

Valganciclovir

dans le traitement de la rétinite à cytomégalovirus : intérêt par rapport au ganciclovir

Isabelle Fusier*, Marie Caroline Husson*, et la participation du comité de rédaction

* Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament
Hôpital Bicêtre - 78 rue du Général Leclerc - B.P. 11 - 94272 Le Kremlin Bicêtre cedex

Résumé.

Le valganciclovir *per os* est une nouvelle alternative pour le traitement des rétinites à cytomégalovirus ou CMV (virus à ADN appartenant à la famille des herpes virus). Il s'agit d'un prodmédicament du ganciclovir (L valyl ganciclovir) présentant un profil pharmacocinétique intéressant.

La transmission du CMV se fait soit par contact avec de la salive ou de l'urine infectées, soit par contact sexuel. Au début des années 1990, l'infection à CMV était l'une des infections opportunistes la plus fréquemment observée chez les patients infectés par le VIH. Depuis l'introduction de l'intensification des traitements, son incidence a diminué de plus de 80 % mais il demeure un problème important.

Sa manifestation la plus fréquente est la rétinite, caractérisée par une vision floue ou déformée, une réduction du champ visuel périphérique ou central, des hémorragies et des exsudats péri-vasculaires au fond de l'œil conduisant, en l'absence de traitement, à la cécité.

Beaucoup d'autres organes peuvent être touchés provoquant des encéphalites, des entérites, des œsophagites, des colites, des hépatites, des myélites, des polyradiculopathies, des pneumonies et des atteintes surrénales.

Depuis une vingtaine d'années, des médicaments antiviraux actifs contre le CMV ont été développés - ganciclovir, foscarnet et cidofovir - mais ils présentent de faibles biodisponibilités nécessitant une administration intra-veineuse (IV). Les injections quotidiennes imposent pour les patients le port permanent d'un cathéter. Dans ce contexte, le valganciclovir, un nouvel anti-CMV actif sous forme orale aussi bien en traitement d'attaque qu'en traitement d'entretien constitue un progrès.

Après administration orale, le valganciclovir est rapidement hydrolysé en ganciclovir. Son activité virustatique est celle du ganciclovir (inhibition de la synthèse de l'ADN polymérase virale).

Les effets indésirables sont ceux du ganciclovir (troubles gastro-intestinaux et hématologiques).

En France, le valganciclovir bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché dans l'indication suivante : traitement d'attaque et d'entretien de la rétinite à cytomégalovirus (CMV) chez les patients adultes atteints de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).

La posologie est de 900 mg (deux comprimés à 450 mg) deux fois par jour pendant 21 jours en traitement d'attaque, et de 900 mg (deux comprimés à 450 mg) une fois par jour en traitement d'entretien.

Le valganciclovir est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité au valganciclovir (Rovalcyte®) et au ganciclovir (Cymevan®), d'hypersensibilité croisée avec l'aciclovir (Zovirax®) et le valaciclovir (Zélitrex®), et en cas d'allaitement.

Mots clés : antiviral, cytomégalovirus, ganciclovir, prodmédicament, rétinite, valganciclovir.

1. Introduction

Le valganciclovir (L Valyl ester ganciclovir) *per os* constitue une nouvelle alternative thérapeutique dans le traitement des rétinites à cytomegalovirus. Il s'agit d'un promédicament du ganciclovir présentant un profil pharmacocinétique intéressant (9).

Depuis une vingtaine d'années, des médicaments antiviraux actifs contre le CMV ont été développés - ganciclovir, foscarnet et cidofovir - mais ils présentent de faibles biodisponibilités nécessitant une administration intra-veineuse (IV). Dans ce contexte un nouvel anti-CMV, le valganciclovir actif sous forme orale aussi bien en traitement d'attaque qu'en traitement d'entretien est un progrès.

2. Physiopathologie

2.1. Le cytomegalovirus

2.1.1. Virologie

Le cytomegalovirus (CMV) est un virus à ADN appartenant à la famille des herpès virus.

A ce jour 8 herpès virus ont été identifiés : Herpès Simplex Virus 1 et 2 (HSV1 et HSV2), Varicelle Zoster Virus (VZV), Cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr Virus (EBV), Herpès virus 6, 7 et 8 (HHV6, HHV7, HHV8) (15).

2.1.2. Épidémiologie

Le CMV est un agent ubiquitaire. Il est présent chez plus de 50 % des adultes normaux et sa séroprévalence augmente avec l'âge. Il est retrouvé chez 90 % des patients VIH séropositif.

2.1.3. Transmission

La transmission du CMV se fait soit par contact avec de la salive ou de l'urine infectées, soit par contact sexuel. Le CMV peut provoquer des infections congénitales et des infections acquises.

2.2. Infections à cytomegalovirus

2.2.1. Sujet immunocompétent

L'infection primaire est généralement asymptomatique chez le sujet immunocompétent.

Elle se manifeste rarement par un syndrome mononucléosique et ne nécessite pas de thérapeutique spécifique.

Après l'infection primaire, comme tous les herpès virus, le CMV reste à l'état latent.

Sa réactivation devient symptomatique en cas d'immunosuppression sévère.

2.2.2. Sujet immunodéprimé

2.2.1.1. Manifestations cliniques

Chez les patients immunodéprimés, les manifestations cliniques peuvent être sévères dès l'infection primaire, lors d'une ré-infection ou d'une réactivation.

L'infection à CMV est une complication majeure observée particulièrement en cas de SIDA à un stade avancé ou lors d'allogreffe d'organe ou de moelle osseuse.

Infection opportuniste la plus souvent observée chez les patients infectés par le VIH au début des années 1990, l'infection à CMV a vu son incidence diminuer de plus de 80 %. Depuis l'introduction de l'intensification des traitements d'antirétroviraux (*highly active antiretroviral therapy* = HAART) (34) L'infection à CMV peut se manifester quand le taux de CD4⁺ est inférieur à 50/mm³ et la charge virale élevée.

La manifestation la plus fréquente, en particulier chez le sidéen à un stade avancé, est la rétinite à CMV. Cependant, beaucoup d'autres organes peuvent être touchés provoquant des encéphalites, des entérites, des œsophagites, des colites, des hépatites, des myélites, des polyradiculopathies, des pneumonies et des atteintes surrénales.

2.2.1.2. Rétinite à CMV

La rétinite à CMV se caractérise par des hémorragies et des exsudats péri-vasculaires au niveau du fond d'œil.

Les patients souffrent d'une vision floue ou déformée, d'une réduction du champ visuel périphérique ou central. Leur vision peut être perturbée par des tâches flottantes ou des flashes lumineux. En l'absence de traitement, ces troubles visuels s'aggravent rapidement et présentent des nécroses aiguës de la rétine conduisant à la cécité (40).

3. Médicaments anti-CMV

Depuis une vingtaine d'années, des médicaments antiviraux actifs contre plusieurs herpès virus, y compris le CMV, ont été développés (cf Tableau 1). Parmi eux, le ganciclovir, le foscarnet et le cidofovir sont particulièrement actifs dans le traitement préventif et curatif des infections à CMV. Ces médicaments anti-CMV présentent de faibles biodisponibilités nécessitant une administration intra-veineuse (IV) dans beaucoup d'indications (1, 2, 4, 16, 23, 29, 33, 37).

3.1. Traitement d'attaque

Le traitement curatif des rétinites à CMV débute par un traitement d'attaque par voie IV pendant 2 à 3 semaines. En général, le choix porte sur le ganciclovir ou le foscarnet et en cas d'échec thérapeutique, le cidofovir constitue une alternative.

3.2. Traitements d'entretien et prophylactique

La posologie utilisée lors du traitement d'entretien à long terme est la moitié de celle du traitement d'attaque. Le ganciclovir administré *per os* étant beaucoup moins efficace que par voie IV (faible biodisponibilité, 6 %) son utilisation est restreinte aux traitements prophylactiques (13, 36) dans les greffes et aux traitements d'entretien (3, 8, 11, 35).

Ce traitement systémique peut être associé à un traitement local comprenant des implants et des injections intra-oculaires (26, 28).

Tableau 1 : Traitement des rétinites par les anti-CMV - Plan de prise

1) Traitement systémique

			Dose	Fréquence	Durée
Traitement d'attaque	1 ^{ère} ligne	Ganciclovir IV	5 mg/kg	2/jour	2 à 3 semaines
		Foscarnet IV	180 mg/kg/jour	2 ou 3/jour	2 à 3 semaines
	2 ^{ème} ligne	Cidofovir IV	5 mg/kg	1/semaine	—
Traitement d'entretien	1 ^{ère} ligne	Ganciclovir IV	5 mg/kg	1/jour	—
		Foscarnet IV	90-120 mg/kg/jour	2 ou 3/jour	—
	2 ^{ème} ligne	Cidofovir IV	5 mg/kg	1/2 semaines	—
		Ganciclovir PO	3 g/jour	3 à 6/jour	—

2) Traitement local : Ganciclovir implant et Ganciclovir intraoculaire

Un traitement associant un implant de ganciclovir et la forme orale du ganciclovir peut réduire le risque d'infection au cytomegalovirus (25).

Le valganciclovir a bénéficié d'une ATU de cohorte sous le nom de VALCYTE® jusqu'à fin février 2003.

3.3. Intensification des traitements d'antirétroviraux

Avant l'introduction de l'intensification des traitements d'antirétroviraux (HAART), le traitement d'entretien était maintenu à vie du fait du risque de réactivation du virus.

Certains auteurs recommandent chez les patients dont la rétinite a été traitée efficacement par le traitement anti-CMV et répondant de façon satisfaisante aux HAART d'interrompre le traitement d'entretien (18, 24, 39). La récupération de l'immunocompétence (taux de CD4⁺ supérieur à 100-150/mm³) protégerait le patient de la réactivation de l'infection.

3.4. Intérêt du valganciclovir

Les injections quotidiennes d'anti-CMV nécessitent pour les patients le port permanent d'un cathéter. Dans ce contexte un nouvel anti-CMV sous forme orale, pouvant être administré en traitement d'attaque, est une option intéressante. C'est tout l'intérêt potentiel du valganciclovir.

4. Valganciclovir

DCI :	chlorhydrate de valganciclovir
Spécialité	ROVALCYTE® 450 mg comprimé pelliculé
Classe	antiviral analogue nucléoside
Code ATC	J05AB14
Laboratoire	Roche
Renseignements administratifs	AMM : 360 136.1 (octobre 2002) Liste I Agréé aux collectivités Non remb SS (à la date du 25-10-02)

4.1. Renseignement généraux :**4.1.1. Présentation**

Forme pharmaceutique : comprimé pelliculé, flacon de 60 (PEHD).

Substance active :

Valganciclovir 450 mg sous forme de chlorhydrate de valganciclovir 496,3 mg.

Excipients :

Noyau du comprimé : povidone K30, crospovidone, cellulose microcristalline, acide stéarique.

Pelliculage : OPADRY rose YS-11451A {hypromellose, dioxyde titane (E171), macrogol 400, oxyde de fer rouge (E172), polysorbate 80}.

DDD : Voie : ORALE - Dose : 0,9 g.

Classe EphMRA : J05B.

Numéro de CAS : 175865-59-5.

4.1.2. Conservation

3 ans, à une température ne dépassant pas + 30 °C.

4.2. Renseignements physicochimiques

Cf figure 1

Dénomination chimique :

chlorhydrate de L-Valine, 2-[(2-amino-1,6-dihydro-6-oxo-9H-purin-9-yl)méthoxy]-3-hydroxypropyl ester.

Formule brute :

C₁₄H₂₂N₆O₅.HCl.

Masse moléculaire relative :

390.83.

pKa :

7,6.

Coefficient de partage (n-octanol/eau) :

0,0095 au pH = 7.

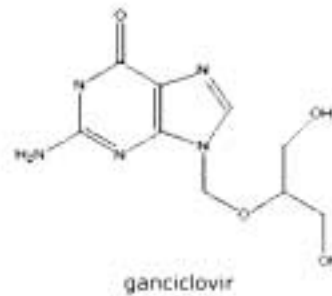
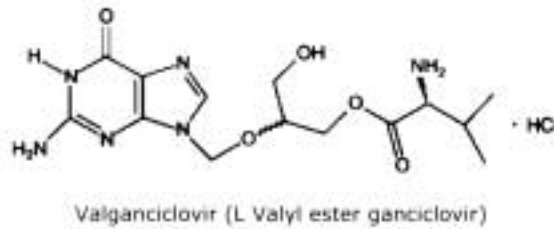


Figure 1 : formules du valganciclovir et du ganciclovir

4.3. Renseignements pharmacologiques

4.3.1. Propriétés antivirales

4.3.1.1. Mécanisme d'action (41)

Après administration orale, le valganciclovir est rapidement métabolisé par des estérases intestinales et hépatiques en ganciclovir.

L'activité virustatique est celle du ganciclovir. Le ganciclovir est un analogue de synthèse de la 2'-désoxyguanosine. Il interfère préférentiellement avec l'ADN polymérase virale et bloque la réplication, *in vivo* et *in vitro*, des virus du groupe herpès virus et du virus de l'hépatite B.

Dans les cellules infectées par le CMV, le ganciclovir est initialement phosphorylé en ganciclovir monophosphate par la protéine kinase virale pUL97 (codé par le gène UL97). Ultérieurement, la phosphorylation se poursuit sous l'effet de kinases cellulaires pour aboutir au ganciclovir triphosphate qui subit un métabolisme intracellulaire lent.

Comme la phosphorylation est largement dépendante de la kinase virale, la phosphorylation du ganciclovir se produit préférentiellement dans les cellules infectées par le virus.

L'activité virustatique du ganciclovir est due à l'inhibition de la synthèse de l'ADN viral par :

- inhibition compétitive de l'incorporation du désoxyguanosine-triphosphate dans l'ADN par l'ADN-polyomérase virale,
- incorporation de ganciclovir triphosphate dans l'ADN viral provoquant l'arrêt de l'élongation de l'ADN viral ou la limitant très fortement.

La réplication virale est ainsi inhibée.

4.3.1.2. Activité antivirale

La CI50 antivirale du ganciclovir vis-à-vis du CMV *in vitro* est comprise entre 0,08 μM (0,02 $\mu\text{g/ml}$) et 14 μM (3,5 $\mu\text{g/ml}$).

4.3.1.3. Spectre antiviral

Les virus humains sensibles au ganciclovir comprennent :

- le cytomegalovirus humain (CMV),
- les Herpes virus simplex 1 et 2 (HSV-1 et HSV-2),
- les Herpes virus humains 6, 7 et 8 (HHV-6, 7 et 8)
- le virus d'Epstein-Barr (EBV),
- le virus de la varicelle et du zona (VZV),
- le virus de l'hépatite B.

4.3.2. Pharmacocinétique

Le profil pharmacocinétique du valganciclovir a été déterminé lors des essais cliniques publiés chez des patients séropositifs pour le VIH et le CMV et chez des patients atteints de SIDA et de rétinite à CMV :

- 2 essais comparant le profil pharmacocinétique du valganciclovir au ganciclovir par voie orale et par voie intraveineuse (cf Tableaux 1 et 2, pages 30 et 31) (19, 31),
- 1 essai évaluant la dose optimale en fonction de l'AUC en ganciclovir (6) (cf tableaux 3 page 32) et dans un sous-groupe de l'essai pivot (27) (cf tableau 4 pages 34 et 35).

Les paramètres pharmacocinétiques sont déterminants pour évaluer l'efficacité du valganciclovir. En effet, un travail récent a montré une corrélation entre la valeur de l'AUC sérique en ganciclovir et l'efficacité du traitement par le ganciclovir (21).

Tableau 1 : Valganciclovir - Étude pharmacocinétique 1 : administration orale *versus* intraveineuse chez des patients HIV+ (19).

Single-dose pharmacokinetics of valganciclovir in HIV- and CMV-seropositive subjects (19).

Méthodologie**Objectif**

Comparer les paramètres pharmacocinétiques de la formulation orale du valganciclovir aux formulations orale et intraveineuse du ganciclovir chez des patients asymptomatiques VIH et CMV séropositifs.

Type d'étude

Étude randomisée, ouverte en *cross-over* (3 phases), unicentrique.
18 patients.

Schéma posologique

Période de *wash-out* entre les doses de 7 jours.

Dose unique administrée à jeun.

* Groupe 1 (n = 17)
Valganciclovir 360 mg *per os*.

* Groupe 2 (n = 18)
Ganciclovir 1000 mg *per os*.

* Groupe 3 (n = 17)
Ganciclovir 5 mg/kg sur 1 heure.

Inclusion/ Évaluation**Inclusion**

- Âge : 22-51 ans.
- Asymptomatique VIH séropositif.
- Asymptomatique CMV séropositif.

Exclusion

- Antécédents d'infection à CMV.
- Diarrhée incontrôlée.
- Troubles gastro-intestinaux sévères.
- Score de Karnofsky < 70.

Évaluation

Paramètres pharmacocinétiques en ganciclovir et valganciclovir (CLHP).

Analyse : modèle pharmacocinétique non compartimental.

Sortie d'étude : aucun perdu de vue.

Résultats**1. Paramètres pharmacocinétiques en ganciclovir (moyenne ± écart type)**

* **Biodisponibilité absolue (%)** :

- Groupe 1 : 60,9 ± 9,1,
- Groupe 2 : 5,6 ± 1,8,
- Groupe 3 : —

* **C_{max} (µg/ml)** :

- Groupe 1 : 2,98 ± 0,77,
- Groupe 2 : 0,47 ± 0,17,
- Groupe 3 : 9,36 ± 0,83.

* **T_{max} (h)** :

- Groupe 1 : 1,03 ± 0,34,
- Groupe 2 : 2,15 ± 0,99,
- Groupe 3 : 0,93 ± 0,12.

* **AUC (µg-h/ml)** ;

- Groupe 1 : 10,8 ± 1,9,
- Groupe 2 : 3,78 ± 1,21,
- Groupe 3 : 25,4 ± 3,80.

* **Demi-vie (h)** :

- Groupe 1 : 3,69 ± 0,62,
- Groupe 2 : 7,02 ± 1,98,
- Groupe 3 : 3,66 ± 0,60.

2. Paramètres pharmacocinétiques en valganciclovir (moyenne ± écart type) = Groupe 1 (n = 18)

* C_{max} (µg/ml) : 0,2 ± 0,07.

* T_{max} (h) : 0,53 ± 0,28

* AUC (µg-h/ml) : 0,17 ± 0,02

* Demi-vie (h) : 0,47 ± 0,18.

Conclusion**Conclusion des auteurs.**

Les résultats de cette étude ont montré que la biodisponibilité du valganciclovir est 10 fois supérieure à celle du ganciclovir par voie orale (60,9 % *versus* 5,6 %).

Il présente une meilleure vitesse de résorption (C_{max} et T_{max}).

Le valganciclovir à 360 mg présente de meilleures propriétés pharmacocinétiques que le ganciclovir par voie orale.

Néanmoins, l'aire sous la courbe (AUC) du valganciclovir 360 mg *per os* ne semble pas équivalente à celle du ganciclovir 5 mg/kg intraveineux (10,8 µg-h/ml vs 25,4 µg-h/ml).

Les résultats sont présentés avec des données manquantes bien que les auteurs rapportent que tous les patients ont suivi l'ensemble du protocole.

Tableau 2 : Valganciclovir - Étude pharmacocinétique 2 : étude de dose et influence de la nourriture (6).

Pharmacokinetics of valganciclovir in HIV-and CMV-seropositive volunteers (6).

Méthodologie	Inclusion/ Évaluation	
<p>Objectif Comparer les paramètres pharmacocinétiques de 4 doses différentes de valganciclovir à jeun <i>versus</i> après un repas chez des patients asymptomatiques VIH et CMV séropositifs.</p> <p>Type d'étude Étude randomisée, ouverte en <i>cross-over</i> (4 phases). 39 patients. Groupe 1 (n=19) : administration à jeun. Groupe 2 (n = 20) administration après un repas.</p> <p>Schéma posologique Période de <i>wash-out</i> entre les doses de 4 jours.</p> <p>Chaque dose est administrée par voie orale 1 fois par jour pendant 3 jours : valganciclovir : 460 mg, valganciclovir : 875 mg, valganciclovir : 1750 mg, valganciclovir : 2625 mg.</p>	<p>Inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Âge : > 18 ans. - Asymptomatique VIH séropositif. - Asymptomatique CMV séropositif. <p>Exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antécédents d'infection à CMV. - Antécédents d'infection opportuniste liés au VIH. - Diarrhée incontrôlée. - Troubles gastro-intestinaux sévères. - Score de Karnofsky < 70. - Hypersensibilité : aciclovir, ganciclovir. <p>Évaluation</p> <ul style="list-style-type: none"> - Paramètres pharmacocinétiques en ganciclovir et valganciclovir (CLHP). - Influence de la prise d'aliment sur les valeurs C_{max} et AUC. 	<p>- Analyse : modèle pharmacocinétique non compartimental.</p> <p>- Analyse de variance (analyse de l'effet de la prise d'aliment).</p> <p>- Test d'équivalence (Régression linéaire des AUC) (estimation dose équivalente au ganciclovir IV).</p> <p>- Sortie d'étude : 7.</p> <p style="text-align: center;">Résultats</p> <p>* T_{max} :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe 1 : 1 à 1,75 h, - Groupe 2 : 1,5 à 2 h. <p>* Proportionnalité de la dose à l'AUC :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe 1 (p > 0,997), - Groupe 2 (p < 0,001). <p>* Régression linéaire des AUC (groupe 2) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Valganciclovir <i>per os</i> 875 mg : équivalent à ganciclovir IV 5 mg/kg, - Valganciclovir <i>per os</i> 1750 mg : équivalent à ganciclovir IV 10 mg/kg. <p>* Influence de la nourriture La prise d'aliments augmente :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'AUC_{24h} (p < 0,001), - C_{max} (p = 0,079).

Conclusion**Conclusion des auteurs.**

Le valganciclovir est rapidement absorbé et transformé en ganciclovir. La concentration en ganciclovir augmente avec la dose de valganciclovir.

La prise d'aliment améliore les paramètres pharmacocinétiques. La proportionnalité à la dose de l'AUC du ganciclovir est vérifiée uniquement chez les sujets ayant pris le valganciclovir après un repas.

La régression linéaire de l'AUC suggère que l'exposition journalière serait comparable entre le valganciclovir *per os* à 900 mg/jour et le ganciclovir IV à 5 mg/jour.

4.3.2.1. Absorption

Après administration orale, le valganciclovir est absorbé par le tractus gastro-intestinal et largement et rapidement métabolisé en ganciclovir dans la paroi intestinale et le foie.

Le transport du valganciclovir est assuré par un transporteur peptidique intestinal (PEPT1) (37). Ce transporteur n'intervient pas dans l'absorption du ganciclovir. Ce mécanisme de transport actif améliore la biodisponibilité du valganciclovir par rapport au ganciclovir.

Biodisponibilité

La biodisponibilité absolue en ganciclovir issu du valganciclovir (administration orale unique de 900 mg) est d'environ 60 % et celle du ganciclovir (administration orale de 1000 mg) est d'environ 6 % (41, 42).

Après administration *per os* de 900 mg de valganci-

clovir, l'exposition résultante au ganciclovir est similaire à celle obtenue après administration intraveineuse de 5 mg/kg de ganciclovir (41).

Influence de l'alimentation

Après administration *per os* de 900 mg, la présence d'aliments augmente l'AUC moyenne du ganciclovir (environ 30 %) et la C_{max} moyenne du ganciclovir (environ 14 %) par comparaison à l'administration à jeun. De plus, la prise d'aliments diminue les variations interindividuelles de l'exposition au ganciclovir (41).

4.3.2.2. Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques et le volume de distribution du valganciclovir n'ont pas pu être déterminés en raison de son métabolisme très rapide en ganciclovir.

Tableau 3 : Valganciclovir - Étude pharmacocinétique 3 : administration orale *versus* intraveineuse chez des sujets transplantés hépatiques (31).

Valganciclovir results in improved oral absorption of ganciclovir in liver transplants recipients (31).

Méthodologie	Inclusion/ Évaluation	Résultats
<p>Objectif Comparer les paramètres pharmacocinétiques de la formulation orale du valganciclovir aux formulations orale et intraveineuse du ganciclovir chez des patients CMV séropositifs après transplantation hépatique.</p> <p>Type d'étude Etude randomisée, ouverte en <i>cross-over</i> (4 phases). Multicentrique (6 centres). 28 sujets.</p> <p>Schéma posologique Période de <i>wash-out</i> entre les doses de 3 à 7 jours. Chaque dose est administrée pendant 1 jour.</p> <p>* Groupe 1 (n = 28) : valganciclovir <i>per os</i> : 450 mg 1/jour. * Groupe 2 (n = 28) : valganciclovir <i>per os</i> : 900 mg 1/jour, * Groupe 3 (n = 28) : ganciclovir <i>per os</i> : 1000 mg 3/jour. * Groupe 4 (n = 27) : ganciclovir IV 5 mg/kg sur 1 heure 1/jour.</p>	<p>Inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Âge : > 18 ans. - Patients après transplantation hépatique. - CMV séropositif. <p>Exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antécédents d'infection à CMV. - Insuffisance rénale. - Diarrhée incontrôlée - Cytopénie <p>Évaluation Paramètres pharmacocinétiques en ganciclovir (CLHP)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Modèle pharmacocinétique non compartimental. - Analyse statistique <p>Test de non infériorité (valganciclovir 450 mg <i>versus</i> ganciclovir <i>per os</i>) et de non supériorité (valganciclovir 900mg <i>versus</i> ganciclovir IV).</p> <p>1. Paramètres pharmacocinétiques en ganciclovir (moyenne ± écart type)</p> <p>* C_{max} (µg/ml) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe 1 : 3,01 ± 0,27, - Groupe 2 : 6,18 ± 0,30, - Groupe 3 : 1,46 ± 0,23, - Groupe 4 : 12,2 ± 0,24. <p>* T_{max} (h) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe 1 : 3,0 ± 0,27, - Groupe 2 : 2,9 ± 0,36, - Groupe 3 : 14,3 ± 0,22, - Groupe 4 : 1,0 ± 0,12. <p>* AUC (µg-h/ml) ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe 1 : 21,1 ± 0,23 - Groupe 2 : 41,7 ± 0,24, - Groupe 3 : 20,7 ± 0,22, - Groupe 4 : 48,2 ± 0,36. <p>* Demi-vie (h) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe 1 : 5,22 ± 0,2, - Groupe 2 : 5,1 ± 0,22, - Groupe 3 : non calculé, - Groupe 4 : 5,17 ± 0,27. <p>2. Comparaison des biodisponibilités relatives</p> <p>* AUC ratio (%) (IC 90 %) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe 2/groupe 4 : 90 % (83, 97), - Groupe 1/groupe 3 : 102 % (95, 109). <p>* Seuil équivalence :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe 2/groupe 4 : non supériorité (< 125 %), - Groupe 1/groupe 3 : non infériorité (> 80%). <p>IC intervalle de confiance</p>
Conclusions		
<p>Conclusion des auteurs. Ces résultats montrent que l'exposition journalière après une dose de 900 mg de valganciclovir par voie orale est similaire à un injection de ganciclovir 5 mg/kg.</p> <p>En référence aux études antérieures la demi-vie semble plus prolongée chez les patients transplantés hépatiques que chez les patients HIV séropositifs.</p>		

La liaison aux protéines du ganciclovir est 1 à 2 % ; son volume de distribution après administration intraveineuse est de l'ordre de 0,7 l/kg (41).

4.3.2.3. Métabolisme

Le valganciclovir est rapidement et largement hydrolysé par des estérases intracellulaires intestinales et des estérases hépatiques en ganciclovir. Aucun autre métabolite n'a été détecté.

4.3.2.4. Élimination

La principale voie d'élimination du ganciclovir est rénale (filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active). La demi-vie du ganciclovir issu du valganciclovir est de $4,1 \pm 0,9$ heures chez des patients séropositifs pour le VIH et le CMV (41).

4.3.2.5. Terrains particuliers

* Insuffisance rénale

L'altération de la fonction rénale conduit à une diminution de la clairance du ganciclovir issu du valganciclovir et à une augmentation correspondante de la demi-vie terminale, nécessitant une adaptation de posologie (cf 4.7.2.2.).

* Hémodialyse

Environ la moitié de la quantité de ganciclovir présent au début de la séance de dialyse est éliminée durant la dialyse.

* Insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique ne devrait pas affecter la pharmacocinétique du ganciclovir puisqu'il est excrété par voie rénale.

4.4. Étude cliniques (27)

Tableau 4, pages 34 et 35

Un seul essai clinique de phase III a été publié. Cette étude pivot évaluait l'efficacité du valganciclovir *per os* versus ganciclovir IV dans le traitement d'attaque chez des patients sidéens avec une rétinite à CMV nouvellement diagnostiquée (27).

4.5. Résistance au ganciclovir

Rapidement après l'introduction du ganciclovir en 1988, des cytomégalovirus résistants au ganciclovir ont été isolés chez des sujets immunodéprimés (12). Dans une étude prospective incluant 76 patients sidéens souffrant d'une rétinite à CMV, des CMV résistants au ganciclovir ont été retrouvés dans le sang et les urines de 11,4 % des patients après six mois de traitement de ganciclovir IV (20).

4.5.1. Mécanisme

Des virus résistants peuvent apparaître après un traitement prolongé avec le valganciclovir, par sélection de mutation au niveau du gène de la kinase virale (UL97) responsable de la monophosphorylation du ganciclovir et/ou du gène de la polymérase virale (UL54).

Les virus contenant des mutations du gène UL97 sont résistants au ganciclovir seul tandis que les virus contenant la mutation du gène UL54 peuvent présen-

ter des résistances croisées avec d'autres antiviraux ayant un mécanisme d'action similaire (7).

4.5.2. Mutations du gène UL97

La mutation la plus fréquemment retrouvée chez les virus résistants au ganciclovir est localisée sur le gène UL97.

Une analyse génotypique des CMV dans des isolats de polynucléaires obtenus chez les 148 patients inclus dans l'étude pivot (5) a révélé des taux de présence de mutation du gène UL97 suivants : 2,2 % à 3 mois, 6,5 % à 6 mois, 12,8 % à 12 mois et 15,3 % à 18 mois.

4.5.3. Mutations des gènes UL97 et UL54

Chez 14 des 20 patients porteurs de virus dont le gène UL97 présente une mutation significative, il a été retrouvé une mutation du gène UL54.

Le taux d'émergence de virus résistant au ganciclovir après administration de valganciclovir par voie orale n'est pas plus élevé que celui rapporté lors de l'utilisation du ganciclovir par voie intraveineuse.

4.6. Effets indésirables

4.6.1. Étude clinique

La tolérance à long terme a été étudiée dans un essai ouvert chez 212 patients atteints de SIDA et d'une rétinite à CMV (22), traités par le valganciclovir *per os* à la posologie de 900 mg deux fois par jour en traitement d'attaque et une fois par jour en traitement d'entretien.

Après une durée médiane de traitement de 372 jours, le profil de tolérance a été jugé similaire à ceux reportés dans des études antérieures avec le ganciclovir IV ou *per os* à l'exception des candidoses buccales plus fréquemment observées (17 %).

Les effets indésirables très fréquents (tous grades confondus, > 10 % selon la convention Meddra) ont été dominés par les troubles gastro-intestinaux et hématologiques :

- diarrhées (35 %) de sévérité légère à modérée, plus fréquente pendant les deux premiers mois de traitement,
- nausées (23 %),
- fièvre (18 %),
- neutropénie (18 %),
- candidose buccale (17 %),
- anémie (12 %),
- infection d'un cathéter (6 %, port d'un cathéter non lié au traitement).

4.6.2. Expérience acquise le valganciclovir

Tableau 5, page 36

Les effets indésirables imputables à l'utilisation du ganciclovir peuvent être attendus.

Tableau 4 : Valganciclovir - Étude clinique pivot (27).

A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis (27).

Méthodologie	Inclusion/ Évaluation	Résultats
<p>Objectif Comparer la tolérance et l'efficacité du valganciclovir <i>per os</i> et du ganciclovir IV dans le traitement d'attaque de la rétinite à CMV chez des patients atteints de SIDA.</p> <p>Type d'étude Étude randomisée, ouverte, groupe parallèle. Multicentrique (42 centres). 160 sujets.</p> <p>Schéma posologique 1. Phase 1 (à 2 bras) : * <u>Traitement d'attaque</u> 3 semaines (semaines 1, 2 et 3) - Groupe 1 : ganciclovir IV : 5 mg/kg x 2/j - Groupe 2 : valganciclovir <i>per os</i> : 900 mg x 2/j * <u>Traitement d'entretien</u> 1 semaine (semaine 4). - Groupe 1 : ganciclovir IV : 5 mg/kg x 1/j - Groupe 2 : valganciclovir <i>per os</i> : 900 mg x 1/j 2. Phase 2 (à 1 bras) : <u>traitement d'entretien</u> Tous les patients ont reçu du valganciclovir <i>per os</i> (semaines 5, 6, 7...) : 900 mg x 1/j.</p> <p>Durée de l'étude Janvier 1997 à mars 1999</p>	<p>Inclusion - Âge : > 18 ans. - Nouveau diagnostic de rétinite à CMV. - Patient atteint de SIDA.</p> <p>Exclusion - Antécédents d'infection à CMV. - Antécédent de traitement par antiCMV. - Diarrhée incontrôlée. - Clairance créatinine < 70 ml/h. - Score de Karnofsky < 70.</p> <p>Évaluation * <u>Critère de jugement principal</u> : Progression de la rétinite au cours des 4 premières semaines de traitement (mesure de l'évolution de la nécrose sur photographie rétinienne). * <u>Critères de jugement secondaires</u> : - Mesure de la satisfaction de la réponse. - Culture et PCR (<i>Polymerase Chain Réaction</i>) du CMV. - Temps de progression * <u>Tolérance</u> Profil pharmacocinétique (sélection de centres).</p>	<p>Sortie d'étude - Analyse de l'efficacité : 7 dans chaque groupe (données manquantes, non compliance, inefficacité). - Analyse tolérance : 1 dans chaque groupe (données manquantes, non compliance).</p> <p>* Progression de la rétinite (semaine 4) - Groupe 1 (n = 70) : 10 %* - Groupe 2 (n = 71) : 9,9 %* * Différence des proportions, 0,1%; 95% IC, - 9,7 à 10</p> <p>* Mesure de la satisfaction - Groupe 1 (n = 61) : 77 %* - Groupe 2 (n = 64) : 71,9%* * Différence des proportions, 5,2%; 95% IC, - 20,4 à 10,1</p> <p>* Culture et PCR du CMV : Presque tous les patients avaient des cultures et PCR au CMV négatif à la 4^{ème} semaine de traitement.</p> <p>* Médiane de survie (IC 95 %) : - Groupe 1 : 125 jours (74 -), - Groupe 2 : 160 jours (99 -).</p> <p>* Risque Relatif ajusté = 0,9 (IC95% 0,58 - 1,38).</p>

Analyses statistiques

* Données à la semaine 4 :

- Etude de non infériorité : estimation de la différence entre les deux groupes (ganciclovir IV moins valganciclovir *per os*) dans la proportion de patients avec une progression de leurs rétinites à CMV à la semaine 4.
- Analyse avec exclusion.
- Analyse en intention de traiter.

* Données à long terme :

- *Méthode Kaplan-Meier*
Représentation graphique des probabilités de survie au cours du temps utilisée en analyses de données de survie. Ces dernières étudient le délai d'apparition d'un événement ("décès") au cours du temps en tenant compte de données censurées ("perdu de vue et exclus-vivant").
- *Modèle de Cox*
Régression multivariée semi-paramétrique des données de survie permettant dans le cas présent d'estimer un risque relatif ajusté.

Tableau 4 : Valganciclovir - Étude clinique pivot (27) (suite).

A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis (27).

* **Profil pharmacocinétique**

	Semaine 1 (attaque)		Semaine 4 (entretien)	
	ganciclovir	valganciclovir	ganciclovir	valganciclovir
Patients	18	25	18	20
Biodisponibilité absolue (%)	-	64 %	-	59 %
Cmax (µg/ml)	10,4 ± 4,9	6,71 ± 2,12	9,86 ± 3,14	5,87 ± 1,81
Tmax (h)	1,0	2,0	1,0	2,0
AUC (µg.h/ml)	28,6±9.0	32,8 ±10.1	30,7 ±7.7	34,9 ±13.3
T1/2 (h)	3,99 ± 0,85	3,90 ± 1,11	4,32 ± 0,69	4,12 ± 0,86

* **Tolérance** (ganciclovir *versus* valganciclovir) :

- Diarrhée (10 % *versus* 19 %, p = 0,11),
- Infection cathéter (9 % *versus* 4 %, lié au port d'un cathéter et non lié au traitement),
- Neutropénie au cours de la phase 1 (13 % *versus* 14 %, non significatif) et phase 2 (24 %).

Conclusions

Conclusion des auteurs.

La proportion des patients avec une progression de la rétinite pendant les quatre premières semaines n'est pas inférieure avec le valganciclovir par rapport au traitement de référence. La réponse est satisfaisante dans les deux groupes.

Les AUC sont similaires dans les 2 groupes. La biodisponibilité du valganciclovir est confirmée.

Ces résultats suggèrent que le valganciclovir 900 mg *versus* 2 fois par jour a un profil d'efficacité et de tolérance similaire à celui du ganciclovir 5 mg/kg IV 2 fois par jour dans le traitement d'attaque des rétinites à CMV chez les patients atteints du SIDA.

Conclusion du CNHIM.

Cette étude ne compare pas l'efficacité du valganciclovir *versus* ganciclovir dans le traitement d'entretien des rétinites à CMV.

Les données préliminaires de pharmacocinétique et celles retrouvées dans cette étude sont en faveur du valganciclovir.

Dans les deux groupes le taux de progression de rétinite observé est inférieur à ceux retrouvés dans des études antérieures avec le ganciclovir sans intensification des traitements d'antirétroviraux (HAART). La reconstitution du système immunitaire par les HAART serait responsable de la baisse de ce taux de progression.

Les réactions indésirables les plus fréquemment rencontrés (> 5 %) ont été les suivants :

- **traitement d'attaque** : neutropénie (9 %), diarrhée (8 %), anémie (6 %) et dermatite (5 %),
- **traitement d'entretien** : neutropénie (18 %), anémie (13 %), diarrhée (11 %) et nausée (8 %).

Les effets indésirables **sévères ou menaçant le pronostic vital** ont été les suivants : neutropénie (12,5 %), anémie (7,5 %), thrombopénie (2 %), pancytopénie (1,5 %), leucopénie (1,5 %) et anomalie de la fonction hépatique (1 %).

Remarque : les formes orales de Valganciclovir et du ganciclovir s'accompagnent d'un risque de diarrhée plus élevé, par rapport au ganciclovir utilisée par voie IV.

4.6.3. Expérience acquise le ganciclovir

Tableau 6, page 37.

Tableau 5 : Effets indésirables du valganciclovir

Le tableau ci-dessous décrit des réactions indésirables rapportées durant les essais cliniques du valganciclovir (phases d'attaque et d'entretien, n = 370), indépendamment de leur sévérité.

Infections et infestations : Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Candidose buccale
Trouble de la circulation sanguine et lymphatique : Très fréquent ($\geq 1/10$) - Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Neutropénie anémie, thrombopénie, pancytopenie
Troubles du métabolisme et de la nutrition : Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Diminution de l'appétit, perte de poids
Troubles psychiatriques : Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Dépression, anxiété
Troubles du système nerveux : Fréquent : ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Céphalées, insomnie, perturbations du goût, hypoesthésie, paresthésie, neuropathie périphérique
Troubles oculaires : Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Œdème musculaire, décollement de la rétine, corps flottants
Troubles respiratoires, Thoraciques et médiastinaux : Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Toux
Troubles gastro-intestinaux : Très fréquent ($\geq 1/10$) - Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Diarrhée, nausées, vomissements, candidose buccale, douleurs abdominales
Trouble Hépatobiliaires : Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Troubles de la fonction hépatique
Troubles cutanés et sous cutanés : Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Dermite sueurs nocturnes prurit
Troubles musculosquelettique, du tissu conjonctif et des os : Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Douleurs dorsales
Troubles généraux et accidents liés au site d'administration : Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Fatigue, fièvres, étourdissements

4.7. Renseignements thérapeutiques**4.7.1. Indication**

En France, le valganciclovir est indiqué dans "le traitement d'attaque et d'entretien de la rétinite à cytomégalovirus (CMV) chez les patients adultes atteints de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA)".

Jusqu'à fin février 2003, il bénéficiait d'une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte dans "le traitement d'attaque et d'entretien de la rétinite à cytomégalovirus (CMV) chez les patients adultes atteints de SIDA (syndrome d'immunodéficience acquise) quand le recours à la voie intraveineuse n'est pas possible".

Le valganciclovir a été autorisé et commercialisé dans le traitement d'attaque et le traitement d'entretien des rétinites à cytomégalovirus (CMV) chez les patients atteints d'un SIDA avancé, aux Etats Unis, au Canada, en Suisse, en Grande Bretagne et en Allemagne (novembre 2002).

En Europe, une procédure de reconnaissance mutuelle est en cours.

CIM 10 : Maladie par VIH à l'origine d'infections à cytomégalovirus : B202.

4.7.2. Posologie**4.7.2.1. Traitement d'attaque**

Chez les patients présentant une rétinite à CMV évolutive, la posologie recommandée est de 900 mg (deux comprimés à 450 mg) deux fois par jour pendant 21 jours.

Remarque : un traitement prolongé peut augmenter le risque de toxicité médullaire.

4.7.2.2. Traitement d'entretien

En poursuite d'un traitement d'attaque ou chez les patients présentant une rétinite à CMV non évolutive, la posologie recommandée est de 900 mg (deux comprimés à 450 mg) une fois par jour.

Le traitement d'attaque peut être répété chez les patients dont la rétinite s'aggrave ; toutefois, la possibilité d'une résistance virale au traitement doit être envisagée.

4.7.2.3. Mode d'administration

Les comprimés doivent être pris, dans la mesure du possible, avec des aliments.

Ils ne doivent être ni cassés ni broyés.

Tableau 6 : Effets indésirables du ganciclovir

Les catégories de fréquence des réactions indésirables suivantes, rapportées chez des patients atteints de SIDA, reposent sur la fréquence maximale enregistrée dans les données des études cliniques sous traitement d'entretien par le ganciclovir administrée par voie intraveineuse (n = 412) ou orale (n = 536).

Infection et infestations : Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Etat septique, cellulite. Infection urinaire
Troubles de la circulation Sanguine et lymphatique : Peu Fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Myélosuppression
Troubles du système immunitaire : Peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition : Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Anorexie
Troubles psychiatriques : Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) – Peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Confusion, troubles de l'humeur agitation, psychose
Troubles du système nerveux : Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) - Peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Convulsion, tremblements
Troubles oculaires : Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) – Peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Douleurs oculaires, troubles de la vision, conjonctivite
Troubles de l'oreille et du conduit auditif : Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) – Peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Douleurs auriculaires, surdité
Troubles cardiaques : Peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Arythmies
Troubles vasculaires : Peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Hypotension
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Très fréquent ($\geq 1/10$)	Dyspnée
Troubles gastro-intestinaux : Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) – Peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Constipation, flatulence, dysphagie, ballonnement, ulcérations buccales, pancréatite
Troubles hépato-biliaires : Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) – Peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Elévation des phosphatases alcalines, élévation de l'aspartate aminotransférase (ASAT, TGO) - Elévation de l'alanine aminotransférase (ALAT, TGP)
Troubles cutanés et des tissus sous cutanés : Peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Alopécie urticaire, sécheresse cutanée
Troubles musculosquelettiques , du conjonctif et des os : Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Myalgies, arthralgies, crampes musculaires
Troubles rénaux et urinaires : Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) – Peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Elévation de créatininémie, diminution de la clairance de la créatinine, dysfonctionnement rénal, hématurie, insuffisance rénale
Troubles de la reproduction : Peu Fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Stérilité masculine
Troubles généraux et accidents liés au site d'administration : Fréquent ($\geq 1/100$, < 10)	Frissons, douleurs, douleurs, thoraciques, malaise, asthénie.

4.7.2.4. Relais du ganciclovir par le valganciclovir

Les comprimés de valganciclovir ne peuvent être substitués aux gélules de ganciclovir sur la base d'un comprimé pour une gélule.

4.7.2.5. Insuffisance rénale (10)

La posologie de valganciclovir doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine (Cl).

Cl (ml/min)	Trait .d'attaque	Trait .d'entretien
≥ 60	900 mg 2/jour	900 mg 1/jour
40 – 59	450 mg 2/jour	450 mg 1/jour
25 – 39	450 mg 1/jour	450 mg 1/ 2 jours
10 - 24	450 mg 1/ 2 jours	450 mg 2/ semaine

4.7.3. Contre-indication

Le valganciclovir est contre-indiqué en cas de :

- hypersensibilité au valganciclovir et ganciclovir, ou à l'un des excipients,
- hypersensibilité croisée avec l'aciclovir et le valaciclovir, du fait de l'analogie de structure,
- allaitement.

4.7.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

- Femme en âge de procréer sans contraception efficace, homme n'utilisant pas de préservatifs (pendant le traitement et 90 jours après l'arrêt, sauf s'il est certain que la partenaire n'est pas à risque de procréer), car le ganciclovir s'est montré mutagène, tératogène, aspermatogénique, carcinogène et toxique pour la fertilité chez l'Homme.

- Utilisation non recommandée chez l'enfant et l'adolescent, les caractéristiques pharmacocinétiques n'ayant pas été établies.

- Leucopénie, neutropénie, thrombopénie, anémie, pancytopenie, myélosuppression, anémie de caractère sévère ayant été observées, aucun traitement ne devra être entrepris si le nombre absolu de polynucléaire est inférieur à 500 cellules/ μ l ou le nombre de plaquette inférieur à 25 000/ μ l, ou la valeur de l'hémoglobine inférieure à 8 g/dl.

- Cytopénie préexistante ou antécédent de cytopénie médicamenteuse ou radiothérapie : utilisation prudente avec contrôle de la NFS et du nombre de plaquette durant le traitement.

- Patients ayant développé une leucopénie, une neutropénie, une anémie et/ou une thrombopénie de caractère sévère : envisager un traitement par facteurs de croissance hématopoïétiques et/ou d'interrompre le traitement

- Non substitution aux gélules de ganciclovir sur la base d'un comprimé à une gélule et respect des posologies lors du passage : risque d'un important surdosage.

- En cas d'insuffisance rénale, adaptée la posologie à la clairance de la créatinine.

- Chez les patients hémodialysés, il est recommandé d'utiliser le ganciclovir IV.

- Surveillance ophtalmologique.

4.7.5. Grossesse-allaitement

Le valganciclovir comme le ganciclovir est déconseillé pendant la grossesse sauf si les bénéfices attendus pour la mère justifient les risques tératogènes potentiels liés au ganciclovir pour l'enfant.

L'allaitement doit être arrêté en raison de l'éventualité d'un passage du ganciclovir dans le lait provoquant des réactions indésirables chez le nouveau-né.

4.7.6. Interactions médicamenteuses

Les interactions attendues sont celles du ganciclovir.

* **Interactions GTIAM** (Groupe de Travail InterActions Médicamenteuses de l'Agence du médicament) :

- Didanosine (ganciclovir voie orale) :

Association déconseillée :

D'une part risque d'augmentation des effets indésirables de la didanosine par augmentation importante de son taux circulant ; d'autre part, risque de diminution de l'efficacité du ganciclovir par diminution de son taux circulant.

- Zalcitabine (ganciclovir voie générale)

Précaution d'emploi

Risque accru de survenue de neuropathies périphériques par addition d'effets indésirables.

Surveillance clinique régulière.

- Zidovudine (ganciclovir voie générale)

Précaution d'emploi

Augmentation de la toxicité hématologiques par addition d'effets de toxicité médullaire.

Arrêter de façon transitoire la zidovudine ; contrôler la NFS et réintroduire, si possible la zidovudine à doses faibles.

Surveillance clinique régulière.

* Autres interactions

- Probenécide

- Mycophénolate mofétil

- Triméthoprime

- autres antiviraux, imipénem-cilastatine.

4.7.7. Surdosage

Un patient adulte a développé une myélosuppression fatale (aplasie médullaire) après plusieurs jours de traitement à une dose au moins 10 fois supérieure à celles recommandées compte tenu du degré d'insuffisance rénale.

Une toxicité rénale est à attendre.

Hémodialyse et hydratation pourraient être bénéfiques.

5. Conclusion

L'efficacité et la tolérance du valganciclovir oral apparaissent comparables à celles du ganciclovir IV.

L'avantage du premier est d'éviter les inconvénients liés aux injections journalières de ganciclovir intraveineux (notamment, risque d'infection du cathéter) (8).

De plus, un traitement IV à long terme réduit la qualité de vie et augmente les coûts de traitement (14, 17, 30).

En conséquence, le valganciclovir semble être une alternative intéressante au ganciclovir IV dans les rétinites à CMV. Ces dernières requièrent un traitement rigoureux. La mise à disposition d'une formulation orale d'un promédicament du ganciclovir, dont la biodisponibilité est satisfaisante, et indiqué dans le traitement d'attaque, ne peut qu'améliorer la compliance du traitement.

Malgré l'introduction de l'intensification des traitements d'antirétroviraux (*highly active antiretroviral therapy* = HAART), les rétinites à CMV continuent à être diagnostiquées chez les patients sidéens du fait des échecs de ces traitements.

Elle demeure une complication majeure lors d'allo-greffe d'organe ou de moelle osseuse. Des essais sont en cours pour évaluer le valganciclovir une fois par jour *versus* ganciclovir *per os* trois fois par jour dans la prévention des infections à CMV notamment dans les greffes osseuses (32).

L'efficacité du valganciclovir dans d'autres infections à CMV est en cours d'évaluation.

Références bibliographiques

- 1 - Anonyme. Studies of the ocular complications of AIDS research group, AIDS clinical trials group. Foscarnet-Ganciclovir cytomegalovirus retinitis trials. 4. Visual outcomes. *Ophthalmology* 1994 ; **101** : 1250-61.
- 2 - Anonyme. Studies of ocular complications of AIDS research group, AIDS clinical trials group. Parenteral cidofovir for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS: the HPMPc peripheral cytomegalovirus retinitis trial. *Ann Intern Med* 1997 ; **126** : 264-74.
- 3 - Anonyme. [No authors listed] Intravenous versus oral ganciclovir: European/Australian comparative study of efficacy and safety in the prevention of cytomegalovirus retinitis recurrence in patients with AIDS. The Oral Ganciclovir European and Australian Cooperative Study Group. *AIDS* 1995 ; **9** (5) : 471-7.
- 4 - Beadle JR, Hartline C, Aldern KA, Rodriguez N, Harden E, Kern ER, Hostetler KY. Alkoxyalkyl Esters of Cidofovir and Cyclic Cidofovir Exhibit Multiple-Log Enhancement of Antiviral Activity against Cytomegalovirus and herpes virus Replication In Vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2002 ; **46** (8) : 2381-6.
- 5 - Boivin G, Gilbert C, Gaudreau A, Greenfield I, Suldo R, Roberts NA. Rate of emergence of cytomegalovirus (CMV) mutations in leukocytes of patients with acquired immunodeficiency therapy for CMV retinitis. *J Infect Dis* 2001 ; **184** : 1598-602.
- 6 - Brown F, Banken L, Saywell K et al. Pharmacokinetics of valganciclovir in VIH-and CMV-seropositive volunteers. *Clin Pharmacokinetic* 1999 ; **37** : 167-76.
- 7 - Cihlar T, Fuller MD, Cherrington JM. Characterization of drug resistance-associated mutations in the human cytomegalovirus DNA polymerase gene by using recombinant mutant viruses generated from overlapping DNA fragments. *J Virol* 1998 ; **72** (7) : 5927-36.
- 8 - Cocohoba J, McNicholl I. Valganciclovir: an advance in cytomegalovirus therapeutics. *Ann Pharmacother* 2002 ; **36** : 1075-7.
- 9 - Curran M, Noble S. Valganciclovir. *Drugs* 2001 ; **61** (8) : 1145-50.
- 10 - Czok D, Scholle C, Rashe F. Pharmacokinetics of valganciclovir and ganciclovir in renal impairment. *Clin Pharmacol Ther* 2002 ; **72** (2) : 142-50.
- 11 - Drew WL, Ives D, Lalezari JP, Crumpacker C, Follansbee SE, Spector SA et al. Oral ganciclovir as maintenance treatment for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. Syntex Cooperative Oral Ganciclovir Study Group. *N Engl J Med* 1995 ; **333** (10) : 615-20.
- 12 - Drew WL, Miner RC, Busch DF, et al. Prevalence of resistance in patients receiving ganciclovir for serious cytomegalovirus infection. *J Infect Dis* 1991 ; **163** : 716-9.
- 13 - Gane E, Saliba F, Valdecasas GJ, O'Grady J, Pescovitz MD, Lyman S, Robinson CA. Randomised trial of efficacy and safety of oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in liver-transplant recipients. *Lancet* 1997 ; **350** (9093) : 1729-33.
- 14 - Graf von den Schulenburg JM, Wahling S, Stoll M. German health economic cost evaluation on oral ganciclovir in treating cytomegalovirus retinitis. *Pharmacoeconomics* 1996 ; **10** (5) : 522-34.
- 15 - Haslett C, Chilvers ER, Hunter JAA, Boon NA. *Davidson Medecine Interne: principes et pratique* 2000 Paris : 1186.
- 16 - Goodman & Gilman. *Les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments*. 9ème éd, McGraw-Hill, New York 1996 : 1194-5.
- 17 - Hardens M. Ganciclovir evaluation in AIDS patients with cytomegalovirus retinitis: a European study of treatment patterns and resource utilization. *AIDS* 1996 ; **10** Suppl 4 : S25-30.
- 18 - Jabs DA, Bolton SG, Dunn JP, Palestine AG. Discontinuing anticytomegalovirus therapy in patients with immune reconstitution after combination antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol*. 1998;126(6):817-22.
- 19 - Jung D, Dorr A, Single-dose pharmacokinetics of valganciclovir in VIH- and CMV-seropositive subjects. *J Clin Pharmacol* 1999 ; **39** : 800-4.
- 20 - Jabs DA, Enger C, Dunn JP, Forman M. Cytomegalovirus retinitis and viral resistance: ganciclovir resistance. *J Infect Disease* 1998 ; **177** : 770-3.
- 21 - Lalezari JP, Friedberg DN, Bissett J, Giordano MF, Hardy WD, Drew WL et al. High dose oral ganciclovir treatment for cytomegalovirus retinitis. *J Clin Virol*. 2002 ; **24** (1-2) : 67-77.
- 22 - Lalezari J, Lindley J, Walmsley S, Kuppermann B, Fisher M, et al. A safety of oral Valganciclovir maintenance treatment of cytomegalovirus retinitis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002 ; **30** : 392-400.
- 23 - Lalezari JP, Sragg RJ, Kuppermann BD, et al. Intravenous cidofovir for peripheral cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997 ; **126** : 257-63.
- 24 - Macdonald JC, Torriani FJ, Morse LS, Karavellas MP, Reed JB, Freeman WR. Lack of reactivation of cytomegalovirus (CMV) retinitis after stopping CMV maintenance therapy in AIDS patients with sustained elevations in CD4 T cells in response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 1998 ; **177** (5) : 1182-7.
- 25 - Martin DF, Kuppermann BD, Wolitz RA, et al. Oral ganciclovir for patients with cytomegalovirus retinitis treated with a ganciclovir implant. *N Eng J Med* 1999 ; **340** : 1063-70.
- 26 - Martin DF, Parks DJ, Mellow SD, et al. Treatment of cytomegalovirus retinitis with an intraocular sustained-release ganciclovir implant: a randomized controlled clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1994 ; **112** : 1531-9.
- 27 - Martin D, Sierra-Madero J, Walmsley S, Wolitz RA, Macey K, Georgiou P, et al. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med* 2002 ; **346** : 1119-26.
- 28 - Musch DC, Martin DF, Gordon JF, David MD, Kuppermann BD, Ganciclovir implant study group. Treatment of cytomegalovirus retinitis with a sustained-release ganciclovir implant. *N Engl J Med* 1997 ; **337** : 83-90.
- 29 - Palestine AG, Polis MA, De Smet MD, et al. A randomized, controlled trial of Foscarnet in the treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 1991 ; **115** : 665-73.
- 30 - Perry CM, Davis R. Ganciclovir. A pharmacoeconomic review of its use as intravenous or oral maintenance therapy in the management of cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Pharmacoeconomics* 1997 ; **12** (2 Pt 1) : 209-28. Review.
- 31 - Pescovitz MD, Rabkin J, Merion RM, et al. Valganciclovir results in improved oral absorption of ganciclovir in liver transplants recipients. *Antimicrob Agent Chemother* 2000 ; **44** : 2811-5.

- 32** - Poole R. Valganciclovir: once-daily alternative to ganciclovir for CMV. *Inpharma* 2002 ; **1365** : 15.
- 33** - Reusser P. Oral valganciclovir: a new option for treatment of cytomegalovirus infection and disease in immunocompromised hosts. *Expert Opin Investig Drugs* 2001 ; **10** (9) : 1745-53.
- 34** - Salmon-Ceron D. Cytomegalovirus infection: the point in 2001. *VIH Med* 2001 ; **2** (4) : 255-9. Review.
- 35** - Spector SA, Busch DF, Follansbee S, Squires K, Lalezari JP, Jacobson MA et al. Pharmacokinetic, safety, and antiviral profiles of oral ganciclovir in persons infected with human immunodeficiency virus: a phase I/II study. *AIDS Clinical Trials Group, and Cytomegalovirus Cooperative Study Group. J Infect Dis* 1995 ; 171 (6) : 1431-7.
- 36** - Spector SA, McKinley GF, Lalezari JP, Samo T, Andruczk R, Follansbee S et al. Oral ganciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in persons with AIDS. *Roche Cooperative Oral Ganciclovir Study Group. N Engl J Med* 1996 ; **334** (23) : 1491-7.
- 37** - Spector SA, Weingeist T, Pollard RB, et al. A randomized, controlled study of intravenous ganciclovir therapy for cytomegalovirus peripheral retinitis in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1993 ; **168** : 557-63.
- 38** - Sugawa M, Huang W, Fei Y, et al. Transport of valganciclovir, a ganciclovir prodrug, via peptide transporters PEPT1 and PEPT2. *J Pharm Sci* 2000 ; **89** (6) : 781-9.
- 39** - Whitcup SM, Fortin E, Lindblad AS, Griffiths P, Metcalf JA, Robinson MR et al. Discontinuation of anticytomegalovirus therapy in patients with HIV infection and cytomegalovirus retinitis. *JAMA* 1999 ; **282** (17) : 1633-7.
- 40** - Whitley RJ, Jacobson MA, Friedberg DN, Holland GN, Jabs DA, Dieterich DT et al. Guidelines for the treatment of cytomegalovirus diseases in patients with AIDS in the era of potent antiretroviral therapy: recommendations of an international panel. *International AIDS Society-USA. Arch Intern Med.* 1998 ; **158** (9) : 957-69.
- 41** - RCP valganciclovir (Rovalyte®)
- 42** - RCP ganciclovir (Cymevan®)

Abstract.**Valganciclovir**

The oral valganciclovir is a new option for treatment of cytomegalovirus (CMV) retinitis. It is a pro-drug of ganciclovir (L Valyl ganciclovir) with an interesting pharmacokinetic profile. The CMV transmission may result either by contact with infected saliva or urine, either by sexual contact.

The CMV infection was one of the most prevalent opportunistic infection in HIV-infected persons in the early 1990s. Since the introduction of highly active antiretroviral therapy, its incidence has decreased by more than 80% but it remains a serious problem.

The most common manifestation is the retinitis. Patients can have blurred or distorted vision, loss of central or peripheral visual fields, haemorrhage and perivascular exudation in eyeground. Without treatment the retinal necrosis can cause a blindness. Several organs could be affected leading to encephalitis, enteritis, esophagitis, colitis, hepatitis, myelitis, polyradiculopathy, pneumonia and adrenal infection.

In the past two decades, antiviral drugs with potent activity against CMV have been introduced into clinical use – ganciclovir, foscarnet and cidofovir. A disadvantage of these drugs is their poor oral bio-availability. Then, an IV administration is necessary. Because of the daily infusions, patients had a permanent catheter. In this context, a new oral anti-CMV drug is a very attractive option. Following oral intake, the valganciclovir is rapidly and extensively hydrolysed to ganciclovir. Its virustatic activity is similar to ganciclovir (DNA polymerase inhibitor). Ganciclovir-resistant virus can be observed with the valganciclovir.

The adverse events are similar to the ganciclovir ones (gastro-intestinal and hematologic disorders). A twice-daily dose of 900mg (two 450mg tablets) is administered for induction therapy for 21 days. 900mg (two 450mg tablets) once daily is administered for maintenance therapy. The valganciclovir is contraindicated in patients with hypersensitivity to valganciclovir and ganciclovir, and lactation.

Key words : antiviral drug, cytomegalovirus , ganciclovir, prodrug, retinitis, valganciclovir.