

Etude pharmacocinétique et pharmacodynamique du valganciclovir chez les transplantés d'organe

Le valganciclovir (Valcyte[®]) est un promédicament oral du ganciclovir qui est un anti-infectieux de référence contre les infections à cytomegalovirus (CMV). Cet antiviral a permis de réduire les effets délétères de cette infection jusqu'ici responsable d'une importante morbidité et mortalité chez les transplantés d'organe. La prévention et le traitement de l'infection à CMV sont donc nécessaires mais requièrent l'administration d'un agent antiviral sur une longue période. Un médicament administré par voie orale représente donc un avantage évident. Le valganciclovir a été développé dans le but d'améliorer la faible absorption orale du ganciclovir, et donc son efficacité. Cet ester valylique du ganciclovir traverse plus facilement la barrière gastro-intestinale, puis est hydrolysé en ganciclovir dans la circulation sanguine, produisant une exposition comparable à celle d'une perfusion intraveineuse de ganciclovir. De ce fait, le valganciclovir est devenu largement utilisé pour la prophylaxie mais aussi le traitement de l'infection à CMV. Néanmoins une utilisation optimale de ce nouveau médicament nécessite de bonnes connaissances sur son profil pharmacocinétique afin d'établir un schéma de dose adapté pour éviter tant une surexposition qu'une sous-exposition résultant des différences d'élimination entre les patients.

Le but de cette thèse a été d'étudier le profil pharmacocinétique et pharmacodynamique du valganciclovir chez les transplantés d'organe ainsi que sa reproductibilité et sa prédictibilité. Il s'agissait d'apprécier de manière critique le schéma actuellement recommandé pour l'adaptation des doses de valganciclovir, mais aussi la contribution éventuelle d'un suivi des concentrations sanguines en routine. Un total de 437 taux sanguins de ganciclovir ont été mesurés, provenant de 65 patients transplantés d'organe (41 rénaux, 12 pulmonaires, 10 cardiaques et 2 hépatiques, 58 sous une prophylaxie orale de valganciclovir, 8 sous un traitement de valganciclovir et 2 sous un traitement intraveineux de ganciclovir). Une méthode de chromatographie liquide à haute performance a été développée et validée pour cette étude. Les résultats ont été ensuite analysés par modélisation non linéaire à effets mixtes (NONMEM).

Un modèle à deux compartiments avec absorption de premier ordre a permis de décrire les données. La clairance systémique était principalement influencée par le débit de filtration glomérulaire (GFR), avec une différence entre les types de greffe et les sexes ($CL/GFR = 1.7$ chez les greffés rénaux, 0.9 pour les greffés cardiaques et 1.2 pour le groupe des greffés

pulmonaires et hépatiques) avec une variabilité inter-individuelle de 26% (CV%) et une variabilité inter-occasion de 12%. Le poids corporel ainsi que le sexe avaient une influence sur le volume central de distribution ($V_1 = 0.34$ l/kg chez les hommes et 0.27 l/kg chez les femmes) avec une variabilité inter-individuelle de 20%. La variabilité intra-individuelle résiduelle était de 21%. Aucune interaction médicamenteuse n'a montré d'influence sur le profil du ganciclovir. La prophylaxie avec le valganciclovir s'est révélée efficace et bien tolérée.

En conclusion, cette analyse souligne l'importance d'une adaptation de la dose du valganciclovir à la fonction rénale et au poids du patient. Au vu de la bonne reproductibilité et prédictibilité du profil pharmacocinétique du ganciclovir chez les patients transplantés recevant du valganciclovir, un suivi des concentrations sanguines en routine ne semble pas cliniquement indiqué. Néanmoins, la mesure des taux plasmatiques de ganciclovir peut être utile dans certaines situations particulières, comme la vérification d'une exposition appropriée chez des patients susceptibles d'avoir une absorption insuffisante, ou ne répondant pas au traitement d'une infection à CMV ou encore sous épuration extra-rénale.