



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



## PHARMACOCINÉTIQUE

# Modifications pharmacocinétiques liées à une infection aiguë. Exemples issus de la pandémie de SARS-CoV-2

*Pharmacokinetic changes related to acute infection. Examples from the SARS-CoV-2 pandemic*

Anaëlle Chavant<sup>a</sup>, Elodie Gautier-Veyret<sup>a,b</sup>,  
Stéphanie Chhun<sup>c,d,e</sup>, Romain Guilhaumou<sup>f,g</sup>,  
Françoise Stanke-Labesque<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Laboratoire de pharmacologie-pharmacogénétique-toxicologie, pôle de biologie et pathologie, CHU Grenoble Alpes, 38700 La Tronche, France

<sup>b</sup> University Grenoble Alpes, Inserm, CHU Grenoble Alpes, HP2, 38043 Grenoble, France

<sup>c</sup> UFR de médecine Paris centre, 75015 Paris, France

<sup>d</sup> Institut Necker-Enfants Malades (INEM), Inserm U1151-CNRS UMR 8253, 75015 Paris, France

<sup>e</sup> Laboratoire d'immunologie biologique, département médico universitaire BioPhyGen, hôpital universitaire Necker-enfants malades, AP-HP, 75015 Paris, France

<sup>f</sup> Unité de pharmacologie clinique et pharmacovigilance AP-HM, 13354 Marseille, France

<sup>g</sup> Aix Marseille Univ, Inserm, INS Inst Neurosci Syst, 13354 Marseille, France

Reçu le 5 août 2020 ; accepté le 12 octobre 2020

Disponible sur Internet le 17 octobre 2020

### MOTS CLÉS

Inflammation ;  
Pharmacocinétique ;  
Suivi thérapeutique  
pharmacologique ;  
Métabolisation ;  
COVID-19

**Résumé** Afin de personnaliser la prise en charge médicamenteuse, il est important d'identifier les facteurs de variabilité pharmacocinétique, en particulier des médicaments à marge thérapeutique étroite pour lesquels un suivi thérapeutique pharmacologique est recommandé. L'inflammation, réaction de protection contre les infections et blessures aiguës, contribue aux variabilités intra- et interindividuelles de l'exposition aux médicaments en modulant l'activité d'enzymes et de transporteurs impliqués dans le métabolisme des médicaments, et en modifiant leur liaison aux protéines plasmatiques. Pour mieux comprendre la variabilité d'exposition aux médicaments, il est important de connaître l'impact de l'inflammation sur le

\* Auteur correspondant. Laboratoire de pharmacologie-pharmacogénétique-toxicologie, pôle de biologie et pathologie, CHU Grenoble Alpes, CS10217, 38043 Grenoble, France.

Adresse e-mail : [FStanke@chu-grenoble.fr](mailto:FStanke@chu-grenoble.fr) (F. Stanke-Labesque).

métabolisme des médicaments et les conséquences cliniques. Ce travail présente d'abord les mécanismes moléculaires par lesquels l'inflammation peut inhiber les enzymes du métabolisme des médicaments, puis rapporte les conséquences de la survenue d'événements inflammatoires infectieux sur l'exposition aux médicaments à marge thérapeutique étroite et substrats des cytochromes P450, ainsi que les conséquences cliniques qui en découlent. Enfin, dans le contexte de la pandémie de l'infection au SARS-CoV-2 (COVID-19), pathologie associée à une inflammation aiguë importante, nous avons rapporté des exemples de modifications pharmacocinétiques de médicaments à marge thérapeutique étroite observées chez des patients COVID-19.

© 2020 Société française de pharmacologie et de thérapeutique. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## KEYWORDS

Inflammation;  
Pharmacokinetics;  
Therapeutic drug  
monitoring;  
Drug metabolism;  
COVID-19

**Summary** The knowledge of factors of pharmacokinetic variability is important in order to personalize pharmacological treatment, particularly for drugs with a narrow therapeutic range for which pharmacological therapeutic monitoring is recommended. Inflammation is a protective response against acute infections and injuries that contributes to intra- and inter-individual variability in drug exposure by modulating the activity of enzymes involved in drug metabolism, and by altering the binding of drugs to plasma proteins. The understanding of the impact of inflammation on drug metabolism and the related clinical consequences allow to better take into consideration the effect of inflammation on the variability of drug exposure. We first summarized the molecular mechanisms by which inflammation contributes to the inhibition of drug metabolism enzymes. We then presented an updated overview of the consequences of the outcome of acute infectious event on pharmacokinetic exposure of drugs with a narrow therapeutic range and that are substrates of cytochrome P450, and the related clinical consequences. Finally, in the context of the COVID-19 pandemic, we reported examples of drug overexposures in COVID-19 infected patients.

© 2020 Société française de pharmacologie et de thérapeutique. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Abréviations

ACE2	enzyme de conversion de l'angiotensine 2	LPS	lipopolysaccharide
ADN	acide désoxyribonucléique	LTA	acide lipoteichoïque
AGP	$\alpha$ 1-glycoprotéine	LXR	<i>liver X receptor</i>
AhR	<i>aryl hydrocarbon receptor</i>	MAPK	<i>mitogen activated protein kinase</i>
APP	<i>acute phase protein</i>	miRNA	micro acide ribonucléique
ARNm	acide ribonucléique messenger	NF- $\kappa$ B	<i>nuclear factor-kappa B</i>
AT1R	récepteur à l'angiotensine de type 1	NADPH	nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
CAR	<i>constitutive androstane receptor</i>	NO	oxyde nitrique
CD	<i>cluster differentiation</i>	PAMP	<i>pathogen associated molecular pattern</i>
COVID-19	<i>coronavirus disease 2019</i>	PI3K	phosphatidyl-inositol-3-kinase
COX-2	cyclo-oxygénase type 2	PPAR $\alpha$	<i>peroxisome proliferator activated receptor-alpha</i>
CRP	protéine C réactive	PRR	<i>pattern recognition receptor</i>
DAMP	<i>damage associated molecular pattern</i>	PXR	<i>pregnane X receptor</i>
ERK	<i>extracellular regulated kinase</i>	RXR	<i>retinoid X receptor</i>
FXR	<i>farnesoid X receptor</i>	SAA	serum amyloïde A
HNF	<i>hepatic nuclear factor</i>	SARS-CoV-2	coronavirus responsable du syndrome respiratoire aiguë sévère de type 2
IFN	interféron	SHP2	<i>SH2-domain containing phosphatase 2</i>
IL	interleukine	STAT	<i>signal transducer and activator of transcription</i>
JAK	<i>janus kinase</i>	STP	suivi thérapeutique pharmacologique
iNOS	oxyde nitrique synthase inductible	TGF	<i>transforming growth factor</i>
LPB	<i>LPS binding protein</i>	TLR	<i>toll like receptor</i>
		TNF $\alpha$	<i>tumor necrosis factor alpha</i>
		VIH	virus de l'immunodéficience humaine

## Introduction

Un certain nombre de médicaments font l'objet d'un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) du fait de leurs caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. La surveillance des concentrations sanguines ou plasmatiques s'avère, en effet, très utile pour les médicaments dits à « marge thérapeutique étroite » dont les seuils d'efficacité et de toxicité sont proches, et qui présentent une grande variabilité inter individuelle de leurs concentrations circulantes.

Afin de personnaliser et d'optimiser la posologie des traitements, il est important d'identifier les facteurs de variabilité pharmacocinétique pour mieux comprendre la variabilité d'exposition aux médicaments car celle-ci est multifactorielle. Elle peut dépendre en effet de facteurs environnementaux (interactions alimentaires), de contextes pathologiques (malabsorption intestinale, vomissements, infection, insuffisance rénale ou hépatique) ou des caractéristiques propres du patient (pharmacogénétique, âge).

La pharmacogénétique permet l'identification de polymorphismes des gènes codant les enzymes et transporteurs impliqués dans le métabolisme des médicaments, et qui pourraient être responsables de modifications pharmacocinétiques. La détermination du génotype permet ainsi de prédire le phénotype des patients et de proposer une adaptation personnalisée des doses ou bien de contre-indiquer un médicament (abacavir et HLA-B\*5701, fluoropyrimidine et dihydropyrimidine dehydrogenase). Cependant, des discordances entre génotype et phénotype ont été observées. Une étude réalisée sur 114 donneurs de foie a montré que le phénotype du cytochrome 2C19 est correctement prédit par les données génotypiques dans seulement 40 % des cas [1].

L'inflammation est un facteur majeur de la variabilité pharmacocinétique [2]. L'influence des cytokines inflammatoires sur la modulation de l'activité des enzymes et des transporteurs impliqués dans la résorption et la métabolisation des médicaments a récemment été décrite [2]. De plus, l'inflammation est associée à des modifications protéiques importantes ayant une répercussion sur la liaison des médicaments aux protéines circulantes.

Cette revue se focalise sur l'impact de l'inflammation aiguë dans un contexte infectieux sur la biotransformation des médicaments et leur liaison aux protéines plasmatiques. En reprenant les mécanismes impliqués dans la réaction inflammatoire, nous détaillons l'impact de l'inflammation sur les enzymes impliquées dans la métabolisation des médicaments ainsi que les conséquences clinicobiologiques qui en découlent. Enfin des exemples de variations d'exposition en médicaments à marge thérapeutique étroite observés dans le cadre d'épisode infectieux et notamment lors de la récente pandémie d'infection au coronavirus de type 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) sont présentés.

## Réponse inflammatoire aiguë associée à une infection

### Généralités

La réaction inflammatoire est une réponse physiologique, rapide et complexe de protection de l'organisme face à une infection, un traumatisme thermique ou mécanique, une ischémie ou un processus néoplasique. C'est une composante de la réponse immune innée non spécifique. L'inflammation permet à l'organisme de lutter contre les agressions – notamment infectieuses –, mais peut également devenir délétère lorsqu'elle est excessive et non régulée, via la libération massive de cytokines pro-inflammatoires [3], comme dans le cas de l'infection au SARS-CoV-2 responsable de la pandémie mondiale de *coronavirus disease 2019* (COVID-19). Cette inflammation est induite par l'interaction de signaux de stress endogènes (*damage associated molecular patterns* [DAMP]) ou de structures présentes sur les agents pathogènes (*pathogen associated molecular patterns* [PAMP]) avec les récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires, *pattern recognition receptors* (PRR) tels que les *toll like receptors* (TLR) exprimés par certaines cellules de l'immunité, principalement les monocytes, macrophages, polynucléaires neutrophiles et cellules dendritiques [4].

Lors d'une infection bactérienne, l'interaction entre le complexe constitué d'un lipopolysaccharide de la paroi bactérienne (LPS) associée à une protéine de liaison, la *LPS binding protein* (LBP) et le CD14, corécepteur du *toll like receptor 4* (TLR4) exprimé à la surface des monocytes et macrophages, engendre l'activation de ces cellules impliquées dans l'immunité naturelle puis le recrutement d'autres cellules immunitaires telles que les lymphocytes [5,6]. Cette activation cellulaire aboutit à la synthèse de nombreux médiateurs : radicaux libres et espèces réactives de l'oxygène (peroxyde, oxyde nitrique), dérivés des lipides (prostaglandine E<sub>2</sub>, thromboxane A<sub>2</sub>, facteur d'activation des plaquettes), de nombreuses protéines régulatrices, notamment les cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-1, IFN...) et un ensemble de protéines plasmatiques désigné sous le nom de protéines de la phase aiguë (*acute phase protein*, APP) sécrétées principalement par les hépatocytes [7,8].

La libération de facteurs chimiotactiques et l'expression de molécules d'adhésion à la surface des cellules sanguines ou sur les surfaces de contact (endothélium, matrice extracellulaire) permettent le recrutement et la migration de différents types de cellules au sein du foyer inflammatoire. Les cellules recrutées dans les tissus cibles interagissent localement avec les différents médiateurs libérés dans le foyer de la réaction. L'activation des cellules recrutées entraîne la production de chémokines et de cytokines comme l'IL-1, l'IL-6, le TNF- $\alpha$  qui favorisent l'entretien et l'amplification de la réponse inflammatoire [9,10].

Trois systèmes enzymatiques dépendant de l'oxygène sont également impliqués dans les mécanismes de défenses contre les micro-organismes : la NADPH-oxydase des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles générant des dérivés réactifs de l'oxygène, le système peroxydase, et la voie de l'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS) qui, activée par les cytokines pro-inflammatoires, contribue à l'augmentation de la production d'oxyde nitrique (NO).

## Cytokines impliquées

Suite aux stimulations cellulaires, la libération de cytokines déclenche des processus inflammatoires et entretient la réponse inflammatoire. Cette dernière est utile pour lutter contre une infection mais peut également s'avérer délétère lorsque la production de cytokines est excessive, comme c'est le cas au cours de l'infection par le SARS-CoV-2 [3].

Les cytokines sont des glycoprotéines solubles agissant comme médiateurs intercellulaires en se liant à des récepteurs membranaires spécifiques présents à la surface de cellules cibles variées, régulant ainsi leurs fonctions [11]. La diversité de sources et de cibles et leurs nombreuses interactions permettent de parler de réseau de cytokines. La majorité des cytokines sont multifonctionnelles et présentent des effets pléiotropiques, provoquant une réponse de différents types cellulaires [12]. De plus, certaines cytokines peuvent présenter une redondance fonctionnelle qui s'explique par le partage de sous-unités réceptrices et de voies de signalisation et de transcription [13]. L'IL-6, l'IL-1 $\beta$  et le TNF- $\alpha$  sont les principales cytokines de la réponse inflammatoire. L'IL-6 joue un rôle majeur dans la stimulation de la synthèse des APP par les hépatocytes [14]. Le TNF- $\alpha$  et l'IL-1 $\beta$  sont produits plus précocement que l'IL-6 et peuvent stimuler directement la synthèse de l'IL-6 [15] par les fibroblastes.

L'IL-6 entraîne l'activation des protéines kinases de la famille janus kinases (JAK) qui aboutit à l'activation des facteurs de transcriptions *signal transducers and activators of transcription* (STAT). Elle active également la cascade de protéines kinases activée par les mitogènes (MAPK), les kinases 1 et 2 à régulation extracellulaire (ERK1/2) et la cascade de la phosphatidyl-inositol-3-kinase (PI3K) [16].

La liaison de l'IL-1 $\beta$  à ses récepteurs entraîne l'activation des MAPK et de NF- $\kappa$ B activant la transcription de nombreuses cytokines, notamment l'IL-6, mais aussi des chémokines, et des enzymes telles que la cyclo-oxygénase 2 (COX2) et de l'iNOS [17].

Le TNF- $\alpha$  est également capable d'induire la iNOS et la COX-2, et la synthèse de nombreuses molécules d'adhésion et de cytokines, notamment via l'activation de la voie de NF- $\kappa$ B.

## Protéines sériques de l'inflammation

La réaction inflammatoire en réponse à des agents pathogènes entraîne une modification importante des concentrations des APP. Les cytokines pro-inflammatoires sont en effet responsables de l'induction des APP, mais également de la répression d'autres protéines tel que l'albumine, la transferrine ou encore des enzymes de phase I et II et des transporteurs hépatiques [18], comme cela est décrit plus loin.

Parmi les APP, la protéine C réactive (CRP) et la protéine sérum amyloïde A (SAA) présentent une augmentation des concentrations sériques jusqu'à 1000 fois la normale dans un délai rapide (6 à 12 h). L'haptoglobine, l'alpha-1-antichymotrypsine, l'alpha-1-antitrypsine, l'orosomucoïde, des fragments C3 du complément et du fibrinogène présentent une amplitude de variation de 200 à 400 fois la normale dans un délai de 12 heures. Ces APPs sont utilisées en pratique clinique pour évaluer le degré d'inflammation et orienter le diagnostic [18–20]. Ces modifications des APPs vont potentiellement impacter la liaison des médicaments, notamment ceux ayant une forte affinité pour l'orosomucoïde ou l'albumine par exemple, et donc contribuer à la variabilité pharmacocinétique dans un contexte inflammatoire.

## Mécanisme de régulation des cytochromes P450 induits par l'inflammation

L'expression génique des cytochromes est régulée par l'activation de plusieurs récepteurs nucléaires tels que le *pregnane X receptor* (PXR), le *constitutive androstane receptor* (CAR) et l'*Aryl hydrocarbon receptor* (AhR) [21] ce qui est d'ailleurs à l'origine de certaines interactions médicamenteuses. Plusieurs facteurs de transcriptions entrent en jeu dans la régulation de la transcription basale de nombreux cytochromes dont les *hepatic nuclear factors* (HNF).

La régulation des cytochromes par l'inflammation a fait l'objet de nombreuses études sur différents modèles expérimentaux animaux, les plus étudiés correspondant à l'administration d'endotoxines bactériennes, les lipopolysaccharides (LPS), à des modèles murins. Dans ces modèles, la plupart des cytochromes font l'objet d'une régulation négative même si certains cytochromes ne sont pas affectés ou peuvent même être induits.

Trois mécanismes principaux avec des cinétiques différentes ont été proposés pour expliquer la régulation négative des cytochromes en réponse à des signaux inflammatoires.

### Régulation transcriptionnelle

Les principaux mécanismes de régulation négative des cytochromes au niveau hépatique ont lieu au niveau transcriptionnel [22]. Ces mécanismes sont complexes, variés et interdépendants.

L'inflammation induite chez la souris par l'injection de LPS entraîne une diminution significative de l'expression des ARNm de nombreux cytochromes, tels que les cytochromes 3A11, 2C29, 2C55 et 1A2 [21]. La cinétique de cet effet concorde avec un mécanisme de régulation transcriptionnel. En effet, chez des souris infectées par voie orale par *Citrobacter rodentium* (équivalent chez les rongeurs d'une infection humaine à *Escherichia coli* entéropathogène), la diminution de l'expression des cytochromes atteint son maximum 7 à 10 jours après l'infection et revient à son niveau basal 15 à 24 jours après l'inoculation de la bactérie [23].

La diminution des ARNm des cytochromes P450 a également été observée sur des modèles animaux d'infections

parasitaires par *Schistosoma mansoni* ou *Plasmodium* [24,25].

L'inhibition de la transcription des cytochromes entraîne une diminution de l'expression protéique des cytochromes et de leurs activités. L'expression protéique des cytochromes P450 est ainsi diminuée de 20 à 60 % lors d'une infection à *Plasmodium* [25] et la baisse de l'activité du CYP3A est corrélée à la diminution des niveaux d'ARNm de CYP3A11 chez la souris exposée au LPS [21]. En revanche, l'inhibition de l'expression et de l'activité des cytochromes 1A2 et 2B5 ne se produit que pour des concentrations en LPS qui induisent une augmentation des cytokines inflammatoires sériques [26,27]. En effet, une association entre l'augmentation des taux d'ARNm des cytokines tel que l'IL-1 $\beta$ , l'IL-6, TNF- $\alpha$  et IFN- $\gamma$  et la diminution d'expression de certains cytochromes a été mise en évidence sur des souris infectées par *C. rodentium* [28], *Plasmodium* [25] ou des souris traitées par LPS [21].

Ces données mettent en évidence le rôle central des cytokines dans la régulation négative des cytochromes au cours d'un épisode inflammatoire aiguë, et plus particulièrement le rôle prédominant de l'IL-6 sur le cytochrome 3A4 [22–29]. En effet, on observe sur des hépatocytes humains en culture une nette diminution des ARNm des cytochromes, ainsi que de leurs activités en présence d'IL-6 en concentrations supra-physiologiques [30]. De plus, ces effets sont inhibés lors de l'utilisation d'anticorps anti-IL-6 [30]. Une étude portant sur l'expression génique de 83 cytochromes dans des hépatocytes humains a mis en évidence une régulation négative de la plupart de ces gènes par l'IL-6, avec en particulier des niveaux d'ARNm réduits pour les cytochromes 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 3A5, 3A7, et 7A1 après 24 heures d'exposition à l'IL-6, associée à une diminution de l'activité d'au moins 50 % des cytochromes 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, et 3A4 [31].

Concernant le TNF- $\alpha$ , son implication dans la régulation négative de certains cytochromes a été mise en évidence grâce aux démonstrations que l'utilisation d'anticorps monoclonal anti-TNF- $\alpha$  ou la délétion du gène codant le TNF- $\alpha$  entraînait un blocage sélectif de la régulation négative des ARNm des CYP3A11 et 3A25 [32,33]. Cependant, un effet inducteur du TNF- $\alpha$  a aussi été rapporté sur les cytochromes 2A4 et 2A5 ; induction bloquée par l'utilisation d'anticorps anti TNF- $\alpha$  [33,34].

L'IFN- $\gamma$  joue également un rôle dans la réduction de l'expression et de l'activité du CYP3A4. Une corrélation négative entre la production d'IFN- $\gamma$  induite par un vaccin antigrippal et l'activité du 3A4 évalué par le test respiratoire à l'érythromycine a été démontré [35,36]. Au cours d'une étude sur des hépatocytes humains, l'IL-6 a entraîné une régulation négative des ARNm des cytochromes 2B6 et 2C, alors que l'IFN- $\gamma$  et le TGF- $\beta$  n'avait d'impact respectivement que sur les cytochromes 2B6 et 2C9 et 2C19 [37]. L'existence d'un rôle sélectif sur la régulation négative des cytochromes de l'IL-6 et de l'IFN- $\gamma$  a également été mise en évidence sur un modèle d'infection à *C. rodentium* [38]. Ces résultats soulignent que les cytokines ont des effets spécifiques sur les différents cytochromes P450 qui sont régulés de manière indépendante, et variable selon les modèles d'infections et d'inflammation, dans lesquels le profil des cytokines, leur cinétique et les sources cellulaires de cytokines sont différents.

L'IL-6 et l'IFN- $\gamma$  ne sont pas les médiateurs uniques impliqués dans la régulation négative des cytochromes P450 par l'inflammation. Une étude menée sur des souris déficientes en IL-6 et en IFN- $\gamma$  a ainsi mis en évidence une diminution de l'expression des cytochromes lors de l'infection à *C. rodentium* [38]. De manière similaire, la régulation négative des cytochromes en réponse à l'administration de LPS étant maintenue dans différents modèles murins pour lesquels différentes cytokines ou récepteurs de cytokines étaient délétés [39,40]. À la différence de l'inflammation bactérienne induite par le LPS où la répression des cytochromes résulte de l'action de l'IL-6 et d'autres cytokines [39], l'IL-6 demeure un médiateur indispensable dans la régulation négative des cytochromes associée à l'inflammation aseptique (induit par la térébenthine) [39]. Ces résultats suggèrent fortement la possibilité d'une redondance fonctionnelle des cytokines dans le modèle d'inflammation induit par le LPS.

La régulation de l'expression génique des cytochromes est, de manière générale, assurée par plusieurs récepteurs nucléaires, les récepteurs CAR et PXR étant particulièrement impliqués dans l'expression hépatique des cytochromes [41,42]. Les changements d'activité et/ou d'expression hépatiques de ces facteurs de transcription au cours de la phase aiguë de l'inflammation ont bien été documentés [43]. Ainsi, une expression diminuée des récepteurs nucléaires FXR, CAR, RXR $\alpha$ , PXR et LXR $\alpha$  [25] a été observée dans plusieurs modèles expérimentaux d'infections, avec notamment une diminution de plus de 50 % des niveaux d'ARNm de CAR, RXR et PXR [24], mais aussi dans des hépatocytes humains stimulés par de l'IL-6 [43]. Or RXR fonctionne comme partenaire d'hétérodimérisation nécessaire à plusieurs récepteurs nucléaires régulant le métabolisme des médicaments. Il existe une association entre la réduction de l'expression des cytochromes P450 durant la phase aiguë de l'inflammation et le niveau de répression des ARNm des récepteurs nucléaires hormonaux dont, RXR. Chez des souris exposées au LPS, la diminution des ARNm des cytochromes 2B et 3A était associée à la diminution des ARNm de CAR et PXR [44].

La diminution de l'expression génique des cytochromes en réponse au LPS est comparable chez des souris sauvages et des souris invalidées de PXR [42,45]. Ces données prouvent donc que PXR n'est pas essentiel dans la régulation négative des cytochromes dans le modèle d'inflammation induite par le LPS. Dans ce sens, l'étude de Sachdeva et al. a rapporté que la dose de LPS nécessaire à l'inhibition du cytochrome 3A était plus importante que celle nécessaire à l'inhibition des récepteurs nucléaires tels que PXR [46], suggérant, là encore, la présence d'autres antagonistes dans la répression des cytochromes. En revanche, la régulation négative des cytochromes par l'IL-6 n'est pas observée sur les souris dépourvues de PXR par rapport aux souris sauvages, suggérant que le PXR joue un rôle prépondérant dans la régulation négative des cytochromes par l'IL-6.

La liaison des cytokines pro-inflammatoires à leurs récepteurs spécifiques entraîne l'activation de la voie du NF- $\kappa$ B qui contribue également à l'inhibition de la transcription des cytochromes au cours de l'inflammation. L'activation du récepteur AhR entraîne un remodelage de la chromatine sur le promoteur du gène du CYP1A1 activant

sa transcription. Or Tian et al. ont démontré l'implication du NF- $\kappa$ B dans l'inhibition du gène du CYP1A1 lors de l'exposition au LPS via son interaction inhibitrice avec le récepteur AhR [47]. Le NF- $\kappa$ B est également capable de se fixer au RXR, inhibant ainsi son hétérodimérisation à d'autres récepteurs nucléaires (PXR, CAR ou PPAR) [48,49]. Enfin, un autre mécanisme d'inhibition des cytochromes impliquant une liaison directe du NF- $\kappa$ B aux promoteurs des gènes des cytochromes a également été suggéré [49].

Les HNFs possèdent un rôle bien connu dans la régulation de la transcription basale de nombreux gènes de cytochromes P450 en interagissant, par exemple, avec des récepteurs tel que PXR et CAR [50]. Ainsi, leurs expressions ou activités diminuées au cours d'un épisode inflammatoire pourrait fortement contribuer à la répression des cytochromes [22]. Le HNF1 $\alpha$  active les promoteurs des cytochromes 2E1 [51] et est impliqué dans leur régulation négative durant l'inflammation [52], HNF3 $\beta$  joue également un rôle important dans la régulation de la transcription basale du cytochrome 2C11 [53]. Une autre étude a constaté que la liaison à l'ADN des HNF1 $\alpha$ , HNF3 $\beta$  et HNF4 $\alpha$  était rapidement réduite dans les foies de rats traités par LPS ; le HNF4 $\alpha$  affichant la plus forte diminution [54]. Cependant, l'ampleur de ces changements suggère que la répression des cytochromes est très probablement due aux effets combinés du LPS sur plusieurs HNFs.

Il existe de plus en plus de preuves de l'implication de la voie de signalisation des MAPK dans la régulation négative de l'expression génique des cytochromes via les récepteurs nucléaires sous l'influence de l'IL-6. En effet les MAPK sont importantes pour la régulation de multiples protéines au sein de complexes de transcription contenant des récepteurs nucléaires, fournissant ainsi un mécanisme de grande envergure pour la suppression des gènes régulés par les récepteurs nucléaires pendant l'inflammation [55]. La phosphorylation directe des récepteurs nucléaires entrave leurs translocations et leurs capacités de liaison à l'ADN [56,57], mais les MAPK peuvent également jouer un rôle sur le recrutement ou la dissociation des coactivateurs ou corépresseurs qu'elles peuvent phosphoryler [58].

Enfin, les protéines JAK1/2 semblent également jouer un rôle dans la régulation négative des cytochromes P450 par l'IL-6. En effet, le ruxolitinib, un inhibiteur de JAK1/2, inhibe la diminution des taux d'ARNm des cytochromes 1A2, 2B6 et 3A4 induite par l'IL-6 dans des hépatocytes humains (hépatocytes humains primaires et lignée HepaRG), permettant une restauration de leurs activités [59].

### Dégradation dépendante de l'oxyde nitrique

En réponse à la stimulation inflammatoire, la production hépatique de NO est augmentée, du fait notamment de l'induction de l'iNOS. Le stress oxydatif peut également contribuer à l'inhibition précoce de l'activité des cytochromes.

Une augmentation de la production de NO simultanée à la diminution de l'activité des cytochromes est observée sur des cultures d'hépatocytes de rat stimulées par l'IL-1 $\beta$  ou le TNF- $\alpha$ , ce qui n'est pas le cas lors d'une stimulation par l'IL-6 [60].

La régulation négative de plusieurs cytochromes induite par différentes cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  et IFN- $\gamma$ ) est

amplifiée par l'utilisation d'un agent pharmacologique donneur de NO [60]. De plus, l'inhibition de la iNOS entraîne une atténuation de la répression protéique de ces cytochromes induite par la réaction inflammatoire, sans affecter la diminution de leurs niveaux d'ARNm. Ces données démontrent le rôle du NO dans la régulation négative des cytochromes via un mécanisme d'action post-transcriptionnel [60]. L'étude de Lee et al. rapporte une diminution protéique de 40 % du cytochrome 3A1 sans diminution des niveaux d'ARNm du cytochrome 3A suite à la stimulation d'hépatocytes de rats par l'IL-6. Cet effet est atténué par l'utilisation d'inhibiteurs de iNOS ainsi que par l'utilisation d'inhibiteurs de protéasome [61,62]. Cependant, d'autres auteurs suggèrent que le NO ne serait pas impliqué dans la diminution de l'expression des ARNm et des taux protéiques de certains cytochromes (2E, 3A) mais aurait un rôle dans la diminution de leurs activités catalytiques [63].

L'utilisation de traitements antioxydants et d'inhibiteurs de xanthine et NADPH oxydases a également entraîné l'inhibition de la régulation négative du cytochrome 3A11 au niveau génique et de l'activité catalytique dans un modèle d'inflammation au LPS [64,65].

Les modifications protéiques post-traductionnelles telles que la nitration et nitrosylation des cystéines ou tyrosines par le NO et les espèces azotées réactives peuvent entraîner une inactivation réversible des cytochromes [26]. De plus, la nitrosylation des cytochromes 3A1 et 2B1 pourrait engendrer une reconnaissance de ces cytochromes par des ubiquitines ligases spécifiques entraînant *in fine* une dégradation de ces cytochromes par le protéasome [61].

La dégradation lysosomale est la principale voie catabolique des cytochromes P450. Or les inhibiteurs du système lysosomal, de même que les inhibiteurs des protéases cytosoliques ne sont pas capables d'inhiber la dégradation du cytochrome 2C22 [62–66], suggérant que la dégradation des cytochromes dépendante du NO ne dépend pas de la dégradation lysosomale mais d'une autre voie, possiblement celle du protéasome. Une étude plus récente confirme le rôle du NO dans la régulation rapide de l'activité du cytochrome 2B6 par dégradation protéasomique [67].

Ce mécanisme de régulation des cytochromes par le NO se met en place dans un délai précoce, et n'est pas impliqué dans la diminution de l'activité relativement tardive du cytochrome 3A (après 24 heures) car non atténuée par l'utilisation d'inhibiteur de NOS [34,61]. Cette cinétique conforte l'hypothèse de l'implication des mécanismes post-transcriptionnels dans la régulation rapide de l'activité des CYP par l'inflammation.

Néanmoins, plusieurs études attribuent au NO un rôle indirect dans la régulation transcriptionnelle des cytochromes. Le NO régule la transcription du cytochrome 2D6 en régulant des facteurs de transcription, dont le HNF4 et le NF- $\kappa$ B, mais aussi des récepteurs nucléaires [68], via notamment la S-nitrosylation de leurs résidus cystéines présents au niveau des domaines de liaisons à l'ADN réduisant ainsi leur capacité de liaison à l'ADN [69].

### Modifications épigénétiques

Une corrélation entre le niveau de méthylation du gène du cytochrome 11A1 et les concentrations de marqueurs sériques de l'inflammation, tels que la CRP a été mise en

évidence chez des patients présentant un épisode maniaque [70].

D'autre part, plusieurs études ont montré que les micro-ARN (miRNAs) pourraient jouer un rôle important dans la régulation post-transcriptionnelle des enzymes impliquées dans le métabolisme des médicaments, notamment les cytochromes, mais aussi des récepteurs nucléaires [71–73]. Des niveaux de miRNAs (miR-21 et mi-R130b) considérablement élevés ont été retrouvés au cours de l'inflammation [74].

La transfection du miR-130b a entraîné une diminution de l'expression de récepteurs nucléaires tels que CAR et FXR et des cytochromes 1A1, 1A2, 2A6, 2C8, 2C9 et 2C19, associée à une réduction d'au moins 30 % de l'activité de tous les cytochromes (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 et 3A4) [75]. Ces données suggèrent vivement l'implication du miR-130b dans la régulation négative de l'expression des cytochromes lors de l'inflammation. De plus, il a également été démontré que le miR-370-3p entraînait une réduction de l'expression du cytochrome 2D6 tant au niveau des ARNm que de la protéine, en se liant directement à une séquence située dans la région codant pour la dégradation de l'ARNm du cytochrome 2D6. Une corrélation inverse entre les taux de miR-370-3p et du cytochrome 2D6 a ainsi été observée. La mesure de la stabilité des transcrits du 2D6 a permis de mettre en évidence que les miR-370-3p agissent en facilitant la dégradation des ARNm du 2D6 avec l'aide de plusieurs protéines multifonctionnelles [76].

En résumé, la plupart des études expérimentales montre une régulation négative des cytochromes 1A, 3A, 2C par l'inflammation, et ce via différents mécanismes représentés sur la Fig. 1. La majorité de ces travaux ayant été menés chez le rongeur pour lesquels les cytochromes sont relativement différents des cytochromes humains [77], ces résultats doivent être mis en parallèle des données humaines.

## Impact de l'inflammation liée à un épisode infectieux aigu sur la pharmacocinétique des médicaments substrats des cytochromes P450 et à marge thérapeutique étroite : conséquences clinicobiologiques

Près de 80 % des médicaments sont métabolisés par les différentes isoformes des cytochromes P450. La survenue d'une réaction inflammatoire peut entraîner des modifications de leur pharmacocinétique via l'inhibition de leur clairance intrinsèque, ou via une modification de leur liaison aux protéines plasmatiques, pour les médicaments fortement liés. Une modification des concentrations circulantes de forme libre – qui supporte l'activité pharmacologique – ou de forme liée aux protéines plasmatiques est donc attendue. Le suivi des variations des concentrations circulantes présente un intérêt particulier pour les médicaments à marge thérapeutique étroite qui font l'objet d'un STP dont le but est d'ajuster au mieux le schéma posologique pour maîtriser l'exposition afin de garantir l'efficacité et limiter la toxicité. Une revue exhaustive des modifications d'exposition aux médicaments candidats au STP induites par la survenue

d'un évènement inflammatoire a récemment été publiée [2].

### Théophylline

Les premiers cas décrivant le rôle de l'inflammation dans l'altération de la pharmacocinétique des médicaments métabolisés au niveau hépatique concernaient la théophylline, en 1978 [78]. Par la suite, d'autres cas rapportant une élévation des concentrations de théophylline et de sa demi-vie d'élimination au cours d'infections virales respiratoires chez des enfants asthmatiques ont été publiés et associés à des effets indésirables tels que la survenue de crise convulsives, nausées, vomissements et céphalées [79]. Une diminution de la clairance de la théophylline a également été relevée suite à l'injection d'IFN- $\alpha$  [80].

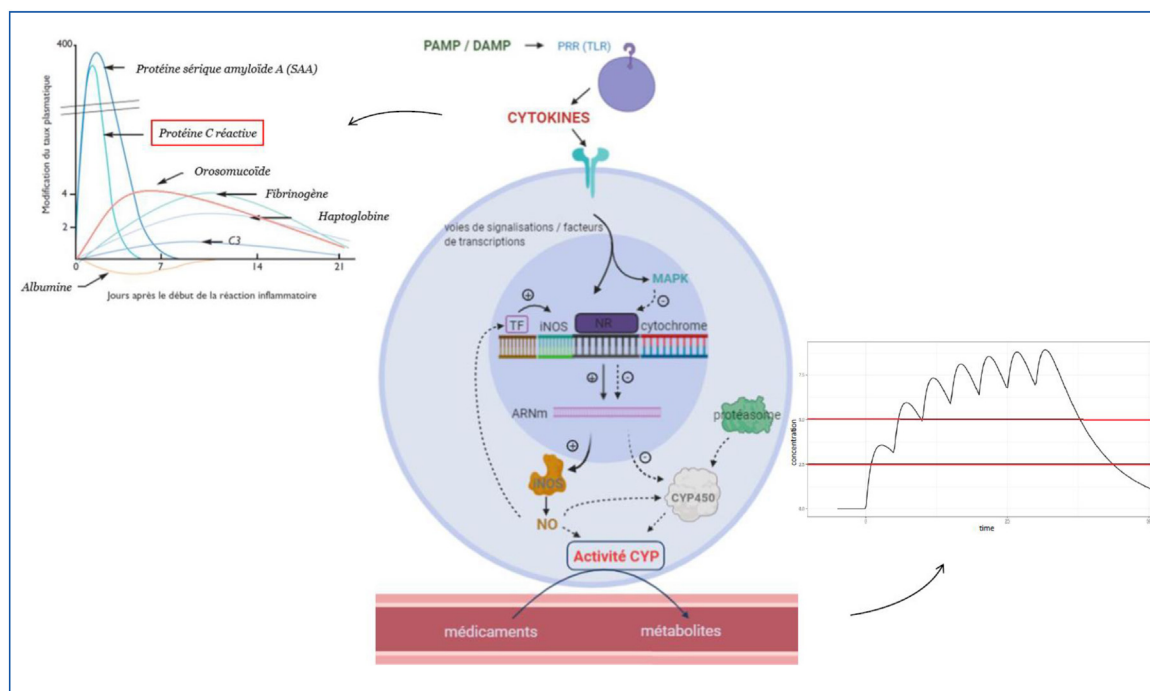
### Antifongiques triazolés

Voriconazole, itraconazole et isavuconazole font l'objet de métabolisation par les cytochromes 2C19 (voriconazole) et 3A4 (voriconazole, itraconazole et isavuconazole). La liaison aux protéines plasmatiques, notamment l'albumine est faible (58 %) pour le voriconazole tandis que l'itraconazole et l'isavuconazole sont très fortement liés à l'albumine (> 99 %).

De nombreuses études ont mis en évidence une association positive entre les concentrations de CRP et les concentrations résiduelles de voriconazole [81,82] ces deux paramètres évoluant pour un même patient de façon parallèle dans le temps [83]. Une valeur de CRP supérieure à 96 mg/L a été identifiée comme un facteur de risque indépendant de surdosage en voriconazole (*odds ratio* de 27) [82]. D'autre part, une augmentation de 0,015 mg/L à 0,021 mg/L de voriconazole est observée pour une augmentation de la CRP de 1 mg/L [83,84]. Cette association entre le niveau d'inflammation et les concentrations de voriconazole résulte probablement d'une diminution du métabolisme du voriconazole par l'inflammation ; hypothèse qui a été confirmée par la mise en évidence d'une diminution des concentrations de N-oxyde-voriconazole, métabolite principal du voriconazole, et d'une augmentation du ratio métabolique (voriconazole/N-oxyde-voriconazole) au cours d'un épisode inflammatoire [85–87]. De plus, des corrélations positives entre les concentrations de voriconazole et celles de certaines cytokines inflammatoires notamment les IL-6, IL-8 [88], IL-18 et le TGF $\beta$ 1 (*transforming growth factor*) [89] ont été rapportées. Un surdosage en voriconazole est susceptible d'entraîner des troubles neurologiques et une dysfonction hépatique (cytolyse/cholestase), d'où l'intérêt de réaliser son STP en prenant en compte le statut inflammatoire du patient pour les éventuelles adaptations posologiques.

À l'inverse, aucune association entre concentrations de CRP et concentrations résiduelles de posaconazole ou d'itraconazole n'a été mise en évidence [86,90]. En effet, le posaconazole est métabolisé par l'UDP-glucuronyl transférase 1A4 et dans une moindre mesure par les cytochromes P450. D'autre part, le posaconazole est fortement lié aux protéines plasmatiques et notamment à l'albumine. Des concentrations plus faibles de posaconazole étaient associées à des concentrations en albumine diminuées





**Figure 1.** Schéma résumé du mécanisme inhibiteur de l'inflammation sur l'activité des enzymes de métabolisation des médicaments, entraînant une surexposition aux médicaments à marge thérapeutique étroite substrats de ces enzymes (→ Mécanisme d'activation ; - - -> Mécanisme d'inhibition). ARNm : acide ribonucléotique messager ; CYP : cytochrome ; DAMP : motif moléculaire associé aux lésions ; iNOS : oxyde nitrique synthase inductive ; MAPK : protéine kinase activée par un mitogène ; NO : oxyde nitrique ; NR : récepteur nucléaire (PXR, RXR, CAR) ; PAMP : motif moléculaire associé à l'agent pathogène ; PRR : récepteur de reconnaissance moléculaire ; TF : facteur de transcription (NF-κB, HNF) ; TLR : toll like récepteur.

retrouvées lors de l'inflammation [90]. Il est à noter que dans ces études, les patients présentaient des concentrations en CRP relativement faibles, en moyenne inférieures à 30 mg/L, et donc un niveau d'inflammation associée assez faible.

## Psychotropes et autres médicaments du SNC

Les neuroleptiques atypiques tels que la clozapine et la rispéridone sont majoritairement et respectivement métabolisés par les cytochromes 1A2 et 2D6.

De nombreux cas ont rapporté des concentrations élevées de clozapine associées le plus souvent à des effets indésirables chez des patients présentant une infection aiguë [91–94].

Des études évaluant une éventuelle relation entre des concentrations élevées de CRP, et l'augmentation des concentrations en neuroleptiques ont également été réalisées. Les patients avec des concentrations résiduelles plasmatiques de clozapine et rispéridone supérieures aux bornes thérapeutiques, présentaient plus souvent des concentrations de CRP élevées (> 10 mg/L) avec une concentration moyenne en CRP significativement plus élevée dans le groupe de patients présentant un surdosage en clozapine ou en rispéridone [95,96]. En revanche, les concentrations en quétiapine, neuroleptique également métabolisé par les cytochromes 3A4, n'étaient pas associées aux niveaux de CRP [96]. Ces résultats confirment que les différentes isoformes des cytochromes P450 semblent présenter des sensibilités différentes à la régulation négative

par l'inflammation, comme cela a été démontré dans les études expérimentales (cf. partie « Mécanisme de régulation des cytochromes P450 induits par l'inflammation »). La plupart de ces études rapportaient des concentrations de CRP légèrement augmentées (de l'ordre de 20 mg/L). Or, l'ampleur de l'inhibition enzymatique semblant dépendre de l'intensité de l'inflammation, des variations encore plus significatives de la pharmacocinétique sont attendues au décours de syndrome inflammatoire de plus grande intensité. Toutefois, il est important de noter que la clozapine et la rispéridone sont très fortement liées aux protéines plasmatiques (95 et 90 % respectivement), notamment à l'orosomucoïde dont la concentration augmente significativement au cours de l'inflammation. La concentration totale de clozapine mesurée augmente donc en parallèle de celle de l'orosomucoïde, du fait d'une augmentation de la concentration de clozapine liée, alors que sa concentration libre, qui est la forme pharmacologiquement active, pourrait n'être que peu ou pas modifiée [97,98]. Ce mécanisme contribue probablement en très grande partie à la hausse des concentrations totales de clozapine observées au décours de l'inflammation et explique l'absence ou le peu d'effets indésirables rapportés lors de concentrations totales très élevées dans certains cas cliniques [99,100].

Le pérampanel est un antiépileptique de dernière génération, métabolisé principalement par les cytochromes 3A4 et lié à 95 % aux protéines plasmatiques. La comparaison de ses concentrations avant et après l'augmentation des concentrations de CRP au-delà de 15 mg/L met en évidence une augmentation des concentrations de pérampanel

de 100 %. Cependant, aucun effet indésirable n'a été rapporté en lien avec ces augmentations de concentrations [101]. Les concentrations de forme libre ou liée n'ont pas été investiguées dans cette étude.

Quelques études sur le midazolam, métabolisé essentiellement par le cytochrome 3A4, ont été publiées. Sa clairance est corrélée négativement aux concentrations de CRP, avec une diminution de 65 % pour des valeurs de CRP passant de 10 à 300 mg/L [102,103], et indépendamment de l'albuminémie [102].

## Immunosuppresseurs

Ciclosporine, tacrolimus évérolimus et sirolimus sont majoritairement métabolisés par les cytochromes 3A4/5. Chez les patients greffés hépatiques, la survenue d'un événement inflammatoire est identifiée comme source de variabilité de leurs concentrations sanguines [104].

Plusieurs études rapportent une augmentation des concentrations de tacrolimus et de ciclosporine, au cours d'un épisode de diarrhée infectieuse [105,106]. Cette augmentation semble liée à l'inhibition des cytochromes 3A et de la glycoprotéine P intestinaux et hépatiques [107,108].

Récemment, Bonneville et al. ont mis en évidence des profils d'évolution similaires des concentrations de tacrolimus ajustées sur la dose et des concentrations de CRP au cours du suivi longitudinal de deux patients transplantés hépatiques qui ont présenté des infections bactériennes. Une corrélation entre les concentrations résiduelles ajustées sur la dose et les concentrations de CRP a été observée, avec une augmentation des concentrations de CRP qui précédait de quelques jours celle des concentrations de tacrolimus. L'augmentation des concentrations est survenue indépendamment de l'introduction d'un traitement pouvant modifier la pharmacocinétique du tacrolimus. De plus, les patients ne présentaient pas d'autres comorbidités, diarrhée ou dysfonction hépatique [109]. Bien que ces surdosages soient probablement liés à l'inhibition des enzymes hépatiques et transporteurs impliqués dans la pharmacocinétique du tacrolimus, des variations de la distribution intra érythrocytaire ou de la liaison aux protéines plasmatiques ne peuvent être exclues [110].

L'ensemble de ces études souligne l'importance de l'inflammation dans la variabilité des concentrations sanguines de tacrolimus. Or, la survenue d'effets indésirables cardiovasculaires, d'insuffisance rénale et de complications neurologiques est significativement plus élevée chez les patients présentant une grande variabilité des concentrations sanguines de tacrolimus, et la survie du greffon est plus faible [111].

Chez des patients greffés de cellules souches hématopoïétiques, une augmentation des concentrations de ciclosporine et de ses métabolites a été observée quelques jours après le pic de CRP [112].

Enfin, une étude récente rapporte des concentrations élevées de sirolimus chez trois enfants traités pour une leucémie lymphoïde aiguë qui présentaient des symptômes grippaux [113].

## Quinine

Une augmentation des concentrations de quinine et une diminution de sa clairance lors d'infection à *Plasmodium* a été décrite [114], exposant potentiellement les patients à davantage de risque de toxicité, notamment cardiaque. Cependant la quinine est principalement liée à l'orosomucoïde qui présente une augmentation de ces concentrations au cours d'un syndrome inflammatoire. La modification des concentrations totales de quinine est donc liée à la modification des concentrations liées, les concentrations libres et actives de la molécule varient peu ou pas. C'est pourquoi Depablos-Martinez et al. ont suggéré d'utiliser une fenêtre thérapeutique se basant sur les concentrations libres [115].

## Exemples observés dans le cadre de la pandémie de COVID-19

La pandémie de COVID-19 survenue en début d'année 2020 a donné lieu à des surdosages médicamenteux en lien avec une modification de la pharmacocinétique des médicaments par des mécanismes associés à une inflammation importante. Les médicaments utilisés pour la prise en charge de la maladie, et en particulier les inhibiteurs de protéase, ont également engendré de nombreuses interactions pharmacocinétiques, notamment avec les immunosuppresseurs [116]. Dans certaines situations, ces comédications peuvent masquer l'effet inhibiteur de l'inflammation sur la clairance des médicaments. Un résumé des variations d'expositions pharmacocinétiques observées chez les patients présentant une COVID-19 est présenté dans le [Tableau 1](#).

## COVID 19 et inflammation

Chez les patients atteints de COVID-19, les concentrations de cytokines pro-inflammatoires sont corrélées au niveau de répllication du virus, à la gravité de la maladie et au taux de mortalité [117,118]. La réponse inflammatoire joue un rôle primordial dans la pathogenèse de la maladie [119].

La liaison du virus au TLR provoque la libération de pro-IL-1 $\beta$  puis l'activation de l'inflammasome et la libération d'IL-1 $\beta$  mature [119]. D'autre part, le virus se lie à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) pour pénétrer dans les cellules cibles. Il prend donc la place de l'angiotensine 2 sur son récepteur ACE2 ce qui conduit à son accumulation plasmatique et à l'activation de cytokines tel que l'IL-6 et le TNF- $\alpha$ , via l'activation des récepteurs à l'angiotensine de type 1 (AT1R) par l'angiotensine 2. De plus la liaison du virus au PRRs conduit à l'activation du NF- $\kappa$ B et à sa voie de signalisation myd88 aboutissant à l'activation de l'IL-6, du TNF- $\alpha$  et d'autres chémokines. Tous ces mécanismes entraînent l'hyper activation de différentes voies de signalisation pro-inflammatoires aboutissant à l'activation de nombreuses cellules inflammatoires et la sécrétion de cytokines donnant lieu à « l'orage cytokinique » responsable des formes sévères de l'infection [3].

**Tableau 1** Résumé des variations d'exposition pharmacocinétique décrites dans le cadre de la pandémie de COVID-19.

Molécule	Type d'étude	Conséquences pharmacocinétiques	Conséquences cliniques	Facteurs confondants de l'inhibition de la clairance par l'inflammation	Référence
Lopinavir	Cohorte de 8 patients	Augmentation des concentrations plasmatiques totales	Aucune	Ritonavir	[121,122]
Évérolimus	Cas clinique	Augmentation des concentrations sanguines totales	Toxicité pulmonaire et rénale dont l'imputabilité aux concentrations d'évérolimus n'a pas été démontrée	Ritonavir	[125]
AOD	Cohorte de 32 patients	Augmentation des concentrations plasmatiques totales	Arrêt de l'anticoagulation pour 20/32 patients	Ritonavir	[126]
Clozapine	Cas clinique	Augmentation des concentrations plasmatiques totales	Toxicité, arrêt du traitement puis rechute		[127]
Halopéridol	Cas clinique	Non décrites	Syndrome malin des neuroleptiques		[128]

## Lopinavir

L'association lopinavir/ritonavir indiquée initialement dans le traitement de l'infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a été évaluée dans la prise en charge des patients atteints de forme sévère de COVID-19 [120]. Le lopinavir est systématiquement associé au ritonavir, utilisé comme « booster » pharmacocinétique grâce à ses propriétés inhibitrices des cytochromes 3A4, permettant d'augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments substrats du cytochrome auquel il est associé, dont le lopinavir.

Les concentrations de lopinavir mesurées chez les patients COVID-19 sont largement supérieures ( $\times 3-4$ ) à celles habituellement retrouvées chez les patients VIH [121,122]. Ces concentrations semblent corrélées aux concentrations de CRP [121].

Le syndrome inflammatoire prédominant dans l'infection sévère à SARS-CoV-2 a donc un impact sur les concentrations plasmatiques totales de lopinavir mais celui-ci pourrait être majoritairement lié à l'augmentation de la liaison aux protéines plasmatiques du lopinavir en lien avec l'augmentation de l'orosomucoïde associée à l'inflammation. En effet, le lopinavir est lié à plus de 98 % aux protéines plasmatiques et principalement à l'orosomucoïde. Chez les patients infectés par le VIH, une variation des concentrations de lopinavir en fonction de l'orosomucoïde a été rapportée, sans impact sur la forme libre de lopinavir et son activité [123]. Les concentrations libres de lopinavir étant très inférieures à sa concentration inhibitrice 50 vis-à-vis du SARS-CoV-2 [124], une diminution de la posologie de lopi-

navir n'est donc pas adaptée. Enfin, dans ce contexte, il est probable que la présence de ritonavir masque l'effet inhibiteur de l'inflammation sur la clairance intrinsèque du lopinavir.

## Immunosuppresseurs

Un cas clinique décrivant un surdosage majeur en évérolimus chez un patient transplanté rénal et atteint d'une forme sévère d'infection à SARS-CoV-2 a été décrit [125]. Le surdosage est survenu après l'introduction de l'association lopinavir/ritonavir et malgré une réduction de la dose d'évérolimus anticipant l'interaction médicamenteuse. L'augmentation des concentrations d'évérolimus peut, d'une part, être attribuée à l'interaction médicamenteuse avec le ritonavir, mais également être due à l'inflammation très sévère associée à l'infection. Le patient a présenté des toxicités pulmonaire et rénale probablement en lien avec le surdosage [125].

## Anticoagulants oraux directs (AOD)

Chez 12 patients COVID-19, les concentrations en AOD (apixaban, rivaroxaban, edoxaban, ou dabigatran) étaient 6 fois plus élevées au cours de l'infection et après introduction d'un traitement antirétroviral (lopinavir/ritonavir ou darunavir) par rapport à celles mesurées avant l'infection [126]. Cette augmentation est liée à l'effet inhibiteur du ritonavir sur le métabolisme des AOD mais l'inflammation liée à l'infection a aussi potentiellement un rôle synergique dans ces modifications pharmacocinétiques.

## Neuroleptiques

Le traitement par clozapine est associé à un risque supérieur de survenue d'infection, notamment de pneumopathie, et de survenue d'un syndrome inflammatoire par des mécanismes encore méconnus. [91]. Or l'inflammation peut entraîner une augmentation des concentrations de clozapine. De Leon et al. ont suggéré que les patients COVID-19 traités par clozapine avaient donc plus de risque de développer une forme respiratoire sévère [91]. Une augmentation des concentrations de clozapine a en effet été rapportée chez un patient COVID-19 associée à des signes de toxicité. La lymphopénie induite pas l'infection à SARS-CoV-2 a nécessité l'arrêt du traitement qui a entraîné une rechute des troubles psychotiques [127].

D'autre part, un patient COVID-19 traité par halopéridol, neuroleptique métabolisé par les cytochromes 3A4 et 2D6, a présenté un syndrome malin des neuroleptiques au cours de son infection [128]. Cependant, le lien entre concentration plasmatique en halopéridol et la survenue du syndrome malin n'a pas été objectivé [128].

## Conclusion

Les données issues de modèles expérimentaux animaux montrent clairement que l'inflammation diminue l'expression et l'activité des principaux cytochromes impliqués dans la biotransformation des médicaments, les cytochromes 1A2, 3A4, 2C9 et 2C19. L'inflammation inhibe les cytochromes de façon séquentielle, via des mécanismes transcriptionnels, post-transcriptionnels et épigénétiques.

Logiquement, une augmentation de l'exposition en médicament substrat de ces cytochromes et à marge thérapeutique étroite est observée chez des patients traités par ces médicaments, à l'occasion de la survenue d'un important épisode inflammatoire aigu et peut alors exposer le patient à un risque accru d'évènements indésirables, en particulier pour les médicaments à marge thérapeutique étroite.

Pour les médicaments à faible liaison aux protéines plasmatiques, et en présence de signes de toxicité aiguë, une diminution de la posologie ou des sauts de prises peuvent être souhaitables. L'interprétation du suivi thérapeutique pharmacologique est cependant parfois compliquée par l'augmentation de la liaison des médicaments aux protéines plasmatiques dont la concentration augmente au décours d'un épisode inflammatoire infectieux. Ainsi, pour les médicaments à forte affinité à l'orosomucoïde, une augmentation de la concentration totale (concentration libre plus concentration liée de médicaments) mesurée habituellement dans le cadre du STP reflète principalement une augmentation de la concentration liée de médicament, la concentration libre qui supporte l'activité pharmacologique restant constante. Dans ce contexte, l'adaptation de la dose ne doit pas être guidée par la seule mesure de la concentration totale.

L'effet inhibiteur de l'inflammation sur la clairance intrinsèque des médicaments peut aussi être masqué par la présence de comédication avec des médicaments présentant de fortes propriétés inhibitrices de l'activité du cytochrome 3A4 comme le ritonavir.

L'inflammation est donc une source majeure de variabilité pharmacocinétique à systématiquement intégrer dans l'interprétation du STP, au même titre que les paramètres physiologiques (âge, grossesse...etc), pharmaceutiques (doses, voies d'administration, comédications), et doit donc être prise en compte dans les adaptations posologiques personnalisées proposées dans le cadre du STP. Ceci n'est possible que grâce à un dialogue clinicobiologique de qualité entre pharmacologues et cliniciens.

## Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

## Références

- [1] Kiss AF, Vaskó D, Déri MT, Tóth K, Monostory K. Combination of CYP2C19 genotype with non-genetic factors evoking phenocconversion improves phenotype prediction. *Pharmacol Rep* 2018;70(3):525–32.
- [2] Stanke-Labesque F, Gautier-Veyret E, Chhun S, Guilhaumou R. Inflammation is a major regulator of drug metabolizing enzymes and transporters: consequences for the personalization of drug treatment. *Pharmacol Ther* 2020;215:107627.
- [3] Hirano T, Murakami M. COVID-19: a new virus, but a familiar receptor and cytokine release syndrome. *Immunity* 2020;52(5):731–3.
- [4] Huet O, Choukroun G, Mira J. Récepteurs de type Toll, réponse inflammatoire et sepsis. *Réanimation* 2004;13(3):167–75.
- [5] Beutler B. Innate immunity: an overview. *Mol Immunol* 2004;40(12):845–59.
- [6] Wright SD, Ramos RA, Tobias PS, Ulevitch RJ, Mathison JC. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science* 1990;249(4975):1431–3.
- [7] Cavailon JM. Cytokines and macrophages. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother* 1994;48(10):445–53.
- [8] Laskin DL, Pendino KJ. Macrophages and inflammatory mediators in tissue injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995;35:655–77.
- [9] Koj A. The role of interleukin-6 as the hepatocyte stimulating factor in the network of inflammatory cytokines. *Ann N Y Acad Sci* 1989;557:1–8.
- [10] Cinel I, Opal SM. Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer. *Crit Care Med* 2009;37(1):291–304.
- [11] Nathan C, Sporn M. Cytokines in context. *J Cell Biol* 1991;113(5):981–6.
- [12] Balkwill FR, Burke F. The cytokine network. *Immunol Today* 1989;10(9):299–304.
- [13] Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today* 1994;15(2):74–80.
- [14] Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990;265(3):621–36.
- [15] Koj A. Initiation of acute phase response and synthesis of cytokines. *Biochim Biophys Acta* 1996;1317(2):84–94.
- [16] Eulensfeld R, Ditttrich A, Khouri C, Müller PJ, Mütze B, Wolf A, et al. Interleukin-6 signalling: more than Jaks and STATs. *Eur J Cell Biol* 2012;91(6–7):486–95.
- [17] Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity* 2013;39(6):1003–18.
- [18] Bauer M, Press AT, Trauner M. The liver in sepsis: patterns of response and injury. *Curr Opin Crit Care* 2013;19(2):123–7.
- [19] Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front Immunol* 2018;9:754.

- [20] Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340(6):448–54.
- [21] Moriya N, Kataoka H, Fujino H, Nishikawa J, Kugawa F. Effect of lipopolysaccharide on the xenobiotic-induced expression and activity of hepatic cytochrome P450 in mice. *Biol Pharm Bull* 2012;35(4):473–80.
- [22] Aitken AE, Richardson TA, Morgan ET. Regulation of drug-metabolizing enzymes and transporters in inflammation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2006;46:123–49.
- [23] Chaluvadi MR, Kinloch RD, Nyagode BA, Richardson TA, Raynor MJ, Sherman M, et al. Regulation of hepatic cytochrome P450 expression in mice with intestinal or systemic infections of *Citrobacter rodentium*. *Drug Metab Dispos* 2009;37(2):366–74.
- [24] Mimche SM, Nyagode BA, Merrell MD, Lee CM, Prasanphanich NS, Cummings RD, et al. Hepatic cytochrome P450s, phase II enzymes and nuclear receptors are downregulated in a Th2 Environment during *Schistosoma mansoni* infection. *Drug Metab Dispos* 2014;42(1):134–40.
- [25] Mimche SM, Lee C, Liu KH, Mimche PN, Harvey RD, Murphy TJ, et al. A non-lethal malarial infection results in reduced drug metabolizing enzyme expression and drug clearance in mice. *Malar J* 2019;18(1):234.
- [26] De-Oliveira ACAX, Poça KS, Totino PRR, Paumgarten FJR. Modulation of cytochrome P450 2A5 activity by lipopolysaccharide: low-dose effects and non-monotonic dose-response relationship. *PLoS ONE* 2015;10(1):e0117842.
- [27] Mimche PN, Lee CM, Mimche SM, Thapa M, Grakoui A, Henkemeyer M, et al. EphB2 receptor tyrosine kinase promotes hepatic fibrogenesis in mice via activation of hepatic stellate cells. *Sci Rep* 2018;8(1):2532.
- [28] Richardson TA, Sherman M, Antonovic L, Kardar SS, Strobel HW, Kalman D, et al. Hepatic and renal cytochrome P450 gene regulation during *Citrobacter rodentium* infection in wild-type and toll-like receptor 4 mutant mice. *Drug Metab Dispos* 2006;34(3):354–60.
- [29] Jover R, Bort R, Gómez-Lechón MJ, Castell JV. Down-regulation of human CYP3A4 by the inflammatory signal interleukin-6: molecular mechanism and transcription factors involved. *FASEB J* 2002;16(13):1799–801.
- [30] Dickmann LJ, Patel SK, Rock DA, Wienkers LC, Slatter JG. Effects of interleukin-6 (IL-6) and an anti-IL-6 monoclonal antibody on drug-metabolizing enzymes in human hepatocyte culture. *Drug Metab Dispos* 2011;39(8):1415–22.
- [31] Klein M, Kandel B, Klein K, Thomas M, Thasler W, Schwab M. Influence of inflammatory processes on ADME gene expression in human liver and hepatocytes. Poster P165 presented at 17th North American Regional ISSX Meeting.; 2011. <https://issx.confex.com/issx/17NA/webprogram/Paper25414.html> [Accessed October 12, 2020].
- [32] Nyagode BA, Jahangardi R, Merrell MD, Tansey MG, Morgan ET. Selective effects of a therapeutic protein targeting tumor necrosis factor- $\alpha$  on cytochrome P450 regulation during infectious colitis: implications for disease-dependent drug–drug interactions. *Pharmacol Res Perspect* 2014;2(1):e00027.
- [33] Kinloch RD, Lee CM, van Rooijen N, Morgan ET. Selective role for tumor necrosis factor- $\alpha$ , but not interleukin-1 or Kupffer cells, in down-regulation of CYP3A11 and CYP3A25 in livers of mice infected with a noninvasive intestinal pathogen. *Biochem Pharmacol* 2011;82(3):312–21.
- [34] Aitken AE, Lee CM, Morgan ET. Roles of nitric oxide in inflammatory down-regulation of human cytochromes P450. *Free Radic Biol Med* 2008;44(6):1161–8.
- [35] Abdel-Razzak Z, Loyer P, Fautrel A, Gautier JC, Corcos L, Turlin B, et al. Cytokines down-regulate expression of major cytochrome P-450 enzymes in adult human hepatocytes in primary culture. *Mol Pharmacol* 1993;44(4):707–15.
- [36] Hayney MS, Muller D. Effect of influenza immunization on CYP3A4 activity in vivo. *J Clin Pharmacol* 2003;43(12):1377–81.
- [37] Aitken AE, Morgan ET. Gene-specific effects of inflammatory cytokines on cytochrome P4502C, 2B6 and 3A4 mRNA levels in human hepatocytes. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem* 2007;35(9):1687–93.
- [38] Nyagode BA, Lee CM, Morgan ET. Modulation of hepatic cytochrome P450s by *Citrobacter rodentium* infection in interleukin-6- and interferon-g-null mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2010;335(2):480–8.
- [39] Siewert E, Bort R, Kluge R, Heinrich PC, Castell J, Jover R. Hepatic cytochrome P450 down-regulation during aseptic inflammation in the mouse is interleukin 6 dependent. *Hepatology* 2000;32(1):49–55.
- [40] Ashino T, Oguro T, Shioda S, Horai R, Asano M, Sekikawa K, et al. Involvement of interleukin-6 and tumor necrosis factor  $\alpha$  in CYP3A11 and 2C29 down-regulation by *Bacillus Calmette-Guerin* and lipopolysaccharide in mouse liver. *Drug Metab Dispos* 2004;32(7):707–14.
- [41] Tolson AH, Wang H. Regulation of drug-metabolizing enzymes by xenobiotic receptors: PXR and CAR. *Adv Drug Deliv Rev* 2010;62(13):1238–49.
- [42] Teng S, Piquette-Miller M. The involvement of the pregnane X receptor in hepatic gene regulation during inflammation in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;312(2):841–8.
- [43] Yang J, Hao C, Yang D, Shi D, Song X, Luan X, et al. Pregnane X receptor is required for interleukin-6 mediated down-regulation of cytochrome P450 3A4 in human hepatocytes. *Toxicol Lett* 2010;197(3):219–26.
- [44] Beigneux AP, Moser AH, Shigenaga JK, Grunfeld C, Feingold KR. Reduction in cytochrome P-450 enzyme expression is associated with repression of CAR (constitutive androstane receptor) and PXR (pregnane X receptor) in mouse liver during the acute phase response. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;293(1):145–9.
- [45] Richardson TA, Morgan ET. Hepatic cytochrome P450 gene regulation during endotoxin-induced inflammation in nuclear receptor knockout mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;314(2):703–9.
- [46] Sachdeva K, Yan B, Chichester CO. Lipopolysaccharide and cecal ligation/puncture differentially affect the sub-cellular distribution of the pregnane X receptor but consistently cause suppression of its target genes CYP3A. *Shock* 2003;19(5):469–74.
- [47] Tian Y, Ke S, Denison MS, Rabson AB, Gallo MA. Ah receptor and NF- $\kappa$ B interactions, a potential mechanism for dioxin toxicity. *J Biol Chem* 1999;274(1):510–5.
- [48] Zhou C, Tabb MM, Nelson EL, Grün F, Verma S, Sadatrafiei A, et al. Mutual repression between steroid and xenobiotic receptor and NF- $\kappa$ B signaling pathways links xenobiotic metabolism and inflammation. *J Clin Invest* 2006;116(8):2280–9.
- [49] Zordoky BNM, El-Kadi AOS. Role of NF- $\kappa$ B in the regulation of cytochrome P450 enzymes. *Curr Drug Metab* 2009;10(2):164–78.
- [50] Jover R, Moya M, Gómez-Lechón MJ. Transcriptional regulation of cytochrome p450 genes by the nuclear receptor hepatocyte nuclear factor 4- $\alpha$ . *Curr Drug Metab* 2009;10(5):508–19.
- [51] McGehee RE, Ronis MJ, Badger TM. Regulation of the hepatic CYP 2E1 gene during chronic alcohol exposure: lack of an ethanol response element in the proximal 5'-flanking sequence. *DNA Cell Biol* 1997;16(6):725–36.

- [52] Roe AL, Poloyac SM, Howard G, Shedlofsky SI, Blouin RA. The effect of endotoxin on hepatocyte nuclear factor 1 nuclear protein binding: potential implications on CYP2E1 expression in the rat. *J Pharm Pharmacol* 2001;53(10):1365–71.
- [53] Park SH, Waxman DJ. Inhibitory cross-talk between STAT5b and liver nuclear factor HNF3beta: impact on the regulation of growth hormone pulse-stimulated, male-specific liver cytochrome P-450 gene expression. *J Biol Chem* 2001;276(46):43031–9.
- [54] Cheng PY, Wang M, Morgan E. Rapid transcriptional suppression of rat cytochrome P450 genes by endotoxin treatment and its inhibition by curcumin. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;307:1205–12.
- [55] Murray M, Cui PH, Zhou F. Roles of mitogen-activated protein kinases in the regulation of CYP genes. *Curr Drug Metab* 2010;11(10):850–8.
- [56] Koike C, Moore R, Negishi M. Extracellular signal-regulated kinase is an endogenous signal retaining the nuclear constitutive active/androstane receptor (CAR) in the cytoplasm of mouse primary hepatocytes. *Mol Pharmacol* 2007;71(5):1217–21.
- [57] Keller R, Klein M, Thomas M, Dräger A, Metzger U, Templin MF, et al. Coordinating role of RXRa in downregulating hepatic detoxification during inflammation revealed by fuzzy-logic modeling. *PLoS Comput Biol* 2016;12(1):e1004431.
- [58] Staudinger JL, Lichti K. Cell signaling and nuclear receptors: new opportunities for molecular pharmaceuticals in liver disease. *Mol Pharm* 2008;5(1):17–34.
- [59] Febvre-James M, Bruyère A, Le Vée M, Fardel O. The JAK1/2 inhibitor ruxolitinib reverses interleukin-6-mediated suppression of drug-detoxifying proteins in cultured human hepatocytes. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem* 2018;46(2):131–40.
- [60] Carlson TJ, Billings RE. Role of nitric oxide in the cytokine-mediated regulation of cytochrome P-450. *Mol Pharmacol* 1996;49(5):796–801.
- [61] Lee CM, Pohl J, Morgan ET. Dual mechanisms of CYP3A protein regulation by proinflammatory cytokine stimulation in primary hepatocyte cultures. *Drug Metab Dispos* 2009;37(4):865–72.
- [62] Lee CM, Kim BY, Li L, Morgan ET. Nitric oxide-dependent proteasomal degradation of cytochrome P450 2B proteins. *J Biol Chem* 2008;283(2):889–98.
- [63] Sewer MB, Barclay TB, Morgan ET. Down-regulation of cytochrome P450 mRNAs and proteins in mice lacking a functional NOS2 gene. *Mol Pharmacol* 1998;54(2):273–9.
- [64] Xu DX, Wei W, Sun MF, Wu CY, Wang JP, Wei LZ, et al. Kupffer cells and reactive oxygen species partially mediate lipopolysaccharide-induced downregulation of nuclear receptor pregnane x receptor and its target gene CYP3a in mouse liver. *Free Radic Biol Med* 2004;37(1):10–22.
- [65] Xu DX, Wei W, Sun MF, Wei LZ, Wang JP. Melatonin attenuates lipopolysaccharide-induced down-regulation of pregnane X receptor and its target gene CYP3A in mouse liver. *J Pineal Res* 2005;38(1):27–34.
- [66] Lee C, Lee B, Arnold SL, Isoherranen N, Morgan ET. Nitric oxide and interleukin-1b stimulate the proteasome-independent degradation of the retinoic acid hydroxylase CYP2C22 in primary rat hepatocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 2014;348(1):141–52.
- [67] Lee CM, Tripathi S, Morgan ET. Nitric oxide-regulated proteolysis of human CYP2B6 via the ubiquitin-proteasome system. *Free Radic Biol Med* 2017;108:478–86.
- [68] Hara H, Adachi T. Contribution of hepatocyte nuclear factor-4 to down-regulation of CYP2D6 gene expression by nitric oxide. *Mol Pharmacol* 2002;61(1):194–200.
- [69] Vossen C, Erard M. Down-regulation of nuclear receptor DNA-binding activity by nitric oxide-HNF4 as a model system. *Med Sci Monit* 2002;8(10). RA217-220.
- [70] Sabunciyan S, Maher B, Bahn S, Dickerson F, Yolken RH. Association of DNA methylation with acute mania and inflammatory markers. *PLoS One* 2015;10(7):e0132001.
- [71] Yu AM, Pan YZ. Noncoding microRNAs: small RNAs play a big role in regulation of ADME? *Acta Pharm Sin B* 2012;2(2):93–101.
- [72] Yokoi T, Nakajima M. microRNAs as mediators of drug toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2013;53(1):377–400.
- [73] Lamba V, Ghodke Y, Guan W, Tracy T. microRNA-34a is associated with expression of key hepatic transcription factors and cytochrome P450s. *Biochem Biophys Res Commun* 2014;445(2):404–11.
- [74] Rieger JK, Klein K, Winter S, Zanger UM. Expression variability of absorption, distribution, metabolism, excretion-related microRNAs in human liver: influence of nongenetic factors and association with gene expression. *Drug Metab Dispos* 2013;41(10):1752–62.
- [75] Rieger JK, Reutter S, Hofmann U, Schwab M, Zanger UM. Inflammation-associated microRNA-130b down-regulates cytochrome P450 activities and directly targets CYP2C9. *Drug Metab Dispos* 2015;43(6):884–8.
- [76] Zeng L, Chen Y, Wang Y, Yu LR, Knox B, Chen J, et al. MicroRNA hsa-miR-370-3p suppresses the expression and induction of CYP2D6 by facilitating mRNA degradation. *Biochem Pharmacol* 2017;140:139–49.
- [77] Hrycay EG, Bandiera SM. Expression, function and regulation of mouse cytochrome P450 enzymes: comparison with human P450 enzymes. *Curr Drug Metab* 2009;10(10):1151–83.
- [78] Chang KC, Lauer BA, Bell TD, Chai H. Altered theophylline pharmacokinetics during acute respiratory viral illness. *Lancet* 1978;311(8074):1132–3.
- [79] Kraemer MJ, Furukawa CT, Koup JR, Shapiro GG, Pierson WE, Bierman CW. Altered theophylline clearance during an influenza B outbreak. *Pediatrics* 1982;69(4):476–80.
- [80] Williams SJ, Baird-Lambert JA, Farrell GC. Inhibition of theophylline metabolism by interferon. *Lancet* 1987;2(8565):939–41.
- [81] Yasu T, Konuma T, Kato S, Kurokawa Y, Takahashi S, Tojo A. Serum C-reactive protein levels affect the plasma voriconazole trough levels in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Leuk Lymphoma* 2017;58(11):2731–3.
- [82] Gautier-Veyret E, Truffot A, Bailly S, Fonrose X, Thiebaut-Bertrand A, Tonini J, et al. Inflammation is a potential risk factor of voriconazole overdose in hematological patients. *Fundam Clin Pharmacol* 2019;33(2):232–8.
- [83] Encalada Ventura MA, Span LFR, van den Heuvel ER, Groothuis GMM, Alffenaar J-WC. Influence of inflammation on voriconazole metabolism. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59(5):2942–3.
- [84] van Wanrooy MJP, Span LFR, Rodgers MGG, van den Heuvel ER, Uges DRA, van der Werf TS, et al. Inflammation is associated with voriconazole trough concentrations. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(12):7098–101.
- [85] Veringa A, Ter Avest M, Span LFR, van den Heuvel ER, Touw DJ, Zijlstra JG, et al. Voriconazole metabolism is influenced by severe inflammation: a prospective study. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(1):261–7.
- [86] Naito T, Yamada T, Mino Y, Kawakami J. Impact of inflammation and concomitant glucocorticoid administration on plasma concentration of triazole antifungals in immunocompromised patients. *Clin Chim Acta* 2015;441:127–32.
- [87] Niioka T, Fujishima N, Abumiya M, Yamashita T, Ubukawa K, Nara M, et al. Relationship between the CYP2C19

- phenotype using the voriconazole-to-voriconazole N-oxide plasma concentration ratio and demographic and clinical characteristics of Japanese patients with different CYP2C19 genotypes. *Ther Drug Monit* 2017;39(5):514–21.
- [88] Vreugdenhil B, van der Velden WJFM, Feuth T, Kox M, Pickkers P, van de Veerdonk FL, et al. Moderate correlation between systemic IL-6 responses and CRP with trough concentrations of voriconazole. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84(9):1980–8.
- [89] Mafuru M, Wu S, He S, Lu X, Huang J, Jiang H. The influence of proinflammatory cytokines on voriconazole trough concentration in patients with different forms of hematologic disorders. *J Clin Pharmacol* 2019;59(10):1340–50.
- [90] Märtson AG, Veringa A, Bakker M, van den Heuvel ER, Touw DJ, van der Werf TS, et al. Posaconazole trough concentrations are not influenced by inflammation: a prospective study. *Int J Antimicrob Agents* 2019;53(3):325–9.
- [91] de Leon J, Ruan CJ, Verdoux H, Wang C. Clozapine is strongly associated with the risk of pneumonia and inflammation. *Gen Psychiatr* 2020;33(2):e100183, <http://dx.doi.org/10.1136/gpsych-2019-100183>.
- [92] Haack MJ, Bak MLFJ, Beurskens R, Maes M, Stolk LML, Delespaul PAEG. Toxic rise of clozapine plasma concentrations in relation to inflammation. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13(5):381–5.
- [93] Jecel J, Michel TM, Gutknecht L, Schmidt D, Pfuhlmann B, Jabs BE. Toxic clozapine serum levels during acute urinary tract infection: a case report. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;60(12):909–10.
- [94] Ruan CJ, Zhang XL, Guo W, Li WB, Zhuang HY, Li YQ, et al. Two cases of high serum clozapine concentrations occurring during inflammation in Chinese patients. *Int J Psychiatry Med* 2018;53(4):292–305.
- [95] Pfuhlmann B, Hiemke C, Unterecker S, Burger R, Schmidtke A, Riederer P, et al. Toxic clozapine serum levels during inflammatory reactions. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29(4):392–4.
- [96] Hefner G, Shams MEE, Unterecker S, Falter T, Hiemke C. Inflammation and psychotropic drugs: the relationship between C-reactive protein and antipsychotic drug levels. *Psychopharmacology (Berl)* 2016;233(9):1695–705.
- [97] Toutain PL, Bousquet-Melou A. Free drug fraction vs free drug concentration: a matter of frequent confusion. *J Vet Pharmacol Ther* 2002;25(6):460–3.
- [98] Benet LZ, Hoener B. Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71(3):115–21.
- [99] Helland A, Habib S, Ulvestad L, Spigset O. Systemic inflammation complicates the interpretation of therapeutic drug monitoring of risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 2018;38(3):263–5.
- [100] Espnes KA, Heimdal KO, Spigset O. A puzzling case of increased serum clozapine levels in a patient with inflammation and infection. *Ther Drug Monit* 2012;34(5):489–92.
- [101] Yamamoto Y, Takahashi Y, Horino A, Usui N, Nishida T, Imai K, et al. Influence of inflammation on the pharmacokinetics of perampanel. *Ther Drug Monit* 2018;40(6):725–9.
- [102] Vet NJ, Brussee JM, de Hoog M, Mooij MG, Verlaat CWM, Jerchel IS, et al. Inflammation and organ failure severely affect midazolam clearance in critically ill children. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194(1):58–66.
- [103] Franken LG, de Winter BCM, Masman AD, van Dijk M, Baar FPM, Tibboel D, et al. Population pharmacodynamic modelling of midazolam induced sedation in terminally ill adult patients. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84(2):320–30.
- [104] Sikma MA, van Maarseveen EM, van de Graaf EA, Kirkels JH, Verhaar MC, Donker DW, et al. Pharmacokinetics and toxicity of tacrolimus early after heart and lung transplantation. *Am J Transplant* 2015;15(9):2301–13.
- [105] Nakamura A, Amada N, Haga I, Tokodai K, Kashiwada T. Effects of elevated tacrolimus trough levels in association with infectious enteritis on graft function in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2014;46(2):592–4.
- [106] Sato K, Amada N, Sato T, Miura S, Ohashi Y, Sekiguchi S, et al. Severe elevations of FK506 blood concentration due to diarrhea in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2004;18(5):585–90.
- [107] Lemahieu W, Maes B, Verbeke K, Rutgeerts P, Geboes K, Vanrenterghem Y. Cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein activity and assimilation of tacrolimus in transplant patients with persistent diarrhea. *Am J Transplant* 2005;5(6):1383–91.
- [108] Maezono S, Sugimoto K, Sakamoto K, Ohmori M, Hishikawa S, Mizuta K, et al. Elevated blood concentrations of calcineurin inhibitors during diarrheal episode in pediatric liver transplant recipients: involvement of the suppression of intestinal cytochrome P450 3A and P-glycoprotein. *Pediatr Transplant* 2005;9(3):315–23.
- [109] Bonneville E, Gautier-Veyret E, Ihl C, Hilleret MN, Baudrant M, Fonrose X, et al. Unexpected overdose blood concentration of tacrolimus: keep in mind the role of inflammation. *Br J Clin Pharmacol* 2020;86(9):1888–91.
- [110] Sikma MA, Hunault CC, Van Maarseveen EM, Huitema ADR, Van de Graaf EA, Kirkels JH, et al. High variability of whole-blood tacrolimus pharmacokinetics early after thoracic organ transplantation. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2020;45(1):123–34.
- [111] Rayar M, Tron C, Jézéquel C, Beaurepaire JM, Petitcollin A, Houssel-Debry P, et al. High inpatient variability of tacrolimus exposure in the early period after liver transplantation is associated with poorer outcomes. *Transplantation* 2018;102(3):e108–14.
- [112] Chen YL, Le Vraux V, Leneveu A, Dreyfus F, Stheneur A, Florentin I, et al. Acute-phase response, interleukin-6, and alteration of cyclosporine pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1994;55(6):649–60.
- [113] Mizuno T, O'Brien MM, Vinks AA. Significant effect of infection and food intake on sirolimus pharmacokinetics and exposure in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Pharm Sci* 2019;128:209–14.
- [114] Morgan ET, Dempsey JL, Mimche SM, Lamb TJ, Kulkarni S, Cui JY, et al. Physiological regulation of drug metabolism and transport: pregnancy, microbiome, inflammation, infection, and fasting. *Drug Metab Dispos* 2018;46(5):503–13.
- [115] de Pablos-Martinez C, Porte L, Fraissinet F, Berry A, Séraissol P, Lavit M, et al. Quinine unbound concentration has to be used for therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 2016;38(4):556–7.
- [116] Elens L, Langman LJ, Hesselink DA, Bergan S, Moes DJAR, Molinaro M, et al. Pharmacologic treatment of transplant recipients infected with SARS-CoV-2: considerations regarding therapeutic drug monitoring and drug-drug interactions. *Ther Drug Monit* 2020;42(3):360–8.
- [117] Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect* 2020;80(6):607–13.
- [118] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497–506.
- [119] Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga C, Ross R, Frydas I, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents* 2020;34(2):327–31.
- [120] Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382(19):1787–99.

- [121] Schoergenhofer C, Jilma B, Stimpfl T, Karolyi M, Zoufaly A. Pharmacokinetics of lopinavir and ritonavir in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Ann Intern Med* 2020, <http://dx.doi.org/10.7326/M20-1550>. M20-1550.
- [122] Gregoire M, Le Turnier P, Gaborit BJ, Veyrac G, Lecomte R, Boutoille D, et al. Lopinavir pharmacokinetics in COVID-19 patients. *J Antimicrob Chemother* 2020;75(9):2702–4.
- [123] Ofotokun I, Lennox JL, Eaton ME, Ritchie JC, Easley KA, Masalovich SE, et al. Immune activation mediated change in alpha-1-acid glycoprotein: impact on total and free lopinavir plasma exposure. *J Clin Pharmacol* 2011;51(11):1539–48.
- [124] Choy KT, Wong AYL, Kaewpreedee P, Sia SF, Chen D, Hui KPY, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Res* 2020;178:104786.
- [125] Meziyerh S, Zwart TC, van Etten RW, Janson JA, van Gelder T, Alwayn IPJ, et al. Severe COVID-19 in a renal transplant recipient: a focus on pharmacokinetics. *Am J Transplant* 2020;20(7):1896–901.
- [126] Testa S, Prandoni P, Paoletti O, Morandini R, Tala M, Dellanoce C, et al. Direct oral anticoagulant plasma levels' striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents: the Cremona experience. *J Thromb Haemost* 2020;18(6):1320–3.
- [127] Cranshaw T, Harikumar T. COVID-19 infection may cause clozapine intoxication: case report and discussion. *Schizophr Bull* 2020;46(4):751.
- [128] Kajani R, Apramian A, Vega A, Ubhayakar N, Xu P, Liu A. Neuroleptic malignant syndrome in a COVID-19 patient. *Brain Behav Immun* 2020;88:28–9.