1,00). Les tests hépatiques (bilirubine, transaminases) sont normaux et le resteront pendant toute l'hospitalisation. À ce moment-là, le patient pèse 58,8 kg et mesure 172 cm pour une surface corporelle de 1,67 m². À la maison, le patient était traité par de l'alfacalcidol, de l'amlodipine, du calcium, de la cyclosporine (en sevrage), de la darbépôïétine, du fampiclovir et de la pentamidine en inhalation une fois par mois. Dans ce contexte de neutropénie profonde, évocateur d'un rejet et d'une infection probable, le patient est hospitalisé. Un traitement empirique antibiotique intraveineux est instauré. Le tableau II présente le profil médicamenteux du patient pour cet épisode de soins ainsi que les séances d'hémodialyse. Les doses des médicaments administrés étaient les doses adultes recommandées ou ajustées en fonction de l'insuffisance rénale lorsque cela était nécessaire. Une hypertrophie gingivale sévère est objectivée et un diagnostic de cellulite sous-mandibulaire est posé. À ce moment-là, une ponction de moelle révèle une moelle pauvre avec un chimérisme à 86 % donneur dans le sang.

Dix jours après son admission, la neutropénie est toujours présente et reste inexplicée. L'hypertrophie gingivale initialement attribuée à la cyclosporine s'aggrave, et la tuméfaction cellulitique du visage tend à s'indurer. Devant ce tableau d'infection non contrôlée et l'apparition de fièvre, le patient est soumis à une nouvelle ponction et biopsie de la moelle et à une biopsie gingivale. La ponction et la biopsie de la moelle confirment le rejet de la greffe de moelle osseuse en raison d'un chimérisme médullaire à 0 % donneur. La biopsie des gencives et les prélèvements microbiologiques effectués sur la langue révèlent de rares éléments fongiques pouvant être du *Candida Albicans*.

Au jour 12, l'état du patient se dégrade avec l'apparition des symptômes suivants : une fièvre à 40 °C, une détresse respiratoire avec oxygénodépendance (saturation en oxygène à 84 % à l'air ambiant) et l'apparition de crépitements bilatéraux à l'auscultation pulmonaire. L'image radiologique montre une augmentation de l'opacité de la base droite évoquant une infection fongique. Le lavage broncho-alvéolaire, effectué au jour 13, révèle la présence de levures compatibles avec le *Candida albicans*. La thérapie antifongique est entreprise au jour 12 avec de la caspofongine (une première dose de 70 mg suivie de 50 mg toutes les 24 heures) en association avec deux doses de voriconazole à 360 mg (3 mg/kg/dose) intraveineux toutes les 12 heures suivies de 250 mg (2,1 mg/kg/dose) en intraveineuse chaque 12 heures. Les trois premières doses sont effectivement données à un intervalle de 12 heures, mais la quatrième dose est administrée 24 heures après la troisième. En effet, ce jour-là, le patient avait été admis pour

Tableau II. Profil médicamenteux de l'épisode de soins

Médicaments	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11	J12	J13	J14	J15	J16	J17	J18	J46
Alfacalcidol	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Amlodipine	•	•	•	•	•															
Calcium	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Caspofongine													•	•	•	•	•	•	•	•
Ciprofloxacine												•	•	•	•	•	•	•	•	
Cyclosporine	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•									
Darbépoïétine					•							•								•
Famciclovir	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
G-CSF		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Labétalol					•	•	•													
Lévofloxacine																				•
Méropénem															•	•	•	•	•	
Pentamidine				•																
Ticarilline/acide clavulanique	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•						
Tobramycine	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•									
Vancomycine	•	•	•			•	•	•	•	•	•	•								•
Voriconazole													•*	•*	•*					
Hémodialyse		•		•	•			•		•		•			•		•		•	

*Détails des doses de voriconazole :

J12 : 360 mg à 18 h

J13 : 360 mg à 6 h et 250 mg à 18 h

J14 : 250 mg à 17 h 30 (retard de l'administration de la dose en raison des investigations et de l'hémodialyse)

un court séjour (moins de 24 heures) aux soins intensifs en raison d'une instabilité hémodynamique d'allure septique. Les traitements, les investigations et l'hémodialyse ont donc retardé l'administration de cette dose. Dans la soirée du jour 14, soit après la quatrième dose de voriconazole, des hallucinations visuelles apparaissent. Le patient voit des objets qu'il décrit comme des « mascottes » et au réveil sa vision est gênée par la présence de « flocons de neige ». Un changement de comportement est également noté. Une tomодensitométrie cérébrale et sinusale, qui s'avère normale, est effectuée devant ce tableau neurologique. Sans argument soutenant la présence d'une infection à *Aspergillus* et en raison d'une toxicité suspectée au voriconazole, celui-ci est retiré après quatre doses. Ce n'est que 48 heures après la dernière dose que les troubles visuels et les hallucinations disparaissent complètement, sans laisser de séquelles.

Les dosages de voriconazole réalisés par chromatographie liquide haute performance (HPLC) (avec détecteur à barrette de diodes) montrent une concentration plasmatique maximale de 9,4 µg/mL environ 12 heures après la dernière dose. La figure 1 montre l'évolution des dosages plasmatiques de voriconazole. Par intérêt scientifique, une mesure du voriconazole dans le dialysat a aussi été réalisée. Les mesures de la concentration de voriconazole dans le dialysat sont de 0,5 µg/mL lors de la première séance de dialyse et de 0,2 µg/mL lors de la deuxième.

Compte tenu des effets indésirables apparus et des valeurs plasmatiques particulièrement élevées de voriconazole, un

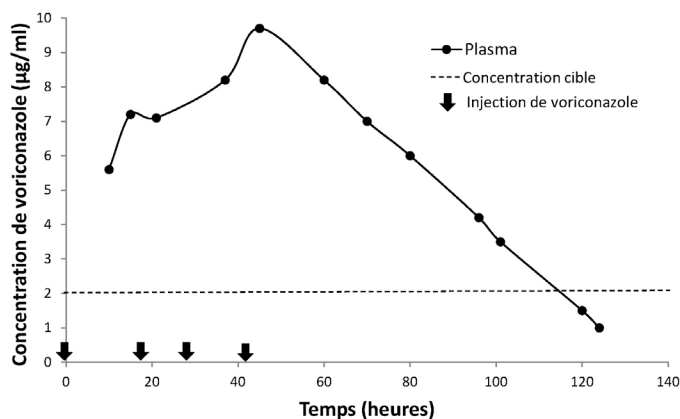


Figure 1. Évolution de la concentration plasmatique de voriconazole

génotypage du CYP2C19 par hybridation allèle-spécifique pour la mutation CYP2C19*2 (681G>A) a été réalisé par le laboratoire de recherche en pharmacogénomique du CHU Sainte-Justine. Les résultats ont révélé un polymorphisme (681G>A) sur l'une des deux allèles du gène du CYP2C19 conférant au patient le statut de métaboliseur lent hétérozygote.

Le patient obtient son congé de l'hôpital 46 jours après son admission. Il doit poursuivre à domicile le traitement anti-infectieux intraveineux à la caspofongine et à la vancomycine. Une seconde greffe allogénique non apparentée de sang de

cordons est réalisée environ 16 mois après la première en raison du rejet de cette dernière. Quatre ans après cette seconde greffe allogénique, le patient est en bon état général, bien qu'il subisse une dialyse trois fois par semaine.

Analyse

Bien que les effets indésirables subis par le patient soient fréquemment associés au voriconazole dans divers types d'études sur ce médicament, peu de cas spécifiques de patients ont été exposés dans la littérature médicale. Lemaitre et coll. ont décrit le cas d'un patient adulte qui a développé une neurotoxicité ayant mené à des hallucinations et même à un coma¹⁷. Les concentrations plasmatiques s'étaient élevées jusqu'à 20 µg/mL malgré l'administration de doses thérapeutiques habituelles. Aucune cause justifiant l'accumulation de voriconazole n'a pu être mise en évidence dans ce cas précis. Boyd et coll. ont quant à eux décrit le cas de trois patients ayant subi des effets indésirables (hypoglycémie, hallucinations, troubles électrolytiques et pneumonite) dus au voriconazole alors que les concentrations plasmatiques étaient élevées¹⁸. Ces cas témoignent de l'importance du suivi pharmacocinétique du voriconazole^{17,18}.

Effets indésirables

Les troubles visuels, qui surviennent chez 20 à 30 % des patients, se manifestent généralement par une altération de la discrimination des couleurs, une vision trouble et de la photophobie^{2,6,14,15,19,20}. Bien qu'ils soient fréquents, ces effets mènent rarement à un arrêt du traitement : ils sont généralement transitoires et réversibles, puisqu'ils surviennent le plus souvent au cours de la première semaine de traitement et diminuent avec le temps même lorsque le traitement se poursuit^{2,6,15,21}. Dans une étude comparant le voriconazole à l'amphotéricine B liposomale, la vision anormale caractérisée par une altération transitoire de la perception lumineuse était l'effet le plus fréquent lié à la perfusion intraveineuse de voriconazole (22 % vs 0,7 %, $p < 0,001$)²². Cet effet était plus fréquent lors de la première perfusion et disparaissait avec les perfusions subséquentes²². Dans une autre étude évaluant l'efficacité et l'innocuité du voriconazole auprès de 116 patients immunosupprimés, les troubles visuels (vision trouble, vision de lignes en zigzag ou en vagues de 11 % des patients) faisaient partie des effets indésirables les plus fréquents⁵. L'incidence des troubles visuels est de 10 à 20 % lors de concentrations de valeurs résiduelles (valeur pré-dose) inférieures à 3 µg/mL, elle augmente à 25 % pour des concentrations de 3 à 4 µg/mL et culmine à 40 % lorsque les concentrations atteignent 9 µg/mL². Une autre étude, regroupant les données de plusieurs essais de phases II et III, a montré que, durant la première semaine de traitement, la valeur médiane des concentrations pré-dose de voriconazole mesurée chez les patients manifestant des troubles visuels était de 3,52 µg/mL comparativement à 2,72 µg/mL chez ceux qui n'en avaient pas⁶. Une augmentation de 1 µg/mL était associée à une augmentation de 4,7 % du risque de troubles visuels⁶.

Les hallucinations qui surviennent sous l'effet du voriconazole sont, quant à elles, plutôt une manifestation de la toxicité neurologique du voriconazole que de la toxicité visuelle, bien que la distinction soit parfois difficile à faire dans le cas d'hallucinations visuelles¹⁹. Les céphalées,

la confusion et même l'encéphalopathie sont aussi des manifestations de toxicité neurologique du voriconazole^{1,9}. Les hallucinations sont généralement visuelles mais peuvent aussi être auditives¹⁹. Comme le voriconazole atteint des concentrations élevées dans le liquide céphalo-rachidien et les tissus cérébraux, il n'est pas surprenant d'observer des effets neurologiques sous l'effet de ce médicament². La toxicité neurologique surviendrait chez environ 10 % des patients et serait liée à des niveaux plasmatiques élevés (valeur pré-dose > 5,5 µg/mL) de voriconazole^{1,9}. Dans l'étude comparant le voriconazole à l'amphotéricine B liposomale, 4,3 % des patients sous voriconazole par rapport à 0,5 % des patients sous amphotéricine ($p < 0,001$) se sont plaints d'hallucinations visuelles²². L'étude de Pascual et coll. a clairement établi un lien entre la toxicité neurologique et les concentrations plasmatiques élevées de voriconazole⁹. Des 16 patients dont les valeurs pré-dose étaient > 5,5 µg/mL, cinq ont développé une encéphalopathie réversible à l'arrêt du traitement alors qu'aucun des patients dont les valeurs pré-dose étaient ≤ 5,5 µg/mL n'a développé de neurotoxicité (31 vs 0 % $p = 0,002$). La probabilité de développer une neurotoxicité était de 15 % pour des niveaux de 5,5 µg/mL et de 90 % pour des niveaux de 8 µg/mL. Zonios et coll. ont décrit la survenue d'hallucinations chez 12 patients sur 72 adultes sous voriconazole (16 %) ¹⁹. Dix patients sur 12 ont vu apparaître l'effet au cours de la première journée. Tous avaient des hallucinations visuelles, et quatre d'entre eux avaient aussi des hallucinations auditives. Les hallucinations étaient plus fréquentes avec la forme intraveineuse qu'avec la forme orale du voriconazole. Les concentrations plasmatiques de voriconazole de seulement six de ces patients étaient disponibles et cinq d'entre eux démontraient des valeurs pré-dose supérieures à 5 µg/mL. Imhof et coll. ont décrit la survenue d'hallucinations chez six patients sur 26 adultes traités au voriconazole (23 %) ²⁰. Les symptômes neurologiques étaient significativement associés aux concentrations plasmatiques de voriconazole (*hazard ratio* par augmentation de 0,1 µg/mL des concentrations plasmatiques : 2,27; IC 95 % : 1,45-3,56, $p < 0,001$). Tous les patients dont la concentration plasmatique pré-dose était > à 5,5 µg/mL ont subi une toxicité neurologique.

Un autre effet indésirable fréquent du voriconazole est l'élévation des enzymes hépatiques, l'incidence étant supérieure à 10 % dans les études cliniques^{1,5,6}. Le voriconazole serait plus hépatotoxique que les autres azoles, mais la survenue d'une hépatotoxicité nécessite rarement l'arrêt du traitement^{2,6}. La relation entre les concentrations plasmatiques de voriconazole et l'hépatotoxicité n'a pas été établie de façon formelle^{2,6,7,9,10,20,23}.

Suivi pharmacocinétique

L'existence d'une relation entre la toxicité et les niveaux plasmatiques de voriconazole justifie la nécessité d'exercer un suivi pharmacothérapeutique pour ce médicament. La grande variabilité des concentrations plasmatiques entre les patients (jusqu'à 100 fois), qui fait suite à l'administration d'une dose standard de voriconazole le justifie d'autant plus^{5,23,24}. Cette variabilité pharmacocinétique peut s'expliquer par de nombreux facteurs : l'âge du patient, la maladie sous-jacente, la dose, les interactions médicamenteuses, l'absorption orale, l'insuffisance hépatique et certains polymorphismes génétiques des cytochromes P450^{1,2,7-10,12,16,18}.

Il est reconnu que les enfants métabolisent rapidement le voriconazole si bien que des doses élevées sont souvent requises, des doses allant jusqu'à 52 mg/kg/jour ont été rapportées^{1,2,10,14}. L'administration trois fois par jour peut même être nécessaire. On a démontré que, chez l'enfant, la pharmacocinétique du voriconazole est linéaire alors que, chez l'adulte, elle est non linéaire^{1,2,10,11,14}. Cela serait attribuable, chez l'adulte, à une saturation des enzymes métaboliques nécessaires à la clairance du médicament^{1,2,11}. Chez les personnes âgées (plus de 65 ans), les concentrations seraient de 80 à 90 % plus élevées que celles obtenues chez des sujets plus jeunes (18 à 45 ans)^{2,25}.

Le voriconazole implique de nombreuses interactions médicamenteuses pouvant influencer sa propre pharmacocinétique et celle des autres médicaments avec lesquels il interagit^{1,2}. Cela s'explique par le fait que le voriconazole est à la fois un substrat et un inhibiteur des CYP2C9, CYP3A4 et CYP2C19^{1,2}. Les médicaments, qui sont des substrats, des inhibiteurs ou des inducteurs de ces cytochromes, ont le potentiel d'interagir avec le voriconazole^{1,2,3,8}.

Comme le métabolisme du voriconazole est presque exclusivement hépatique, une insuffisance hépatique pourrait altérer l'élimination du voriconazole, ce qui pourrait nécessiter une diminution des doses^{1,3}. La cirrhose est particulièrement problématique^{2,3}. Il faudrait sopeser les avantages et les inconvénients de l'utilisation du voriconazole pour les patients souffrant d'insuffisance hépatique, et un suivi pharmacothérapeutique s'impose dans ce cas².

Par contre, l'insuffisance rénale joue un rôle mineur sur la pharmacocinétique du voriconazole^{2,3,23,27}. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire dans ce cas, même si le patient est dialysé^{1,2,26-28}. Par contre, il est théoriquement déconseillé d'administrer du voriconazole intraveineux aux patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/minute, en raison de l'accumulation possible du véhicule sulfolbutyle éther β -cyclodextrine de sodium (SBECD) nécessaire à la solubilité de la forme intraveineuse du voriconazole^{1-4,28-32}. Le SBECD est un agent pharmacologiquement inerte qui est excrété principalement par le rein, sa clairance étant pratiquement équivalente au taux de filtration glomérulaire^{27,31}. Le SBECD a été décrit comme étant néphrotoxique et hépatotoxique chez les animaux le recevant à haute dose et sur des périodes prolongées, mais sa toxicité chez l'humain n'est pas bien déterminée et serait probablement minime^{27,29,31}. Une étude récente évaluant la toxicité rénale du voriconazole dans une population adulte n'a pas montré de détérioration de la fonction rénale (toxicité présumée du SBECD) des patients sous voriconazole intraveineux, dont la clairance à la créatinine était inférieure à 50 mL/minute ($n = 42$)²⁹. L'expérience a démontré que le SBECD est largement dialysé par les différentes méthodes de dialyse, contrairement au voriconazole qui est peu éliminé par la dialyse^{26-28,31}.

Les isoenzymes CYP2C9, CYP3A4 et plus particulièrement le CYP2C19 sont responsables du métabolisme hépatique du voriconazole par N-oxydation^{1,2,15,17,33,34}. De 40 à 50 % de la variabilité pharmacocinétique du voriconazole s'expliquerait par l'existence de polymorphismes du gène du CYP2C19^{1,2,11,16,33,34}. Des études populationnelles ont montré que les individus qui étaient homozygotes pour l'allèle CYP2C19*2 étaient des métaboliseurs lents des substrats du

CYP2C19³⁵. Trois génotypes principaux ont été décrits : les métaboliseurs lents homozygotes, les métaboliseurs rapides hétérozygotes et les métaboliseurs rapides homozygotes². Des métaboliseurs lents hétérozygotes ont aussi été identifiés^{11,33}. À dose identique, les métaboliseurs lents homozygotes ont des concentrations de voriconazole quatre à cinq fois supérieures par rapport aux métaboliseurs rapides homozygotes^{2,9,11}. L'origine ethnique du patient influence le polymorphisme du cytochrome 2C19^{1,2}. Moins de 3 à 5 % des populations caucasiennes et noires sont des métaboliseurs lents comparativement à 15 à 20 % parmi les asiatiques^{2,5,14,16,18,34,35}.

Discussion

Le patient semble avoir subi deux des toxicités les plus fréquemment décrites sous l'effet du voriconazole, soit la toxicité visuelle manifestée par une vision trouble (le patient décrivait sa vision comme troublée par des flocons de neige) et la toxicité neurologique manifestée par des hallucinations (le patient voyait des mascottes) ainsi qu'un changement de comportement.

Selon l'algorithme de Naranjo, le lien entre ces effets indésirables et le voriconazole est probable³⁶. Le lien ne peut être décrit comme certain avec cet algorithme, car pour confirmer cet effet, il faut une administration préalable ou subséquente, ce qui n'a pas été le cas pour le patient.

Parmi les autres médicaments pris par le patient à ce moment-là, la cyclosporine est celui dont la toxicité neurologique est la mieux décrite. En effet, 10 à 30 % des patients sous cyclosporine subiront une toxicité neurologique³⁷. Cette toxicité peut être sévère chez 5 % des patients, elle se manifestera par des psychoses, des hallucinations, des convulsions, de l'ataxie cérébelleuse ou une leucoencephalopathie³⁷. Le patient prenait la cyclosporine depuis plusieurs mois sans qu'aucun effet indésirable de nature neurologique n'ait été rapporté. De plus, la cyclosporine a été retirée le jour 10 de l'admission, alors que les hallucinations sont apparues le jour 14. De rares cas d'hallucinations visuelles et de psychoses secondaires à la ciprofloxacine ont été décrites³⁷⁻³⁹. La ciprofloxacine a été administrée pour la première fois le jour 11, et les hallucinations ont disparu alors que le patient prenait toujours ce médicament.

L'association temporelle des hallucinations avec le traitement de voriconazole est évidente, car le début et l'arrêt de ces effets concordent avec la durée du traitement. Les effets indésirables ont effectivement commencé 48 heures après le début du traitement et ont pris fin 48 heures après la dernière dose. La tomodynamométrie cérébrale du patient était normale, ce qui permet d'éliminer une autre cause organique d'hallucinations et de troubles visuels. Le délirium des soins intensifs aurait pu expliquer ces effets, mais le patient y est resté moins de 24 heures, ce qui rend cette explication peu probable.

Les concentrations plasmatiques de voriconazole du patient étaient très élevées, et le lien avec les toxicités neurologiques et visuelles du voriconazole est prouvé. Il faut cependant noter que ces valeurs ne correspondaient pas toujours à des valeurs de concentration résiduelle (pré-dose), car les dosages ont été faits rétrospectivement

à partir d'échantillons de sang encore disponibles gardés au congélateur. Les valeurs thérapeutiques de prélèvement pré-dose de voriconazole sont de 1 à 5 µg/mL, et les valeurs habituelles de c_{max} varient de 1,88 µg/mL (dose de 200 mg) à 5,27 µg/mL (dose de 400 mg). Donc, même en considérant que toutes les valeurs ne correspondaient pas formellement à des concentrations résiduelles, elles restent particulièrement élevées³. Nous avons retrouvé une concentration maximale de 9,4 µg/mL, valeur pour laquelle la toxicité neurologique est hautement probable⁹. En l'occurrence, cette valeur, a été obtenue environ 12 heures après la dernière dose et peut donc être considérée comme une valeur de concentration résiduelle. La demi-vie d'élimination était également considérablement plus longue, puisque la concentration a diminué de 9,4 µg/mL à 4,2 µg/mL en approximativement 40 heures comparativement à une demi-vie qui est d'environ six heures chez les métaboliseurs rapides¹. À l'aide des mesures des concentrations plasmatiques de voriconazole dans le dialysat, nous avons confirmé qu'il s'agissait d'une molécule faiblement dialysée, car la concentration y était basse.

Pour expliquer l'accumulation du voriconazole, pourtant administré à une dose standard au patient, plusieurs hypothèses ont été testées. Premièrement, une évaluation des interactions médicamenteuses a eu lieu. Durant cet épisode de soins, la pharmacothérapie du patient indiquait que seules la cyclosporine et l'amlodipine avaient une interaction prouvée avec le voriconazole²⁶. Par contre, l'effet de cette interaction réside plutôt dans une augmentation des concentrations de ces médicaments substrats du CYP3A4 dont le voriconazole est un inhibiteur et non dans une augmentation des concentrations de voriconazole²⁶. Il faut aussi noter que l'amlodipine a été retirée six jours avant l'introduction du voriconazole et que la cyclosporine a été retirée deux jours avant la première administration de voriconazole.

Deuxièmement, l'accumulation de voriconazole a été faussement attribuée de manière intuitive au fait que le patient était en état d'insuffisance rénale sous hémodialyse. Cette hypothèse a été réfutée en raison du métabolisme hépatique presque total du voriconazole. Or le patient avait une fonction hépatique normale, ce qui ne pouvait expliquer une altération du métabolisme du voriconazole. L'effet indésirable aurait pu être attribué à l'accumulation du SBECD chez ce patient hémodialysé recevant du voriconazole intraveineux. Par contre, dans la littérature médicale, les hallucinations ont été décrites aussi bien avec

le voriconazole intraveineux qu'avec le voriconazole oral, ce qui réfute cette hypothèse. Bien que des accumulations de ce véhicule aient été observées, aucun effet indésirable n'a été rapporté chez l'humain. Il a aussi été démontré que le SBECD est fortement dialysable, donc il a probablement été éliminé chez le patient et n'a pu s'accumuler. Il aurait tout de même été intéressant d'avoir un dosage du SBECD pour voir si le véhicule s'accumulait chez le patient, mais cela n'a pas été possible.

Un génotypage du CYP2C19 a été réalisé pour déterminer un profil de métaboliseur du patient qui permettrait d'expliquer les concentrations plasmatiques élevées de voriconazole. Une mutation hétérozygote 681G>A a été trouvée chez le patient, lui conférant ainsi le statut de métaboliseur lent et expliquant ainsi, de manière non équivoque, l'accumulation plasmatique de voriconazole.

Conclusion

Le cas présenté a développé une toxicité au voriconazole intraveineux. Le patient possédait une mutation du CYP2C19 responsable d'un phénotype de métaboliseur lent. Ce cas démontre l'importance de la pharmacologie dans les soins directs aux patients, de la nécessité de faire le suivi pharmacothérapeutique des dosages de voriconazole ainsi que du travail interdisciplinaire.

Remerciements

Les auteurs souhaitent remercier Madame Cynthia Tanguay, assistante de recherche à l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique (URPP) du CHU Sainte-Justine, pour son aide à la rédaction de cet article. Une autorisation écrite a été obtenue de la personne remerciée.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICJME pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Références

1. Thompson GR, Lewis JS. Pharmacology and clinical use of voriconazole. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2010;6:83-94.
2. Pasqualotto AC, Xavier MO, Andreolla HF, Linden R. Voriconazole therapeutic drug monitoring: focus on safety. *Expert Opin Drug Saf* 2010;9:125-37.
3. Levêque D, Nivoix Y, Jehl F, Herbrecht R. Clinical pharmacokinetics of voriconazole. *Int J Antimicrob Agents* 2006;27:274-84.
4. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyannis DP, Marr KA et coll. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46:327-60.
5. Denning DW, Ribaud P, Milpied N, Caillot D, Herbrecht R, Thiel E et coll. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2002;34:563-71.
6. Tan K, Brayshaw N, Tomaszewski K, Troke P, Wood N. Investigation of the potential relationships between plasma voriconazole concentrations and visual adverse events or liver function test abnormalities. *J Clin Pharmacol* 2006;46:235-43.
7. Matsumoto K, Ikawa K, Abernatsu K, Fukunaga N, Nishida K, Fukamizu T et coll. Correlation between voriconazole trough plasma concentration and hepatotoxicity in patients with different CYP2C19 genotypes. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34:91-4.
8. Scholz I, Oberwittler H, Riedel KD, Burhenne J, Weiss J, Haefeli WE et coll. Pharmacokinetics, metabolism and bioavailability of the triazole antifungal agent voriconazole in relation to CYP2C19 genotype. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68:906-15.
9. Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis* 2008;46:201-11.
10. Soler-Palacin P, Frick MA, Martín-Nalda A, La-

- naspa M, Pou L, Roselló E et coll. Voriconazole drug monitoring in the management of invasive fungal infection in immunocompromised children: a prospective study. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:700-6.
11. Smith J, Safdar N, Knasinski V, Simmons W, Bhavnani SM, Ambrose PG et coll. Voriconazole therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:1570-2.
 12. Lewis RE. What is the "therapeutic range" for voriconazole? *Clin Infect Dis* 2008;46:212-4.
 13. Pea F, Viale P. Hallucinations during voriconazole therapy: who is at higher risk and could benefit from therapeutic drug monitoring? *Ther Drug Monit* 2009;31:135-6.
 14. Walsh TJ, Karlsson MO, Driscoll T, Arguedas AG, Adamson P, Saez-Llorens X et coll. Pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole in children after single- or multiple-dose administration. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:2166-72.
 15. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW et coll. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408-15.
 16. Weiss J, Ten Hoevel MM, Burhenne J, Walter-Sack I, Hoffmann MM, Rengelshausen J et coll. CYP2C19 genotype is a major factor contributing to the highly variable pharmacokinetics of voriconazole. *J Clin Pharmacol* 2009;49:196-204.
 17. Lemaitre F, Barbaz M, Scailteux LM, Uhel F, Tadié JM, Verdier MC et coll. A case-report of unpredictable and massive intoxication in a patient with extensive CYP 2C19 and CYP 2C9 polymorphisms. *Drug Metabol Pharmacokinet* 2013. Publication électronique avant la version imprimée le 2 avril 2013.
 18. Boyd AE, Modi S, Howard SJ, Moore CB, Keevil BG, Denning DW. Adverse reactions to voriconazole. *Clin Infect Dis* 2004;39:1241-4.
 19. Zonios DI, Gea-Banacloche J, Childs R, Bennett JE. Hallucinations during voriconazole therapy. *Clin Infect Dis* 2008;47:e7-e10.
 20. Imhof A, Schaer DJ, Schanz U, Schwarz U. Neurological adverse events to voriconazole: evidence for therapeutic drug monitoring. *Swiss Med Wkly* 2006;136:739-42.
 21. Ally R, Schürmann D, Kreisel W, Carosi G, Aguirrebengoa K, Dupont B et coll. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2001;33:1447-54.
 22. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J et coll. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002;346:225-34.
 23. Trifilio S, Ortiz R, Pennick G, Verma A, Pi J, Stosor V et coll. Voriconazole therapeutic drug monitoring in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:509-13.
 24. Trifilio S, Pennick G, Pi J, Zook J, Golf M, Kaniecki K et coll. Monitoring plasma voriconazole levels may be necessary to avoid subtherapeutic levels in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Cancer* 2007;109:1532-5.
 25. Food and Drug Administration (FDA). Antiviral drugs advisory committee. Briefing document for voriconazole (oral and intravenous formulations). [en ligne] http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3792b2_01_pfizer.pdf (site visité le 28 juin 2013).
 26. Robatel C, Rusca M, Padoin C, Marchetti O, Liaudet L, Buclin T. Disposition of voriconazole during continuous veno-venous haemodiafiltration (CVVHDF) in a single patient. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:269-70.
 27. Luke DR, Wood ND, Tomaszewski KE, Damle B. Pharmacokinetics of sulfobutylether-cyclodextrin (SBECD) in subjects on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1207-12.
 28. Peng LW, Lien YH. Pharmacokinetics of single, oral-dose voriconazole in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;45:162-6.
 29. Neofytos D, Lombardi LR, Shields RK, Ostrander D, Warren L, Nguyen MH et coll. Administration of voriconazole in patients with renal dysfunction. *Clin Infect Dis* 2012;54:913-21.
 30. Von Match A, Burhenne J, Weilemann L. Accumulation of the solvent vehicle sulphobutylether beta cyclodextrin sodium in critically ill patients treated with intravenous voriconazole under renal replacement therapy. *BMC Clinical Pharmacology*, 2006;6:1-6.
 31. Hafner V, Czock D, Burhenne J, Riedel KD, Bommer J, Mikus G et coll. Pharmacokinetics of sulfobutylether-beta-cyclodextrin and voriconazole in patients with end-stage renal failure during treatment with two hemodialysis systems and hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:2596-602.
 32. Abel S, Allan R, Gandelman K, Tomaszewski K, Webb DJ, Wood ND. Pharmacokinetics, safety and tolerance of voriconazole in renally impaired subjects: two prospective, multicentre, open-label, parallel-group volunteer studies. *Clin Drug Investig* 2008;28:409-20.
 33. Suan D, O'Connor K, Booth DR, Liddle C, Stewart GJ. Voriconazole toxicity related to polymorphisms in CYP2C19. *Intern Med J* 2011;41:364-5.
 34. Lee S, Kim BH, Nam WS, Yoon SH, Cho JY, Shin SG et coll. Effect of CYP2C19 polymorphism on the pharmacokinetics of voriconazole after single and multiple doses in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2012;52:195-203.
 35. Pedersen RS, Brasch-Andersen C, Sim SC, Bergmann TK, Halling J, Petersen MS et coll. Linkage disequilibrium between the CYP2C19*17 allele and wildtype CYP2C8 and CYP2C9 alleles: identification of CYP2C haplotypes in healthy Nordic populations. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66:1199-205.
 36. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA et coll. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45.
 37. Bechstein WO. Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical management. *Transpl Int* 2000;13:313-26.
 38. Asensio-Sánchez VM, Rodríguez-Delgado B, García-Herrero E, Cabo-Vaquera V, García-Loygorri C. Visual hallucinations secondary to ciprofloxacin treatment. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2007;82:299-301.
 39. Mulhall JP, Bergmann LS. Ciprofloxacin-induced acute psychosis. *Urology* 1995;46:102-3.
 40. Reeves RR. Ciprofloxacin-induced psychosis. *Ann Pharmacother* 1992;26:930-1.

Abstract

Objective: To describe the case of an adolescent that developed toxicity to the use of intravenous voriconazole.

Case summary: A 17-year old patient with post stem cell transplant, on hemodialysis three times a week, was treated with intravenous voriconazole for a fungal infection in the lungs. He developed visual disturbances and hallucinations. Plasma drug levels of voriconazole were reported to be high. No drug interaction could explain these elevated values. Genotyping of CYP2C19 revealed that the patient was a heterozygous slow metabolizer, as a result of having CYP2C19 (681G>A).

Discussion: There is an association between the adverse effects experienced by the patient and the administration of voriconazole. The temporal link and the exclusion of other likely causes favour this association.

Conclusion: This case demonstrates the necessity of monitoring voriconazole levels and the importance of collaboration with clinical pharmacologists.

Key words: Adverse effects, cytochrome, drug levels, hallucinations, hemodialysis, pharmacokinetics, polymorphism, slow metabolizer, toxicity, visual disturbances, voriconazole.