



**HAL**  
open science

# Interaction pharmacocinétique du probénécide et de la cimétidine avec le valaciclovir et son métabolite, l'aciclovir

Florence Maillot

► **To cite this version:**

Florence Maillot. Interaction pharmacocinétique du probénécide et de la cimétidine avec le valaciclovir et son métabolite, l'aciclovir. Sciences pharmaceutiques. 1994. dumas-01951556

**HAL Id: dumas-01951556**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01951556>**

Submitted on 11 Dec 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

*1er exemplaire*

Université Joseph Fourier    Grenoble I - Sciences Technologie Médecine  
UFR de Pharmacie

Année 1994

N°

7029

Thèse présentée pour l'obtention du  
**Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par Mme Florence MAILLOT, épouse de BONY

le 27 juin 1994

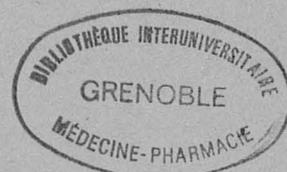
**INTERACTION PHARMACOCINETIQUE  
DU PROBENECIDE ET DE LA CIMETIDINE AVEC  
LE VALACICLOVIR ET SON METABOLITE L'ACICLOVIR**

Membres du jury :

Professeur J.Y. CALOP  
Docteur P. ROLAN  
Professeur MICOUD  
Docteur M.H. BARTOLI  
Professeur R. GRILLOT

Président de thèse

*Maître de conférences*



Université Joseph Fourier    Grenoble I - Sciences Technologie Médecine

UFR de Pharmacie

Année 1994

N° 7029

Thèse présentée pour l'obtention du  
**Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par Mme Florence MAILLOT, épouse de BONY

le 27 juin 1994

**INTERACTION PHARMACOCINETIQUE  
DU PROBENECIDE ET DE LA CIMETIDINE AVEC  
LE VALACICLOVIR ET SON METABOLITE L'ACICLOVIR**

Membres du jury :    Professeur J.Y. CALOP    Président de thèse  
Docteur P. ROLAN  
Professeur MICOUD  
Docteur M.H. BARTOLI  
Professeur R. GRILLOT



A MON MARI

A MES PARENTS

A Monsieur CALOP,

qui a bien voulu me faire l'honneur de présider  
le jury de cette thèse,  
en témoignage de mon profond respect.

A Monsieur ROLAN,

qui par sa compétence, sa disponibilité et son  
enthousiasme m'a aidée et conseillée tout au  
long de ce travail,  
en témoignage de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur MICOUD,

qui m'a fait l'honneur de siéger parmi le jury et  
de juger cette thèse,  
je l'assure de mon respectueux dévouement.

A Madame BARTOLI,

qui m'a fait le plaisir d'accepter de siéger parmi  
le jury,  
avec mes sincères remerciements.

A Madame GRILLOT,

qui a accepté de juger ce travail,  
avec toute ma reconnaissance.

A Monsieur POSNER,

pour son accueil dans son service, et pour la confiance qu'il m'a témoigné en me confiant la mise en place et la réalisation de ce travail, avec ma profonde gratitude.

A Mademoiselle BIDAULT,

pour ses encouragements et son aide lors de la rédaction de ce travail, avec toute ma gratitude.

A Madame DOIG et Monsieur JEAL,

qui ont assuré l'organisation et la supervision des dosages analytiques, avec tous mes remerciements.

A Mademoiselle ON,

pour l'analyse pharmacocinétique des données,  
avec toute ma reconnaissance.

A Monsieur LAYTON,

pour l'analyse statistique des résultats de cette  
étude,  
avec mes vifs remerciements.

A tous les membres du service de Pharmacologie Clinique des Laboratoires Wellcome à  
Beckenham (Grande Bretagne),

avec toute mon amitié.

## TABLE DES MATIERES

Liste des figures .....	10
Liste des Tableaux.....	11
ABREVIATIONS.....	12
INTRODUCTION.....	14
GENERALITES .....	15
1. ACICLOVIR.....	15
1.1 Utilisation thérapeutique.....	15
1.2 Mécanisme d'action.....	16
1.3 Résistances à l'aciclovir.....	20
1.4 Pharmacocinétique.....	23
1.5 Tolérance .....	26
2. VALACICLOVIR.....	26
2.1 Utilisation thérapeutique.....	26
2.2 Pharmacologie.....	26
2.3 Pharmacocinétique.....	27
2.4 Tolérance .....	31
3. CIMETIDINE .....	32
3.1 Utilisation thérapeutique.....	32
3.2 Pharmacocinétique.....	32
3.3 Tolérance .....	33
3.4 Mécanismes d'interaction.....	34
4. PROBENECIDE .....	36
4.1 Utilisation thérapeutique.....	36
4.2 Pharmacocinétique.....	37
4.3 Tolérance .....	38
4.4 Mécanismes d'interaction.....	39

METHODOLOGIE .....	41
1. SCHEMA DE L'ETUDE .....	41
1.1 Schéma général.....	41
1.2 Remarques sur la méthodologie de l'étude.....	42
1.3 Remarques sur la tolérance a priori.....	43
1.4 Détermination du nombre de sujets .....	44
2. SELECTION DES SUJETS .....	44
3. DEROULEMENT DE L'ETUDE .....	45
3.1 Ethique.....	45
3.2 Médicaments à l'étude.....	46
3.3 Planning de l'étude.....	46
3.4 Prélèvements .....	47
3.5 Méthodes de dosage .....	48
3.6 Recueil des données de tolérance .....	50
4. ANALYSE DES DONNEES .....	51
4.1 Analyse pharmacocinétique.....	51
4.2 Analyse statistique.....	52
RESULTATS .....	55
1. RESPECT DU PROTOCOLE .....	55
2. RESUME DES CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES.....	55
3. TOLERANCE .....	56
4. BILANS BIOLOGIQUES .....	56
5. PHARMACOCINETIQUE.....	57
5.1 Valaciclovir .....	57
5.2 Aciclovir.....	58
5.3 Analyse statistique.....	61

DISCUSSION .....	63
1. COMPARAISON AVEC DES RESULTATS PRECEDENTS .....	63
2. PHARMACOCINETIQUE DU VALACICLOVIR.....	64
3. PHARMACOCINETIQUE DE L'ACICLOVIR.....	68
CONCLUSION .....	72
REFERENCES.....	74
BIBLIOGRAPHIE.....	82
ANNEXES .....	85
Annexe 1 : Propriétés physicochimiques du valAciclovir.....	86
Annexe 2 : Propriétés physicochimiques de l'aciclovir.....	87
Annexe 3 : Propriétés physicochimiques de la cimetidine.....	88
Annexe 4 : Propriétés physicochimiques du probenecide.....	89
Annexe 5 : Mesure de l'AUC par la méthode du pool plasmatique pondéré (Louton et al. 1994) .....	90



## LISTE DES FIGURES

- Figure 1 Formule chimique plane de l'aciclovir
- Figure 2 Phosphorylation de l'aciclovir
- Figure 3 Mode d'action de l'aciclovir
- Figure 4 Métabolisme de l'aciclovir
- Figure 5 Hydrolyse du valaciclovir en aciclovir
- Figure 6 Métabolisme et élimination du valaciclovir
- Figure 7 Formule chimique plane de la cimétidine
- Figure 8 Formule chimique plane du probénécide
- Figure 9 Profil plasmatique moyen du valaciclovir
- Figure 10 Profil plasmatique moyen de l'aciclovir après administration de valaciclovir
- Figure 11 Variation de la clairance rénale de l'aciclovir au cours du temps, pour chaque traitement par rapport au traitement contrôle
- Figure 12 Formes ioniques du valaciclovir présentes dans le plasma (pourcentages calculés à partir des valeurs de pKa)
- Figure 13 Formes ioniques de l'aciclovir présentes dans le plasma (pourcentages calculés à partir des valeurs de pKa)

## LISTE DES TABLEAUX

- |           |   |
|-----------|---|
| Tableau 1 | Affinité respective du dGTP et de l'ACV-TP pour l'ADN polymérase virale   |
| Tableau 2 | Concentrations tissulaires d'aciclovir en pourcentage des concentrations plasmatiques   |
| Tableau 3 | Paramètres pharmacocinétiques de l'aciclovir après administration orale de valaciclovir   |
| Tableau 4 | AUC de l'aciclovir obtenues après administration de valaciclovir per os et d'aciclovir per os ou intraveineux   |
| Tableau 5 | Caractéristiques démographiques des sujets de l'étude   |
| Tableau 6 | Paramètres pharmacocinétiques du valaciclovir (moyenne $\pm$ écart-type)  |
| Tableau 7 | Paramètres pharmacocinétiques de l'aciclovir après administration de valaciclovir (moyenne $\pm$ écart-type)  |
| Tableau 8 | Comparaison des paramètres de l'aciclovir obtenus après administration d'une dose unique d'1 g de valaciclovir, entre cette étude et des données publiées |
| Tableau 9 | Modifications de l'AUC et de la clairance rénale de l'aciclovir avec la cimétidine et le probénécide comparativement au traitement contrôle               |

## ABREVIATIONS

ACV	aciclovir
ACV-MP	aciclovir monophosphate
ACV-DP	aciclovir diphosphate
ACV-TP	aciclovir triphosphate
ADN	acide désoxyribonucléique
ADN Pol	ADN polymérase
Ae	quantité éliminée dans les urines
AUC	aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps
CI50	concentration inhibitrice 50%
Cl/f	clairance systémique apparente
Clr	clairance rénale
C <sub>max</sub>	concentration au pic plasmatique
CMV	cytomégalovirus
dGTP	déoxyguanosine triphosphate
EBV	virus Epstein-Barr
GK	guanylate kinase
HSV	virus Herpes simplex
IC95%	intervalle de confiance à 95%
IV	intraveineux
Ki	constante d'inhibition enzymatique
Km	constante de réaction enzymatique
LOQ	limite de quantification de la méthode de dosage
TK	thymidine kinase
T <sub>max</sub>	délai d'apparition du pic plasmatique
t <sub>1/2</sub>	demi-vie d'élimination

<b>Vd</b>	volume de distribution
<b>Vd<sub>ss</sub></b>	volume de distribution à l'équilibre
<b>VZV</b>	virus Varicella zoster

## INTRODUCTION

L'aciclovir est un antiherpétique spécifique des herpes virus et sélectif vis-à-vis des cellules infectées. C'est le traitement de référence pour les infections à virus herpes. Sa biodisponibilité limitée par voie orale impose une administration par voie intraveineuse pour le traitement de certaines infections nécessitant des concentrations plasmatiques élevées.

Une prodrogue a donc été développée, le L-valine ester de l'aciclovir ou valaciclovir, afin d'améliorer la biodisponibilité de l'aciclovir par voie orale. Il est rapidement hydrolysé en aciclovir par un fort effet de premier passage, principalement au niveau hépatique.

Lors du développement clinique d'un médicament, il est important d'étudier les interactions potentielles susceptibles d'avoir un retentissement clinique.

La cimétidine et le probénécide sont des inhibiteurs de certaines voies du métabolisme hépatique (respectivement métabolisme oxydatif dépendant des cytochromes P450 et glucuronoconjugaison). Ce sont également des inhibiteurs des transports membranaires d'anions et de cations organiques. D'autre part, la cimétidine modifie l'absorption de certaines substances par son action sur le pH gastrique. Ces deux substances sont donc susceptibles de modifier la pharmacocinétique du valaciclovir et de son métabolite l'aciclovir par un ou plusieurs de ces modes d'action.

Cette étude avait pour but d'étudier leurs effets sur la pharmacocinétique du valaciclovir et de l'aciclovir après administration orale de valaciclovir, et de mettre en évidence leur mécanisme d'interaction.

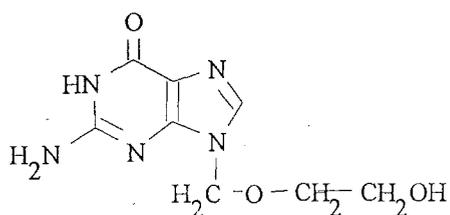
## GENERALITES

### 1. ACICLOVIR

#### 1.1 Utilisation thérapeutique

L'aciclovir est un antiherpétique spécifique des herpes virus dont il constitue le traitement de référence. Il est très sélectif vis-à-vis des cellules infectées. Sa tolérance est excellente.

**Figure 1 : Formule chimique plane de l'aciclovir**



Aciclovir

De nombreux essais contrôlés versus placebo ont montré l'efficacité de l'aciclovir vis-à-vis de l'excrétion virale et de la symptomatologie des infections à virus Herpes simplex et Varicella-zoster chez l'immunocompétent et l'immunodéprimé (Dorsky et al. 1987; O'Brien 1989). D'autres essais contrôlés ont mis en évidence l'intérêt de l'aciclovir dans la prévention des infections à Cytomegalovirus chez les immunodéprimés tels que les greffés de moëlle, et les transplantés rénaux (Jacobson 1993; Meyers et al. 1988).

## 1.2 Mécanisme d'action

L'aciclovir est un analogue nucléosidique acyclique de la guanosine, avec des propriétés antiherpétiques marquées. Les concentrations inhibitrices 50 % vis-à-vis des différents herpes virus sont les suivantes :

0,1 - 0,5  $\mu\text{M}$  pour Herpes simplex type 1,

1,4  $\mu\text{M}$  pour Herpes simplex type 2,

3,6  $\mu\text{M}$  pour Varicella zoster,

7,0  $\mu\text{M}$  pour le virus d'Epstein-Barr,

100  $\mu\text{M}$  pour le cytomegalovirus. (Schaeffer et al. 1978; Biron et al. 1980)

Les valeurs de CI50 sont variables selon les auteurs. Elles dépendent de la méthode, du type cellulaire et de la souche virale utilisées (Darby et al. 1992; O'Brien 1989).

L'aciclovir est phosphorylé en acyclovir monophosphate (ACV-MP) par une thymidine kinase virale spécifique (Elion et al. 1977). Il est ensuite phosphorylé en diphosphate par une guanylate kinase cellulaire, puis en triphosphate par des kinases cellulaires (Miller et al. 1980; Miller et al. 1982) (Figure 2). C'est la forme triphosphate (ACV-TP) qui est active vis-à-vis du virus, dans un premier temps par compétition avec la déoxyguanosine triphosphate (dGTP) lors de la synthèse d'ADN viral, et dans un deuxième temps en inhibant l'ADN-polymérase virale à laquelle il reste fortement fixé (Elion 1983). L'ACV-TP se comporte en fait comme un inhibiteur suicide de l'ADN polymérase virale (Furman et al. 1984).

L'ACV-TP a une affinité supérieure au dGTP pour l'ADN-polymérase virale. En effet, le  $K_m$  du dGTP pour cette enzyme est inférieur au  $K_i$  de l'ACV-TP (Tableau 1) <sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> On parle de  $K_m$  pour un substrat, et de  $K_i$  pour un inhibiteur compétitif. Le  $K_m$  est la concentration d'une substance permettant d'obtenir 50 % de la vitesse maximale de la réaction enzymatique. Le  $K_i$  est la concentration permettant d'obtenir 50 % d'inhibition. Plus l'affinité de l'enzyme pour la substance est importante, plus le  $K_m$  (ou le  $K_i$ ) est faible.

Figure 2 : Phosphorylation de l'aciclovir (Elion 1983)

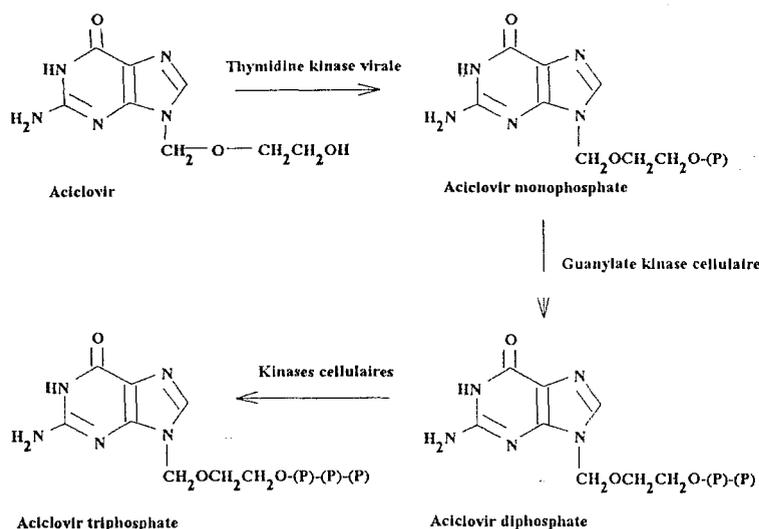


Tableau 1 : Affinité respective du dGTP et de l'ACV-TP pour l'ADN polymérase virale (Elion 1983; Elion et al. 1977; St Clair et al. 1980).

Herpes virus	dGTP	ACV-TP
HSV-1	$K_m = 0,38 \mu M$	$K_i = 0,08 \mu M$
HSV-2	/	$K_i = 0,56 \mu M$
VZV	/	$K_i = 0,024 \mu M$

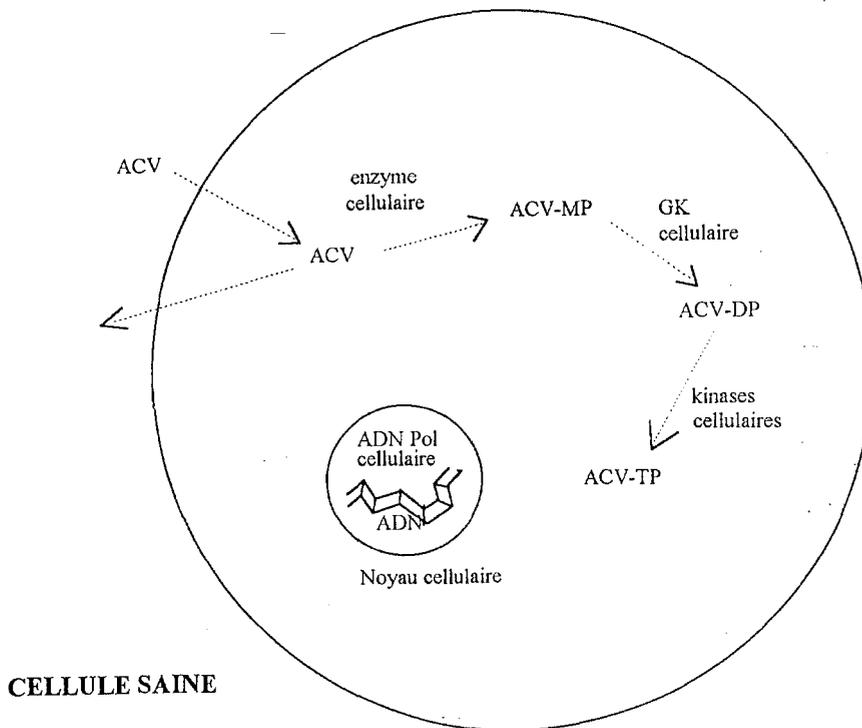
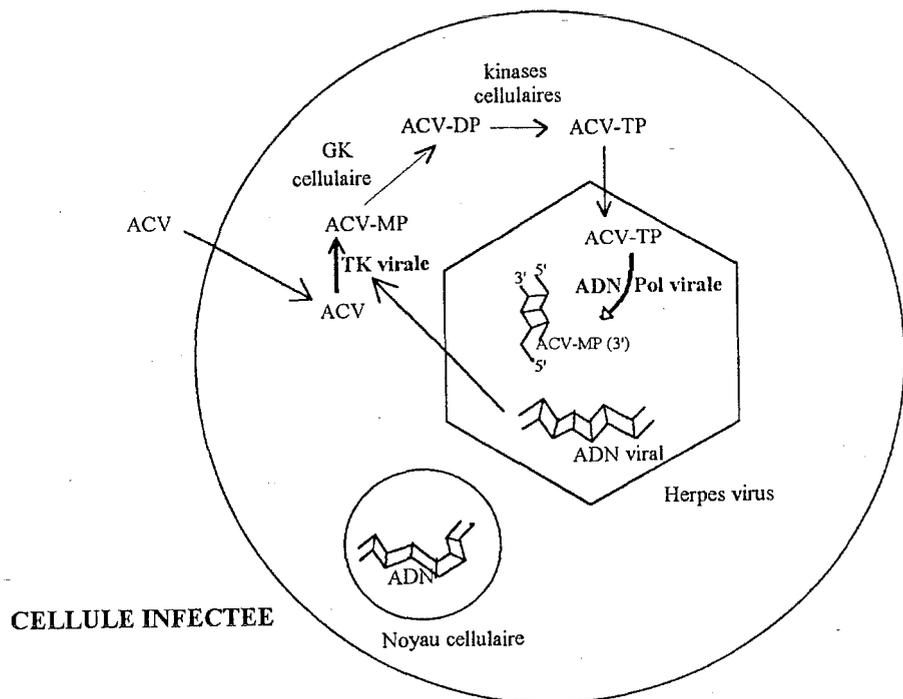
L'ACV-TP est incorporé par l'ADN polymérase virale dans la chaîne d'ADN en formation. Il perd un groupement pyrophosphate lors de ce processus. Une fois incorporé, l'ACV-MP bloque l'élongation de la chaîne du fait de l'absence d'un groupement hydroxyl en 3' (Furman et al. 1984; Elion 1983). L'ACV-MP n'étant pas un substrat reconnu par la 3'-exonucléase virale, il ne peut donc pas être excisé (Dorsky et

al. 1987). De plus, il agirait également comme substrat suicide en restant lié à l'enzyme (Dorsky et al. 1987, Elion 1983).

La sélectivité d'action de l'aciclovir vis-à-vis des cellules infectées par un herpes virus tient au fait que l'aciclovir n'est pas un substrat pour les thymidine kinases cellulaires (Elion 1983). Il n'est pas un substrat reconnu par l'adénosine kinase et la déoxyguanosine kinase cellulaires (Elion et al. 1977). D'autre part, l'aciclovir a une affinité vis-à-vis de l'ADN-polymérase virale très supérieure à celle pour l'ADN-polymérase cellulaire. Le  $K_i$  de l'ACV-TP pour l'ADN polymérase cellulaire est en effet de 2,1  $\mu\text{M}$ , alors qu'il est de 0,024 à 0,56  $\mu\text{M}$  pour l'ADN polymérase virale selon le virus considéré (Elion et al. 1977; Elion 1983; St Clair et al. 1980). Du fait de sa double sélectivité, l'inhibition de la croissance cellulaire n'est ainsi obtenue *in vitro* que pour des concentrations environ 3000 fois plus élevées que celles nécessaires pour obtenir l'inhibition de la multiplication virale (Elion et al. 1977). Cette sélectivité est à l'origine de l'excellente tolérance observée en clinique.

La moindre sensibilité du cytomegalovirus à l'aciclovir s'explique par l'absence de thymidine kinase pour ce virus (Dorsky et al. 1987). La phosphorylation de l'aciclovir en ACV-MP est assurée par une activité phosphotransférase dépendante d'un gène viral dénommé UL97, comme cela a été mis en évidence pour le ganciclovir, un analogue acyclique de la deoxyguanosine (Sullivan et al., 1992). Ceci est confirmée par la corrélation existant entre les résistances observées pour certaines souches virales vis-à-vis de ces deux produits (Cole et al., 1987). Seule une faible quantité d'aciclovir triphosphate est formée dans les cellules infectées par le CMV. Cependant, celui-ci a une très forte affinité pour l'ADN polymérase du CMV, environ quinze fois supérieure à celle du dGTP, et supérieure à celle pour l'ADN polymérase du HSV (St Clair et al, 1980). L'activité de l'ADN polymérase virale lorsque l'infection est latente serait plus faible que celle du virus en pleine répllication comme lors des études *in vitro* (Cole et al., 1987). La petite quantité d'aciclovir triphosphate formée est cependant suffisante pour inhiber la réactivation du CMV comme cela a été montré dans certaines études cliniques (Cole et al. 1987; Meyers et al. 1988; Shepp et al. 1987).

Figure 3 : Mode d'action de l'aciclovir



ACV-MP	Aciclovir monophosphate	ADN Pol	ADN polymérase
ACV-DP	Aciclovir diphosphate	GK	Guanylate kinase
ACV-TP	Aciclovir triphosphate	TK	Thymidine kinase

La sensibilité des herpès virus à l'aciclovir est donc fonction :

- du virus et de la souche virale. Elle dépend de l'affinité de la thymidine kinase virale pour l'ACV et de la quantité de thymidine kinase exprimée, responsables de la phosphorylation de l'ACV en ACV-MP,
- de l'affinité de l'ADN polymérase virale pour l'ACV-TP, qui est à l'origine de son inhibition et de son inactivation,
- du type cellulaire, dont dépend la phosphorylation de l'ACV-MP en ACV-TP,
- de la concentration d'aciclovir présente dans le milieu extracellulaire puisque le passage dans la cellule a lieu par diffusion facilitée.

### 1.3 Résistances à l'aciclovir

#### *Mécanismes de résistance*

Les résistances aux antiviraux surviennent à partir des mutations spontanées des gènes codant pour l'une ou l'autre des enzymes virales cibles. Par opposition aux résistances bactériennes, ces mutations ne peuvent se transmettre qu'à la descendance du virus, et non de virus à virus (communication personnelle).

L'aciclovir n'étant pas mutagène, il ne provoque pas la mutation des virus (données non publiées). Par contre, il sélectionne les souches ayant naturellement muté et capables de vivre à son contact (communication personnelle). Seuls les virus en cours de multiplication peuvent muter et être sélectionnés par l'aciclovir. Au stade latent, la multiplication virale est faible et n'est pas susceptible de conduire à des mutations (Barry et al. 1985). Du fait de son mode d'action, deux types principaux de mutations entraînant des résistances à l'aciclovir sont à envisager, l'un impliquant la thymidine kinase virale, l'autre l'ADN polymérase virale.

Des essais en laboratoire ont permis de sélectionner in vitro des virus HSV mutants résistants à l'aciclovir. La plupart des virus résistants n'expriment pas la thymidine

kinase virale, ou l'expriment en quantité insuffisante. Ils sont appelés TK déficients. Ces virus se multiplient lentement en culture cellulaire; ils sont généralement moins virulents *in vitro* et *in vivo* que les souches sauvages (Balfour 1986). Ils ont également une possibilité amoindrie de passage au stade latent, et une absence de réactivation. Ils sont donc beaucoup moins pathogènes (Darby et al. 1992).

D'autres mutations se traduisent par l'induction d'une thymidine kinase ou d'une ADN polymérase dont la spécificité de substrat est altérée (communication personnelle). Ces enzymes reconnaissent leurs substrats naturels, mais, selon l'enzyme considérée, la thymidine kinase est incapable de phosphoryler l'aciclovir en ACV-MP (TK altérée), ou l'ADN polymérase ne reconnaît pas l'ACV-TP (ADN polymérase altérée). Il semble que ces virus aient la même virulence que le type sauvage d'origine, mais ces mutations sont beaucoup plus rares (Darby et al. 1992).

Les résistances observées pour le VZV semblent dues aux mêmes mécanismes que ceux mis en jeu pour le HSV (O'Brien 1989). Certaines souches de laboratoire se sont révélées résistantes à l'aciclovir, très probablement par perte de la thymidine kinase (Balfour 1986).

### *Observation clinique*

Contrairement à ce qui est observé avec les bactéries, il n'y a pas de corrélation absolue entre la sensibilité *in vitro* du virus et la réponse thérapeutique observée chez un patient (Barry et al. 1985). Il n'y a pas de modification systématique de la sensibilité du virus avant et après traitement. Des virus résistants à l'aciclovir peuvent exister avant tout traitement, ou apparaître après traitement par l'aciclovir ou un placebo (Collins et al. 1986). A l'inverse, des virus résistants peuvent disparaître sous traitement par l'aciclovir (communication personnelle). D'autre part, rien ne permet d'affirmer que si le virus devient résistant lors d'une récurrence, la récurrence suivante sera le fait d'un mutant résistant. En effet, la récurrence suivante semble due à des virus latents logés dans les

ganglions, sur lesquels l'aciclovir est inactif (Barry et al. 1985). Il est donc improbable que l'aciclovir puisse sélectionner des virus résistants à ce niveau. Le cas de primo-infection réalisée par des mutants résistants n'a pas été décrit en clinique humaine. Les résistances liées à une TK déficiente sont pratiquement les seules observées en clinique (Balfour 1986). Des résistances à l'aciclovir par altération de la spécificité de substrat de l'ADN polymérase virale n'ont pas été rencontrés en clinique (Barry et al. 1985). Ce type de mutation spontanée est très rare (Balfour 1986) et n'a été obtenu qu'en laboratoire (Barry et al. 1985).

Des isolats cliniques de patients traités par l'aciclovir oral ou intraveineux pour des infections à VZV n'ont pas montré de modification de la CI50 moyenne ou médiane (Balfour 1986). Les souches de VZV résistantes qui ont été décrites sont des souches déficientes en thymidine kinase. Le comportement de ces souches vis-à-vis des substances antivirales est comparable à celui de l'HSV TK déficient (Snoeck et al. 1991).

Les programmes de surveillance rétrospective de l'émergence de souches cliniques résistantes à l'aciclovir montrent que chez les malades immunocompétents, le pourcentage de souches isolées peu sensibles *in vitro* est de l'ordre de 2 à 6 %. Il s'agit presque uniquement de souches TK déficientes (données non publiées). La traduction clinique de cette résistance *in vitro* est habituellement négligeable. A ce jour, il n'y a pas de réel risque de primocontamination des patients par des souches résistantes à l'aciclovir dans la population générale (données non publiées). Chez les malades immunodéprimés, l'apparition de souches résistantes est plus fréquente, 10,2 à 25 % selon les études. Là encore, il s'agit presque uniquement de souches TK déficientes (données non publiées). Le degré d'immunosuppression semble jouer un rôle dans le développement des résistances, en influençant certains facteurs importants pour limiter la réplication virale (Englund et al. 1990).

Plusieurs souches résistantes peuvent être retrouvées chez un même patient. Ces souches TK déficientes ou TK altérées restent sensibles aux antiviraux

TK indépendants tels que la vidarabine et le foscarnet. La seule étude systématique d'une cohorte a fait apparaître une fréquence totale beaucoup plus faible, de 4,7 % (Englund et al. 1990).

La sélection de virus mutants survient essentiellement chez les sujets immunodéprimés, surtout en cas de traitement au coup par coup et à des posologies trop faibles, de lésions déjà évoluées (Huraux et al. 1992).

#### 1.4 Pharmacocinétique

##### *Absorption*

L'absorption de l'aciclovir est rapide et incomplète après administration orale. Sa biodisponibilité est faible (10 à 20 %) et diminue avec l'augmentation des doses par saturation du mécanisme d'absorption (de Miranda et al. 1983; Weller et al. 1993). Après administration orale, le pic plasmatique apparaît 1,5 à 2,5 heures après l'administration (O'Brien 1989). Les concentrations au pic plasmatique varient de 2,2 à 5,8  $\mu\text{M}$  après administration orale de doses de 200 à 600 mg cinq fois par jour. L'AUC varie de 7,1 à 19,1  $\mu\text{M}\cdot\text{h}$  sur cet intervalle de doses (de Miranda et al. 1983).

##### *Distribution*

Les paramètres pharmacocinétiques après administrations répétées sont similaires à ceux obtenus lors de prise unique; l'aciclovir ne s'accumule pas (de Miranda et al. 1983).

L'aciclovir est faiblement lié aux protéines plasmatiques, 15,6 % en moyenne (9 à 22 %) pour des concentrations de 1,8 à 22,8  $\mu\text{M}$  (de Miranda et al. 1981). Il est rapidement distribué dans tous les tissus (Tableau 2). Les concentrations au niveau des vésicules herpétiques sont similaires aux concentrations plasmatiques observées au même moment. Les taux retrouvés dans le LCR sont de l'ordre de 50 % des taux plasmatiques (O'Brien et al. 1989).

**Tableau 2 : Concentrations tissulaires d'aciclovir en pourcentage des concentrations plasmatiques (O'Brien et al. 1989; Wade et al. 1982)**

Tissus et liquides biologiques	Concentration tissulaire (pourcentage des taux plasmatiques)
Salive	13 %
Larmes	18 %
Humeur aqueuse	30 - 50 %
Sécrétions vaginales	variables
Rein	1000 %
Système nerveux central (cerveau et moëlle épinière)	25 - 70 %
Poumon	131 %
Coeur	≈ 130 %
Foie	≈ 130 %

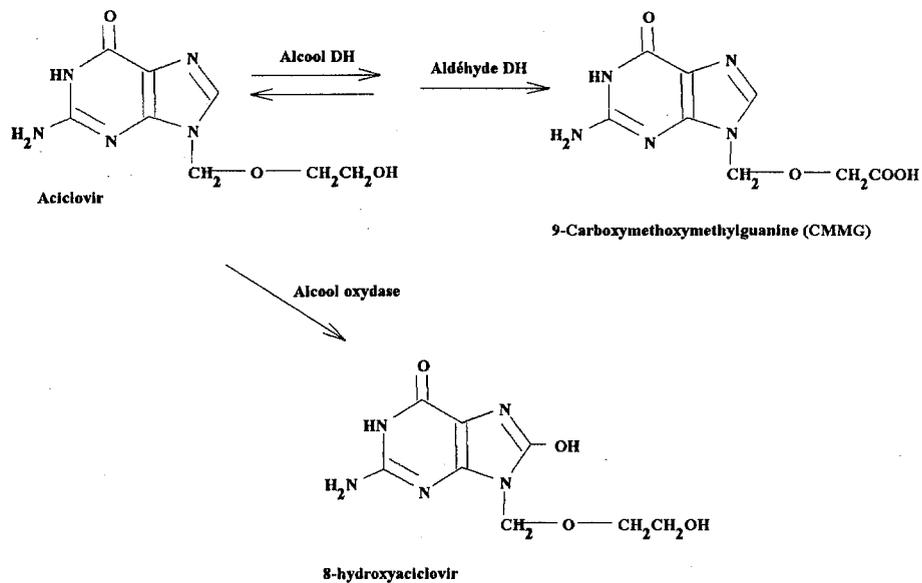
Le volume de distribution correspond à 70 % du poids corporel, soit un  $V_{d_{ss}}$  d'environ 50 l/1,73 m<sup>2</sup> (Laskin 1983).

### *Métabolisme*

L'aciclovir est faiblement métabolisé au niveau hépatique en 9-carboxyméthoxyméthylguanine (CMMG), métabolite principal de l'aciclovir. Une proportion négligeable est transformée en 8-hydroxy aciclovir. Il n'y a pas de libération de guanine et le pool d'acide urique n'est pas modifié (de Miranda et al. 1981). La conversion en CMMG se fait par action séquentielle de deux enzymes cytosoliques, l'alcool déshydrogénase et l'aldéhyde déshydrogénase. L'oxydation en 8-hydroxy aciclovir est réalisée par l'action de l'alcool oxydase (de Miranda et al. 1992). Ces deux métabolites ne sont pas

déTECTABLES dans le plasma, à l'exception de la CMMG dont on retrouve de très faibles taux chez certains insuffisants rénaux sévères (communication personnelle).

**Figure 4 : Métabolisme de l'aciclovir**



### ***Elimination***

L'aciclovir est éliminé au niveau rénal. 71 à 99 % d'une dose intraveineuse sont retrouvées dans les urines, dont 85 à 91 % sous forme inchangée, 8,5 à 14 % sous forme de CMMG et moins de 0,2 % sous forme de 8-hydroxy aciclovir. 90 à 92 % de cette dose sont retrouvés dans les urines de 12 heures (Blum et al. 1982). La demi-vie d'élimination de l'aciclovir est de 2 à 3 heures chez les sujets ayant une fonction rénale normale (Laskin 1983). Chez des patients insuffisants rénaux sévères, on observe un allongement important de la demi-vie (jusqu'à 12 heures chez des sujets anuriques), et une augmentation de la formation de CMMG (Laskin et al. 1982a; de Miranda et al. 1992). La clairance rénale de l'aciclovir (environ 300 ml/min ) est pratiquement trois fois supérieure à la clairance de la créatinine (de Miranda et al. 1981). Le mécanisme de sécrétion tubulaire intervient donc pour une part importante dans la clairance de l'aciclovir. Elle est réduite d'un tiers sous l'action du probénécide, par compétition au

niveau de la sécrétion tubulaire anionique (Laskin et al, 1982b). La clairance rénale de l'aciclovir n'est pas influencée par les variations de pH ou de débit urinaire (données non publiées).

### 1.5 Tolérance

Du fait de sa double sélectivité, l'aciclovir n'interfère pas avec le métabolisme cellulaire. Sa tolérance est excellente et son index thérapeutique très large. Cependant, comme tout médicament, certains effets indésirables peuvent se manifester. Après administration orale, des troubles digestifs sont pratiquement les seuls effets indésirables rapportés. Quelques éruptions bénignes ont également été décrites, ainsi que des cas de céphalées et d'asthénie. Des troubles neurologiques ont parfois été rapportés chez des insuffisants rénaux ayant reçu des doses d'aciclovir non adaptées à leur fonction rénale. Ces troubles régressent à l'arrêt du traitement (Vidal 1994; O'Brien et al. 1989).

## 2. VALACICLOVIR

### 2.1 Utilisation thérapeutique

Le valaciclovir est le L-valine ester de l'aciclovir, développé pour le traitement du zona, et la prévention des infections à CMV chez l'immunodéprimé. En effet, ces infections nécessitent des concentrations plasmatiques d'aciclovir élevées, atteintes jusqu'ici uniquement après administration intraveineuse d'aciclovir.

### 2.2 Pharmacologie

Le valaciclovir n'a pas d'activité pharmacologique propre (données non publiées). Après administration orale, il est rapidement et complètement transformé en aciclovir;

un spectre d'action et une pharmacologie identique à celle de l'aciclovir sont donc observés (données non publiées).

### 2.3 Pharmacocinétique

#### *Absorption*

L'absorption du valaciclovir semble se faire par le biais d'un mécanisme actif stéréospécifique (Burnette et al. 1993). In vitro, son transport dans l'entérocyte au niveau de la bordure en brosse intestinale est pratiquement dix fois plus rapide que celui de l'aciclovir pour des concentrations jusqu'à 1 mmol/l (données non publiées). Il semble y avoir une saturation de l'absorption le long du tractus digestif avec l'augmentation des doses (Weller et al. 1993).

D'après les résultats de l'étude de Weller et al. (1993), on peut estimer que la biodisponibilité de l'aciclovir après administration orale répétée de doses de 250 à 2000 mg de valaciclovir est d'environ 52 à 58 %, soit trois à quatre fois plus élevée que celle observée après prise orale d'aciclovir. Lors d'une étude de biodisponibilité absolue valaciclovir per os versus aciclovir intraveineux, celle-ci était de 54 % (données non publiées).

L'administration de doses uniques de 100 à 1000 mg, et l'administration répétée de doses de 250 à 2000 mg de valaciclovir montrent que la cinétique de l'aciclovir est pratiquement proportionnelle à la dose (Tableau 3). Elle n'est pas formation dépendante (Weller et al. 1993). L'administration de valaciclovir per os permet d'atteindre des AUC pour l'aciclovir équivalentes à celles obtenues après administration intraveineuse de 5 à 10 mg/kg d'aciclovir (Tableau 4) (Beauchamp et al. 1993).

**Tableau 3 : Paramètres pharmacocinétiques de l'aciclovir après administration orale de valaciclovir (Weller et al. 1993)**

Posologie		$C_{max}$ ( $\mu\text{M}$ ) *	$T_{max}$ (h)	AUC ( $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ ) *	$t_{1/2}$ (h)	% de la dose dans l'urine
Dose unique	100 mg	3,69 $\pm$ 0,62	0,88 $\pm$ 0,13	10,12 $\pm$ 1,78	2,76 $\pm$ 0,55	75,9 $\pm$ 8,6
	250 mg	9,55 $\pm$ 2,22	1,04 $\pm$ 0,34	25,57 $\pm$ 2,66	2,78 $\pm$ 0,36	65,0 $\pm$ 8,9
	500 mg	14,56 $\pm$ 3,69	1,50 $\pm$ 0,58	51,46 $\pm$ 7,95	2,88 $\pm$ 0,18	71,6 $\pm$ 6,1
	750 mg	18,51 $\pm$ 5,06	1,46 $\pm$ 0,55	62,65 $\pm$ 15,72	2,88 $\pm$ 0,49	49,0 $\pm$ 11,8
	1000 mg	25,09 $\pm$ 10,52	1,75 $\pm$ 0,63	86,67 $\pm$ 26,82	3,03 $\pm$ 0,13	44,3 $\pm$ 10,0
Doses répétées	250 mg	9,37 $\pm$ 1,47	1,25 $\pm$ 0,44	25,13 $\pm$ 4,84	3,24 $\pm$ 0,75	49,2 $\pm$ 8,3
	500 mg	16,38 $\pm$ 3,86	1,21 $\pm$ 0,57	43,87 $\pm$ 8,92	3,30 $\pm$ 0,58	47,4 $\pm$ 14,2
4 fois / jour	1000 mg	22,02 $\pm$ 2,84	1,56 $\pm$ 0,32	69,71 $\pm$ 10,08	3,06 $\pm$ 0,58	36,7 $\pm$ 6,2
11 jours #	1500 mg	28,37 $\pm$ 7,55	1,88 $\pm$ 0,58	94,88 $\pm$ 23,59	2,90 $\pm$ 0,38	42,0 $\pm$ 14,1
	2000 mg	37,70 $\pm$ 7,41	2,29 $\pm$ 0,91	121,52 $\pm$ 35,25	3,18 $\pm$ 0,19	41,9 $\pm$ 7,7

\* Valeurs calculées à partir des valeurs données en  $\mu\text{g}/\text{ml}$  et  $\text{h}\cdot\mu\text{g}/\text{ml}$ .

# Paramètres cinétiques obtenus après la dernière dose.

### *Distribution*

Les concentrations plasmatiques du valaciclovir ne sont généralement pas détectables après administration de doses de 100 à 250 mg. Après administration orale d'un gramme de valaciclovir, elles sont faibles (de l'ordre de 1  $\mu\text{M}$ ) et ne sont généralement plus détectables dans les trois heures suivant la prise, ce qui concorde avec un fort effet de premier passage (Weller et al. 1993).

**Tableau 4 : AUC de l'aciclovir obtenues après administration de valaciclovir per os et d'aciclovir per os ou intraveineux (Beauchamp et al. 1993)**

Traitement		$C_{max}$ ( $\mu$ M) #	AUC ( $\mu$ M.h) # par jour *
Aciclovir per os	200 mg x 5 / jour	3,6	53
	800 mg x 5 / jour	7,1	107
Aciclovir intraveineux	5 mg/kg x 3 / jour	43,5	240
	10 mg/kg x 3 / jour	91,9	475
Valaciclovir per os	250 mg x 4 / jour	13,8	102
	1000 mg x 4 / jour	22,2	280
	2000 mg x 4 / jour	37,7	484

# Les valeurs de  $C_{max}$  et AUC en  $\mu$ mol/l et  $\mu$ M.h ont été calculées à partir des valeurs données en  $\mu$ g/ml et h. $\mu$ g/ml.

\* AUC par jour, calculée sur la base de l'AUC obtenue sur un intervalle de dose.

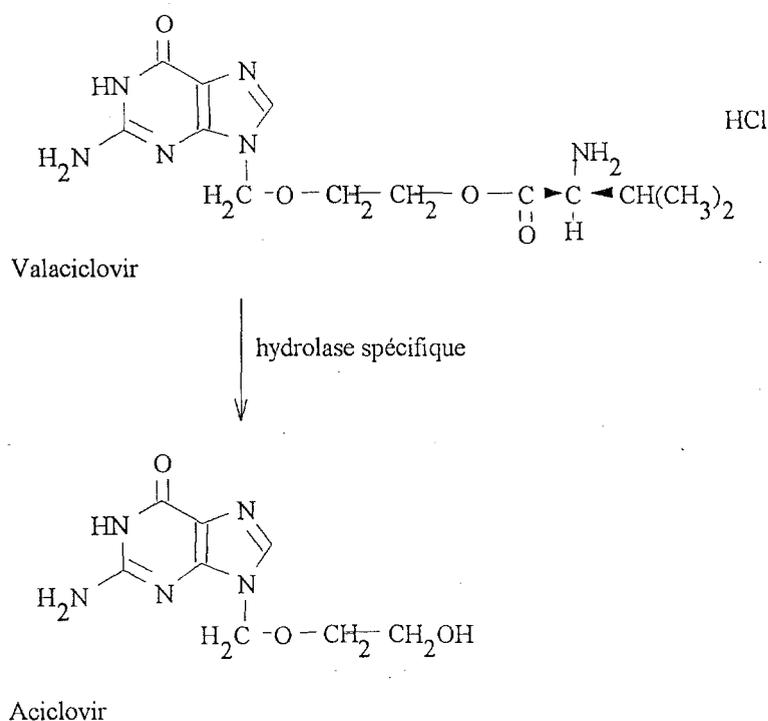
### ***Métabolisme***

Le valaciclovir est converti en aciclovir par hydrolyse chimique et enzymatique. L'hydrolyse chimique dépend du pH et de la température; elle est d'autant plus importante que le pH ou la température augmente (données non publiées). In vivo, l'hydrolyse enzymatique est largement prédominante (données non publiées).

Après administration orale, le valaciclovir est rapidement converti en aciclovir par un fort effet de premier passage intestinal et hépatique. Celui-ci a été mis en évidence par différents éléments concordants. Chez le rat, d'une part son hydrolyse est très importante dans les homogénats de foie et d'intestin (Burnette et al. 1992); d'autre part l'AUC de l'aciclovir après administration de valaciclovir par voie orale est plus

importante que celle obtenue après administration intraveineuse de valaciclovir (données non publiées). Cette conversion met principalement en jeu une hydrolase spécifique (Burnette et al. 1993).

Figure 5 : Hydrolyse du valaciclovir en aciclovir



Cette enzyme a été mise en évidence dans les mitochondries d'intestin, de foie, de poumon et de rein de rat, ainsi que dans le foie humain (données non publiées). Son activité est prédominante au niveau hépatique (communication personnelle). Elle s'apparente par ses substrats et ses inhibiteurs à la méthionine aminopeptidase de foie de rat (Burnette et al. 1993). D'autres enzymes interviennent pour une faible part, possiblement des estérases non spécifiques (communication personnelle). Les enzymes microsomales hépatiques ne sont pas impliquées dans le métabolisme du valaciclovir (de Miranda et al. 1992).

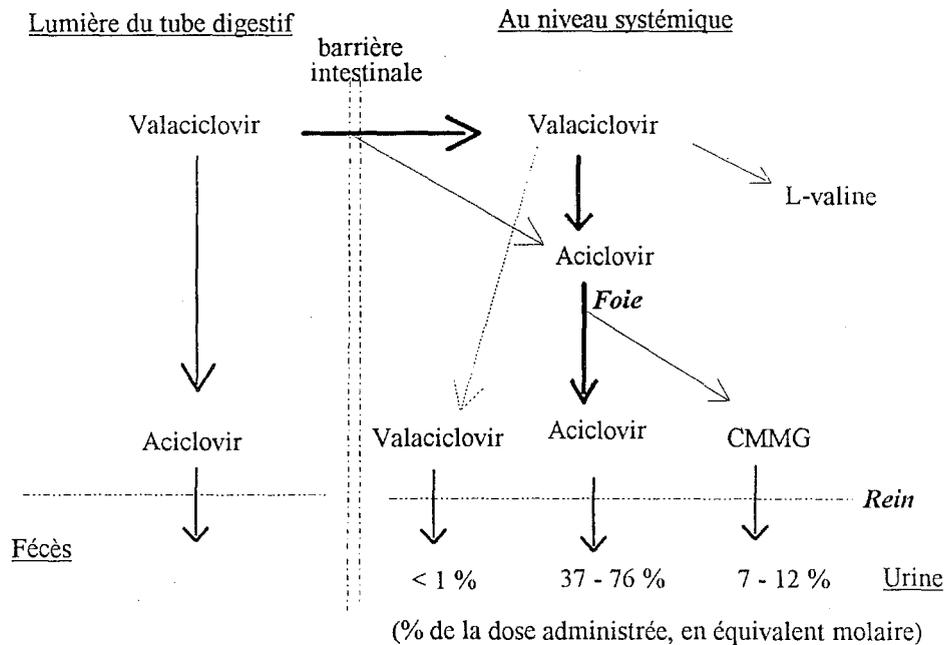
L'aciclovir est le seul métabolite du valaciclovir, avec la L-valine (données non publiées). L'aciclovir formé suit ensuite son schéma métabolique. Les enzymes

microsomales hépatiques ne sont pas impliquées dans le métabolisme de l'aciclovir (de Miranda et al. 1992).

### *Elimination*

L'élimination du valaciclovir se fait au niveau rénal pour la fraction de dose absorbée. Le reste de la dose est éliminée dans les fèces, sous forme d'aciclovir (données non publiées). Après administration orale, moins d'1 % de la dose administrée est retrouvée dans les urines sous forme de valaciclovir. 45 - 88 % d'une dose de valaciclovir sont retrouvés dans les urines, 37 - 76 % sous forme d'aciclovir et 7 - 12 % sous forme de CMMG (Weller et al. 1993).

**Figure 6 : Métabolisme et élimination du valaciclovir**



### 2.4 Tolérance

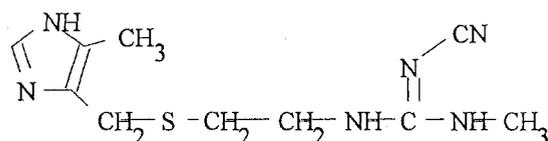
Le valaciclovir n'a pas d'activité pharmacologique propre. Le profil de tolérance observé est similaire à celui de l'aciclovir (Beauchamp et al. 1993; Weller et al. 1993).

### 3. CIMETIDINE

#### 3.1 Utilisation thérapeutique

La cimétidine est un antagoniste des récepteurs H<sub>2</sub> à l'histamine diminuant la sécrétion acide gastrique. Elle est largement prescrite dans le traitement des ulcères gastriques et duodénaux. La posologie usuelle dans cette indication est de 800 mg par jour à prendre le soir pendant quatre à huit semaines. Pour le traitement du reflux gastro-oesophagien ou du syndrome de Zollinger-Ellison, elle est de 400 mg quatre fois par jour, au moment des repas et au coucher. Ces doses peuvent être augmentées jusqu'à un maximum de 2,4 g par jour (Vidal 1994).

Figure 7 : Formule chimique plane de la cimétidine



#### 3.2 Pharmacocinétique

##### *Absorption*

La cimétidine est bien absorbée après administration orale. Après administration à jeun, elle présente un premier pic plasmatique apparaissant environ 1,5 h après celle-ci, et un deuxième pic apparaissant environ 3 h après l'administration. Au contraire, après administration avec de la nourriture, un seul pic plus tardif est observé, lié à l'absorption prolongée. Sa biodisponibilité est de 76 % suite à un effet de premier passage; elle est indépendante de la dose administrée (Martindale; Bodemar et al. 1981).

Les concentrations plasmatiques de cimétidine lors de traitement avec un posologie de 1 g par jour (200 mg trois fois par jour au moment des repas, plus 400 mg au coucher)

étaient maintenues au dessus de  $1 \mu\text{g/ml}^2$  pendant neuf heures par jour. L'AUC après administration d'une dose unique de 800 mg est de  $17,9 \mu\text{g.h/ml}$  (Bodemar et al. 1981).

### *Distribution*

La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 20 % (Martindale). Le volume de distribution, déterminé après administration intraveineuse, est de  $1,39 \text{ l/kg}$  (Bodemar et al. 1981).

### *Métabolisme*

La cimétidine est partiellement métabolisée au niveau hépatique en sulfoxyde et hydroxyméthyl-cimétidine (Martindale).

### *Elimination*

La clairance systémique apparente de la cimétidine est de  $655 \text{ ml/min}$ , et sa clairance plasmatique rénale de  $375 \text{ ml/min}$ . L'excrétion rénale se fait donc principalement par sécrétion tubulaire. Sa demi-vie d'élimination est de  $1,8 \text{ h}$  après administration intraveineuse d'une dose unique. Elle semble supérieure à  $2 \text{ h}$  lors de traitement oral. On retrouve environ 35 à 39 % d'une dose orale de cimétidine sous forme inchangée dans les urines de 24 heures (Bodemar et al. 1981).

La cinétique de la cimétidine n'est pas dose-dépendante. Elle ne dépend pas non plus de la durée du traitement; la cimétidine n'a donc pas d'effet inducteur ou inhibiteur sur son propre métabolisme (Bodemar et al. 1981).

## 3.3 Tolérance

La cimétidine est un médicament largement prescrit avec une très bonne tolérance. Cependant quelques effets indésirables ont parfois été rapportés tels que diarrhées, asthénie, vertiges, céphalées et éruptions cutanées. La cimétidine a un faible effet anti-

---

<sup>2</sup> La concentration plasmatique de  $1 \mu\text{g/ml}$  de cimétidine est associée à une inhibition de 50 % de la sécrétion acide gastrique stimulée chez des patients ayant un ulcère peptique.

androgénique ayant provoqué occasionnellement gynécomastie et impuissance chez des hommes recevant de fortes doses. Ces effets indésirables sont fréquemment liés à la dose administrée et à la durée du traitement. Ils sont réversibles par diminution des doses ou arrêt du traitement (Martindale). Une élévation de la créatininémie a régulièrement été observée chez des patients traités par la cimétidine, mais cette élévation n'est pas cliniquement significative car elle n'est pas liée à une altération de la fonction rénale (Dubb et al. 1978). Elle est probablement due à une inhibition de la sécrétion tubulaire rénale de la créatinine (Burgess et al. 1982).

### 3.4 Mécanismes d'interaction

De nombreuses études *in vitro* et *in vivo* ont montré que des interactions pharmacocinétiques avec la cimétidine peuvent être observées (Somogyi et al. 1987a) :

- au niveau de l'absorption gastro-intestinale par élévation du pH gastrique,
- au niveau du métabolisme hépatique par inhibition des oxydases cytochrome P450-dépendantes responsables de la N-déalkylation, de l'hydroxylation aromatique et de la sulfoxydation,
- au niveau de l'excrétion rénale par inhibition compétitive des processus de sécrétion tubulaire cationique.

Des études sur l'influence de la cimétidine sur le débit sanguin hépatique donnent des résultats controversés. Dans une étude où le débit sanguin hépatique était mesuré par la clairance hépatique du vert d'indocyanine, la cimétidine semblait diminuer le débit sanguin hépatique. Cependant, la clairance hépatique du vert d'indocyanine dépend également, et de façon non négligeable, de sa capture par l'hépatocyte. Le vert d'indocyanine ne semble donc pas être un bon traceur du débit sanguin hépatique. Effectivement, ces résultats n'ont pas été confirmés par ceux d'autres études (Somogyi et al. 1987a).

Des récepteurs histaminiques H1 et H2 sont présents dans le système vasculaire rénal. Cependant, le blocage des récepteurs H2 n'entraîne aucun effet sur la fonction rénale.

La cimétidine n'a pas d'effet non plus sur la sécrétion de protons au niveau proximal et distal (Dubb et al. 1978)

Des interactions par inhibition des processus de sécrétion tubulaire cationique ont été mis en évidence, notamment avec la procainamide, la ranitidine, le triamtérène et la metformine (Van Crugten et al. 1986; Somogyi et al. 1983, 1987b; Muirhead et al. 1986). Elle est également suspectée avec la créatinine (Burgess et al. 1982). Des études chez le chien ont montré qu'elle était rapidement éliminée au niveau rénal, avec une clairance supérieure au débit de filtration glomérulaire, mais inférieure au débit plasmatique rénal. Elle est donc probablement sécrétée au niveau tubulaire (Dubb et al. 1978). D'autre part, la cimétidine est une base faible. A pH physiologique, une partie est présente sous forme cationique (Annexe 3). L'effet inhibiteur de la cimétidine vis-à-vis de la clairance rénale du triamtérène apparaît dans les deux heures suivant l'administration de la cimétidine et dure 6 à 8 heures (Muirhead et al. 1986). Une dose unique de 400 mg de cimétidine diminue la clairance rénale du procainamide tout au long d'une période expérimentale de 12 heures (Somogyi et al. 1983).

La cimétidine ne semble pas interférer avec la clairance rénale d'acides organiques tels que l'acide urique, l'acide para-aminohippurique ou la céphalotine (Dubb et al. 1978; Van Crugten et al. 1986). Aucun effet de la cimétidine sur la clairance rénale de composés neutres n'a été rapporté.

Le transport actif d'un certain nombre de cations organiques et la compétition entre ces cations pour leur capture hépatique ont été rapportés (Eaton et al. 1978). La cimétidine provoquant une inhibition compétitive de la sécrétion rénale de certains cations, elle pourrait de même entrer en compétition avec la capture de ces cations par les hépatocytes.

Bien qu'un grand nombre d'interactions pharmacocinétiques avec la cimétidine aient été décrites, relativement peu de médicaments sont l'objet d'une interaction ayant une

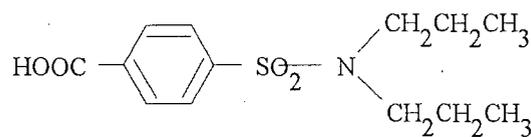
incidence clinique. Ceci peut être du au large index thérapeutique de la plupart d'entre eux (Somogyi et al. 1987a).

#### 4. PROBENECIDE

##### 4.1 Utilisation thérapeutique

Le probénécide est un inhibiteur compétitif du transport des acides organiques au niveau du rein et d'autres organes (Laskin et al. 1982b; Kenwright et al. 1973). Il fut développé initialement en temps qu'uricosurique dans le traitement de la goutte. Son activité est liée à son inhibition compétitive de la réabsorption tubulaire proximale de l'acide urique (Cunningham et al. 1981). Cependant, ses propriétés d'inhibition compétitive de transport membranaire anionique ont conduit à l'utiliser en association avec des médicaments éliminés par ce type de transport afin d'augmenter leur demi-vie. C'est notamment le cas des pénicillines dont il augmente les concentrations plasmatiques et au niveau du liquide céphalorachidien (Cunningham et al. 1981). La posologie usuelle pour diminuer la sécrétion rénale des pénicillines est de 500 mg quatre fois par jour. Des doses uniques d'un gramme sont également utilisées dans le traitement minute des infections génitales à gonocoques (Martindale).

**Figure 8 : Formule chimique plane du probénécide**



Par ailleurs, il est également classiquement utilisé en tant qu'inhibiteur compétitif du transport actif d'anions organiques au niveau du rein, du cerveau, du foie et de l'oeil (Cunningham et al. 1981).

## 4.2 Pharmacocinétique

### *Absorption*

L'absorption du probénécide est complète après administration orale de 0,5 à 2 g. Après la phase d'absorption, les taux plasmatiques et le profil plasmatique du probénécide sont similaires à ceux observés après administration intraveineuse. Le pic plasmatique survient entre 1 h et 5 h après l'administration per os (Cunningham et al. 1981). L'activité maximale, déterminée par l'effet sur les taux plasmatiques de pénicilline, se manifeste environ deux heures après une dose orale de probénécide et dure environ huit heures (Cunningham et al. 1981).

### *Distribution*

Le probénécide et ses métabolites sont largement liés aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine. La liaison du probénécide à l'albumine est de 83 à 95 % pour des concentrations de 20 à 176 µg/ml; sa liaison aux globulines n'est que de 28 à 33 %. Les métabolites sont liés à 59-81 % aux protéines plasmatiques (Cunningham et al. 1981). Le volume de distribution apparent, déterminé après administration intraveineuse, est d'environ 11 l. Après administration de 500 mg quatre fois par jour, la concentration plasmatique à l'équilibre était de 22,5 µg/ml. Les concentrations tissulaires sont plus faibles que celles observées au niveau plasmatique, à l'exception de celles retrouvées dans les tubules rénaux <sup>3</sup> (Cunningham et al. 1981).

### *Métabolisme*

Il est largement métabolisé par glucuroconjugaison du groupe carboxyle (environ 20 %) et par oxydation des chaînes alkyl (environ 70 %). Quatre métabolites oxydés

---

<sup>3</sup> Ces résultats proviennent d'études chez l'animal.

sont ainsi formés, un alcool primaire, l'acide carboxylique correspondant, un alcool secondaire et un dérivé N-dépropylé dont la formation est associée à la libération d'acide propionique. Par contre, le noyau organique ne subit pas de métabolisation oxydative. Il n'y a pas non plus de conjugaison avec la glycine. Les concentrations plasmatiques des métabolites oxydés sont bien plus faibles que celles du probénécide (environ 10 % de la dose circulant). Leur activité uricosurique est similaire à celle du probénécide. Leurs effets sur les autres transports actifs n'ont pas été étudiés (Cunningham et al. 1981).

### *Elimination*

La demi-vie du probénécide est soumise à une forte variation interindividuelle. De plus, elle est dose-dépendante après administration intraveineuse ou orale. Elle est de 2 à 6 h après une dose de 0,5 à 1 g, et de 4 à 12 h après une dose de 2 g (Cunningham et al. 1981). La clairance métabolique représente environ 90 % de la clairance systémique du probénécide. L'excrétion rénale est la principale voie d'élimination des métabolites; l'excrétion fécale représente moins de 20 % de la dose. L'excrétion rénale du probénécide inchangé est minime (1 à 2 ml/min) et dépend du débit et du pH urinaire. Par contre, elle est indépendante de la dose. L'élimination rénale des métabolites est plus rapide que celle du probénécide (Cunningham et al. 1981).

75 à 88 % de la dose sont retrouvés dans les urines de 96 heures, dont 5 à 11 % de la dose sous forme inchangée, et 16 à 47 % sous forme de l'acyl glucuronide. Le reste de la dose est représentée par les quatre autres métabolites, présents en quantité équivalente (Cunningham et al. 1981).

### 4.3 Tolérance

Le probénécide est généralement bien toléré, bien qu'aient été signalés : céphalées, anorexie, nausées, gencives douloureuses, sensations vertigineuses, mictions fréquentes, anémie occasionnelle. Quelques rares réactions anaphylactiques ou

d'hypersensibilité ont également été observées, avec fièvre, prurit et dermatite (Vidal 1993).

#### 4.4 Mécanismes d'interaction

Le probénécide inhibe le transport membranaire de nombreux anions organiques. Cette inhibition compétitive a été mise en évidence notamment au niveau rénal et de la barrière hémato-méningée, pour des composés endogènes et exogènes (Cunningham et al. 1981; Hedaya et al. 1989; Spector et al. 1974). Il diminue la clairance rénale de composés tels que les pénicillines et autres antibiotiques à cycle bêta-lactam, l'acide para-aminohippurique, le furosémide, l'acide aminosalicyle (Cunningham et al. 1981). L'importance de l'interaction observée avec les céphalosporines semblent être due à leur mécanisme d'excrétion rénale, à la dose de probénécide et à la durée séparant l'administration des deux substances, beaucoup plus qu'à la durée du traitement par le probénécide (Cunningham et al. 1981; Brown 1993). Elle dépend également de la proportion de leur clairance rénale par rapport à la clairance totale. La diminution du captage hépatique de la rifamycine, du vert d'indocyanine et de la bromosulfophtaléine a également été observée lors d'administration concomitante de probénécide (Kenwright et al. 1973). Son action inhibitrice des transports actifs semble liée aux concentrations de la fraction libre (Cunningham et al. 1981). Il est largement utilisé dans des études d'interaction médicamenteuse, notamment au niveau de l'élimination rénale (Laskin et al. 1982b). Certains auteurs ont trouvé que l'action du probénécide au niveau rénal ne semblait pas suffisante pour expliquer l'importance de l'augmentation des concentrations plasmatiques de plusieurs antibiotiques. Ils ont suggéré que le probénécide pouvait également diminuer le volume de distribution par compétition au niveau des sites de fixation tissulaire ou par inhibition compétitive de leur transport vers les tissus (Cunningham et al. 1981).

Il faut cependant noter que l'inhibition du transport rénal de composés neutres (ex: androstérone) et basiques (ex: phényléthylamine) par le probénécide a également

été décrite (Cunningham et al. 1981). Par contre, le probénécide n'a pas d'effet sur le transport hématoméningé du lactate qui se fait par diffusion et transport actif (LaManna et al. 1993)

Son effet inhibiteur de la clairance rénale, déterminé par son effet sur les concentrations plasmatiques de pénicilline, est maximal environ deux heures après l'administration orale et dure environ huit heures (Cunningham et al. 1981). L'administration orale d'un gramme de probénécide diminue la clairance rénale de l'aciclovir d'environ un tiers. Cette diminution de la clairance rénale de l'aciclovir entraîne une augmentation de 40 % de l'AUC et une diminution de 18 % de sa demi-vie (Laskin et al. 1982b).

Le probénécide inhibe également la glucuronidation hépatique de plusieurs composés tels que le paracétamol, le lorazépam, le zomepirac et la zidovudine (Kornhauser et al. 1989; de Miranda et al. 1989; Abernathy et al. 1985; Smith et al. 1985). Des études in vitro ont montré qu'il inhibait également la conjugaison avec la glycine, bien que cette réaction ne soit pas mise en oeuvre pour son métabolisme (Cunningham et al. 1981).

Du fait de sa forte liaison aux protéines plasmatiques, le probénécide est également susceptible d'interagir avec d'autres substances fortement liées (Cunningham et al. 1981).

## METHODOLOGIE

### 1. SCHEMA DE L'ETUDE

#### 1.1 Schéma général

Cet essai a été conduit en ouvert, en chassé-croisé randomisé et équilibré,<sup>4</sup> avec quatre séquences séparées par un laps de temps d'une semaine. Douze volontaires sains masculins ont participé à cette étude.

Lors de chaque séquence, les volontaires recevaient à jeun une dose unique d'1 g de valaciclovir per os. Les traitements concomitants étaient soit :

- a) 1 g de probénécide administré deux heures avant l'administration du valaciclovir (PROBENECIDE);
- b) Deux doses de 800 mg de cimétidine, administrées dix heures et une heure avant le valaciclovir (CIMETIDINE);
- c) une association des traitements a) et b) (ASSOCIATION);
- d) pas de traitement concomitant (CONTROLE).

Un métabolite de l'aspartame interagissant avec le dosage analytique du valaciclovir, les volontaires devaient s'abstenir de consommer de l'aspartame pendant les 48 heures précédant les jours d'étude. Ils devaient également ne pas boire d'alcool pendant les 24 heures précédant l'administration de valaciclovir. Pour chaque séquence, les volontaires étaient hospitalisés la veille au soir de l'administration du valaciclovir pour une période de 36 heures. A partir de leur admission dans l'unité de recherche clinique, ils devaient suivre un régime alimentaire et hydrique standardisé et identique pour les quatre séquences, ceci afin de minimiser les variations de débit et de pH urinaire entre

---

<sup>4</sup> Les sujets participaient aux quatre séquences de l'étude dans un ordre aléatoire, mais de façon à ce que le même nombre de sujets reçoivent chaque traitement pour une même séquence.

les différentes séquences. La consommation de caféine n'était pas autorisée les jours d'étude afin d'éviter ses effets diurétiques.

Des prélèvements sanguins étaient effectués pendant les 24 heures suivant l'administration du valaciclovir pour le dosage plasmatique du valaciclovir, de l'aciclovir, de la cimétidine et du probénécide. Le dosage plasmatique du valaciclovir n'était effectué que jusqu'au temps 3 h après son administration. Les urines de 24 heures étaient recueillies en douze fractions pour le dosage de l'aciclovir.

## 1.2 Remarques sur la méthodologie de l'étude

Tous les temps de l'étude ont pour référence l'administration du valaciclovir (T0).

La dose d'1g de valaciclovir correspond à la dose unitaire efficace utilisée dans un grand nombre d'essais cliniques.

La dose de probénécide a été fixée à 1 g car c'est une dose bien tolérée, qui a montré son effet inhibiteur sur la clairance rénale de l'aciclovir. Le probénécide était administré deux heures avant le valaciclovir car son activité inhibitrice sur la clairance rénale des pénicillines est maximale environ deux heures après son administration.

La dose de 800 mg de cimétidine fait partie des doses utilisées en thérapeutique. De plus, elle produit un effet presque maximal dans les études d'interaction (Somogyi et al. 1987a). Deux doses de cimétidine étaient administrées, dix heures et une heure avant l'administration du valaciclovir. La première dose avait pour but de diminuer l'acidité gastrique nocturne afin d'observer si le pH gastrique avait un effet sur l'absorption du valaciclovir. La deuxième était administrée une heure avant l'administration du valaciclovir, car l'effet inhibiteur de la cimétidine sur la clairance rénale du triamterène se manifeste dans les deux heures suivant son administration (Muirhead et al. 1986).

La cimétidine augmente le pH gastrique jusqu'à des valeurs de 3 à 5 (Somogyi et al. 1982). Ceci provoque une augmentation de la dissolution des acides faibles, tels que le probénécide, modifiant ainsi leur absorption. L'absorption du probénécide étant

complète après administration orale, il est peu probable qu'elle varie sous l'influence de la cimétidine.

La clairance rénale du probénécide dépend du pH et du débit urinaire. Les volontaires étaient donc soumis à un régime alimentaire et hydrique, standardisé et identique pour chaque séquence, afin de minimiser ces variations entre les séquences. Le régime hydrique était abondant afin de permettre des recueils urinaires fréquents. Les repas avaient une faible teneur en protéines, ceci afin d'éviter l'augmentation du débit de filtration glomérulaire qui est associée aux repas riches en protéines.

Les études réalisées précédemment avec le valaciclovir ont montré que celui-ci n'était plus détectable dans le plasma dans les trois heures suivant l'administration. Pour cette étude, les prélèvements sanguins pour le dosage du valaciclovir n'étaient donc effectués que jusqu'au temps 3 h.

Le sang pour le dosage du valaciclovir et de l'aciclovir était prélevé sur tubes d'EDTA prérefroidis, et centrifugé à +4°C dans les 30 minutes suivant le prélèvement. En effet, le froid et l'EDTA ralentissent l'hydrolyse du valaciclovir en aciclovir due aux estérases plasmatiques.

La clairance rénale de l'aciclovir était mesurée sur chaque intervalle de recueil afin d'examiner s'il existait une corrélation entre celle-ci et les concentrations plasmatiques de cimétidine et de probénécide.

### 1.3 Remarques sur la tolérance a priori

La cimétidine et l'aciclovir ont généralement une excellente tolérance et un large index thérapeutique. Le probénécide a aussi une bonne tolérance. Le valaciclovir n'a pas d'activité pharmacologique propre. Par ailleurs, dans tous les essais cliniques, le profil de tolérance observé après administration de valaciclovir est identique à celui de l'aciclovir. De ce fait, si le probénécide ou la cimétidine entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de valaciclovir par diminution de la conversion en aciclovir, cette augmentation n'aurait probablement pas d'incidence clinique.

Etant donné le large index thérapeutique de l'aciclovir et la variabilité de sa cinétique après administration de valaciclovir, une réduction de la clairance rénale de l'aciclovir sous l'influence de la cimétidine ou du probénécide est peu susceptible d'entraîner une augmentation cliniquement significative du pic plasmatique de l'aciclovir. Par contre, sa demi-vie d'élimination pourrait être significativement augmentée. Les volontaires ne recevant qu'une dose unique et l'aciclovir étant très bien toléré, cette prolongation de la demi-vie est donc peu susceptible d'avoir des conséquences cliniques.

Aucune interaction entre la cimétidine et le probénécide n'a été reportée dans la littérature à ce jour.

#### 1.4 Détermination du nombre de sujets

Lors d'une étude précédente chez des volontaires sains, la variance intrasujet pour l'AUC log-transformée de l'aciclovir a été estimée à 0,0092  $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ . En tenant compte de cette valeur, il a été calculé que 12 sujets devaient participer à l'étude afin de pouvoir détecter une différence d'au moins 33 % de l'AUC de l'aciclovir entre les différents traitements, avec une puissance de 90 % au degré de signification 0,05.

## 2. SELECTION DES SUJETS

Douze volontaires sains masculins ont participé à cette étude.

Le bilan de pré-inclusion comportait :

- un entretien médical,
- un examen clinique,
- un ECG à 12 dérivations,
- un bilan sanguin (biochimie-hématologie)
- une analyse d'urine,
- une recherche de toxiques urinaires.

Pour participer à l'étude, les sujets devaient être âgés de 18 à 55 ans et ne pas avoir d'anomalie clinique lors de l'examen médical. Ils ne pouvaient prendre part à l'étude si :

- ils prenaient d'autres médicaments, y compris des médicaments d'automédication; ou
- ils avaient participé dans les deux mois précédents à un autre essai clinique; ou
- ils avaient fait un don de sang dans les deux mois précédents; ou
- la recherche de toxiques urinaires s'avérait positive; ou
- ils avaient reçu de l'aciclovir et l'avaient mal toléré.

Les volontaires reçurent lors d'une réunion d'information une copie du planning et des procédures de l'étude, ainsi qu'une feuille d'information expliquant le but de l'étude et les effets indésirables susceptibles d'apparaître. Les volontaires souhaitant participer à l'étude devaient donner leur consentement éclairé par écrit avant le début de celle-ci. Les sujets pouvaient abandonner l'étude à tout moment si ils le souhaitaient. Un volontaire pouvait être exclu de l'étude à tout moment par le médecin responsable si celui-ci l'estimait nécessaire. Dans ce cas, un examen médical ainsi que les bilans de fin d'étude auraient été réalisés et inscrits dans le cahier d'observation.

Les sujets reçurent à la fin de l'étude une indemnité en compensation des contraintes liées à celle-ci.

### 3. DEROULEMENT DE L'ETUDE

#### 3.1 Ethique

Le protocole et le cahier d'observation étaient soumis à l'approbation d'un comité d'éthique. L'accord de celui-ci devait être obtenu avant le début de l'étude.

### 3.2 Médicaments à l'étude

Le valaciclovir était fourni par les Laboratoires Wellcome sous forme de comprimés à 500 mg. Des comprimés à 800 mg de cimétidine, commercialisés par les laboratoires Smith Kline & French, et des comprimés à 500 mg de probénécide, commercialisés par les laboratoires Merck Sharpe & Dohme, furent achetés en pharmacie.

Les volontaires à jeun avalaient les comprimés avec un verre d'eau aromatisée, en suivant le planning de l'étude. Les doses étaient constituées de deux comprimés (soit 1 g) pour le valaciclovir, un comprimé (soit 800 mg) pour la cimétidine et deux comprimés (soit 1 g) pour le probénécide.

### 3.3 Planning de l'étude

Les sujets devaient s'abstenir de consommer de l'alcool la veille, et de l'aspartame pendant les 48 heures précédant chaque jour d'étude. Les volontaires étaient admis dans l'unité clinique la veille au soir de chaque jour d'étude. A partir de ce moment, ils devaient consommer uniquement ce qui figurait sur le planning de l'étude (boisson et repas).

Lors de chaque séquence :

- des prélèvements pour un bilan sanguin (biochimie - hématologie) étaient réalisés avant l'administration de valaciclovir, et lorsque les sujets quittaient l'unité clinique (au temps 24 h).
- le sang était prélevé aux temps T0 - 0,25 - 0,5 - 0,75 - 1 - 1,25 - 1,5 - 2 - 2,5 - 3 h pour le dosage du valaciclovir et de l'aciclovir; et aux temps 4 - 5 - 6 - 8 - 10 - 12 - 16 - 24 h pour le dosage de l'aciclovir.
- les urines étaient recueillies sur les périodes suivantes : 0-0,5 h; 0,5-1 h; 1-1,5 h; 1,5-2 h; 2-3 h; 3-4 h; 4-6 h; 6-8 h; 8-10 h; 10-12 h; 12-16 h et 16-24 h pour déterminer la clairance rénale de l'aciclovir, et son évolution éventuelle au cours du temps.

Afin d'avoir des recueils urinaires fréquents, il était demandé aux volontaires de boire fréquemment 200 ml d'eau aromatisée ou non, selon le planning de l'étude (-2 h, -1 h, -0,5 h, T0, 0,5 h, 1 h, 1,5 h, 2 h, 3 h, 4,25 h, 6 h, 8 h, 10,25 h, 12 h et 16 h). Des repas standardisés à faible teneur en protéines étaient fournis aux temps 4,25 et 10,25 h.

Lorsque les sujets recevaient également du probénécide ou de la cimétidine, des prélèvements sanguins additionnels étaient réalisés aux temps T0 - 0,5 - 1 - 1,5 - 2 - 3 - 4 - 6 - 8 - 10 - 12 - 16 - 24 h pour la détermination de leurs concentrations plasmatiques.

Les différentes séquences de l'étude étaient séparées entre elles par un laps de temps d'une semaine.

### 3.4 Prélèvements

#### *Prélèvements sanguins*

Au début de chaque jour d'étude, un cathéter hépariné était posé au pli du coude sous anesthésique local. Les prélèvements sanguins étaient effectués par le biais de ce cathéter jusqu'au temps 16 heures. Le cathéter était ensuite retiré; le prélèvement 24 heures était réalisé par ponction veineuse.

Le sang était prélevé sur tubes d'EDTA prérefroidis pour le dosage du valaciclovir et de l'aciclovir, et sur tubes héparinés pour le dosage du probénécide et de la cimétidine. Les tubes étaient mis immédiatement sur de la glace pilée et centrifugés à +4°C dans les 30 minutes suivant le prélèvement. Le plasma était immédiatement aliquoté (0,5 à 2 ml selon le produit à doser) et congelé à -20°C jusqu'à l'analyse des composés.

2,5 ml de sang étaient prélevés sur tube d'EDTA pour le bilan hématologique, et 5 ml étaient prélevés sur tube hépariné pour le bilan biochimique. Ces deux bilans étaient faits le jour même.

### *Recueils urinaires*

Les urines étaient recueillies dans des flacons préalablement pesés, de taille suffisante pour contenir le volume escompté sur un intervalle de recueil. A la fin de chaque intervalle, les flacons étaient secoués afin de bien mélanger leur contenu. Les volumes urinaires étaient pesés avec une balance précise au gramme près, et le pH était mesuré (pHmètre). Un aliquot de 9 ml était ensuite transféré dans un tube contenant 1 ml d'acide trichloracétique à 10 %, et congelé à -20°C.

### *Analyse d'urine*

Lors de l'examen de préinclusion et lors du dernier jour de l'étude, une analyse urinaire était faite par bandelette urinaire pour rechercher la présence de glucose, sang, corps cétoniques, protéines et déterminer le pH. Un aliquot de 10 ml était analysé le jour même par microscopie urinaire.

## 3.5 Méthodes de dosage

### *Aciclovir*

Le dosage de l'aciclovir dans le plasma et les urines était réalisé par une méthode radioimmunologique développée par les Laboratoires Wellcome. La limite de quantification est de 0,04  $\mu\text{M}$  dans le plasma, et de 0,80  $\mu\text{M}$  dans les urines.

Principe de la méthode : L'échantillon à doser est incubé avec des quantités définies d'aciclovir tritié et d'un anticorps monoclonal spécifique de l'aciclovir. A la fin de l'incubation, l'aciclovir libre est séparé de celui lié à l'anticorps monoclonal par précipitation de ce dernier à l'aide d'un deuxième anticorps, et centrifugation. Le surnageant est éliminé, et le précipité est repris par de l'acide chlorhydrique. Le comptage est réalisé par un compteur à scintillation bêta, après addition de scintillant à la solution acide. La concentration d'aciclovir de l'échantillon est déterminée en se référant à une courbe de calibration. Cette courbe est établie par détermination du

pourcentage de fixation pour des échantillons standards de concentration connue. La courbe de calibration permet de déterminer des concentrations de 0,01 à 1  $\mu\text{M}$ .

### *Valaciclovir*

Une méthode de chromatographie liquide à haute performance (HPLC) en phase inverse a été développée par les Laboratoires Wellcome pour le dosage du valaciclovir dans le plasma (Weller et al. 1993). La limite de quantification dans le plasma est de 0,22  $\mu\text{M}$ .

Principe de la méthode : Les échantillons plasmatiques sont déprotéinisés et acidifiés par addition d'acide trichloracétique. Après centrifugation, le surnageant est injecté dans le système chromatographique comportant une colonne  $\text{C}_{18}$ . La phase mobile est constituée de tampon de formate d'ammonium pH 3,5, contenant 10 % d'acétonitrile. La détection se fait par mesure de l'absorption UV à 254 et 280 nm. La concentration de l'échantillon est déterminée par référence à une courbe de calibration permettant de mesurer des concentrations de 0,25 à 10  $\mu\text{M}$ .

### *Cimétidine*

Les concentrations plasmatiques de cimétidine ont été mesurées à l'aide d'une méthode HPLC développée par les Laboratoires Wickham (Royaume Uni). La limite de quantification dans le plasma est de 40 ng/ml, soit 0,16  $\mu\text{M}$ .

Principe de la méthode : Un étalon interne (SKF 92374) est ajouté à l'échantillon plasmatique. La cimétidine et l'étalon interne sont ensuite extraits par extraction liquide-liquide avant d'être injectés dans le système chromatographique. La première extraction est faite avec de l'éthanol après alcalinisation du milieu à pH 9. Le surnageant organique est séparé puis acidifié. Il est extrait par de l'acétonitrile après addition de carbonate de potassium. Après centrifugation, la phase organique est injectée dans le système chromatographique comportant une colonne Lichrosorb Si60. La phase mobile est constituée de (acétonitrile, méthanol, eau, hydroxyde d'ammonium

20 % : 425, 60, 12, 3). La détection se fait par mesure de l'absorption UV à 226 nm. La concentration de l'échantillon est déterminée par référence à une courbe de calibration permettant de mesurer des concentrations de 0,16 à 20 µM.

### *Probénécide*

Le probénécide a été dosé dans le plasma par une méthode HPLC en phase inverse développée par le laboratoire Clinical Innovations (Royaume Uni). La limite de quantification est de 1,75 µM.

Principe de la méthode : L'indoprofène, choisi comme étalon interne, est ajouté à l'échantillon plasmatique avant extraction. Une double extraction liquide-liquide est ensuite réalisée, la première ayant lieu avec de l'éther après acidification de l'échantillon plasmatique. La phase étherée est évaporée à sec, puis reprise par de l'acétonitrile avant d'être extraite par un tampon acetate d'ammonium pH 5. Cette phase est injectée dans le système chromatographique comportant une colonne C<sub>18</sub>. La phase mobile est constituée de (tampon acétate pH 5, eau, acétonitrile : 10, 650, 250). La détection se fait par mesure de l'absorption UV à 250 nm. La concentration de l'échantillon est déterminée par référence à une courbe de calibration permettant de mesurer des concentrations de 1,75 à 175 µM.

### 3.6 Recueil des données de tolérance

Tout effet indésirable notifié spontanément par un sujet, quelqu'il soit, était rapporté dans le cahier d'observation avec :

- son intensité, sa gravité et son imputabilité,
- son délai d'apparition et sa durée,
- la séquence de l'étude correspondante,
- l'éventuelle action entreprise.

## 4. ANALYSE DES DONNEES

### 4.1 Analyse pharmacocinétique

La dose exacte de valaciclovir, déterminée à partir du certificat d'analyse, a été utilisée pour tous les calculs, après conversion en unité molaire. Les paramètres pharmacocinétiques du valaciclovir et de l'aciclovir ont été déterminés individuellement, de façon modèle-indépendante, en utilisant le temps exact écoulé depuis la prise de valaciclovir. Les concentrations urinaires d'aciclovir ont été corrigées par le facteur de dilution lié à l'addition d'acide trichloracétique au moment du prélèvement.

La concentration au pic plasmatique ( $C_{max}$ ) et le délai d'apparition de celui-ci ( $T_{max}$ ) proviennent directement des données expérimentales. Les autres paramètres pharmacocinétiques ont été déterminés de façon modèle-indépendante à l'aide du logiciel Excel. L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps jusqu'à la dernière concentration mesurable ( $C_t$ ) a été calculée par la méthode des trapèzes ( $AUC_{(0-t)}$ ). La constante d'élimination pour l'aciclovir ( $k_e$ ) a été obtenue par régression linéaire de la portion terminale de la courbe du logarithme des concentrations en fonctions du temps, entre les points 6 h et 16 h. Au delà du temps 16 h, la pente de la courbe s'infléchit. Cela correspond à une absorption tardive au niveau du tube digestif. En effet, cet infléchissement n'est pas observé après administration intraveineuse d'aciclovir. La pente entre les temps 6 h et 16 h après l'administration correspond à la meilleure approche de la pente d'élimination de l'aciclovir.

La valeur de  $k_e$  était ensuite utilisée pour extrapoler la valeur de l'AUC à l'infini ( $AUC_{(0-\infty)}$ ). Pour l'aciclovir, la demi-vie d'élimination plasmatique ( $t_{1/2}$ ), la clairance systémique apparente ( $Cl/f$ ) et la clairance rénale ( $Cl_r$ ) ont également été déterminées. La quantité d'aciclovir retrouvée sous forme inchangée dans les urines a été calculées par recueil, entre les temps  $t_1$  et  $t_2$  ( $Ae_{(t_1-t_2)}$ ), et sur les 24 h suivant l'administration de valaciclovir ( $Ae_{(0-24)}$ ). Les formules mathématiques suivantes ont été utilisées :

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_e} \qquad AUC_{(0-\infty)} = AUC_{(0-t)} + \frac{C_t}{k_e}$$

$$\frac{Cl}{f} = \frac{dose}{AUC_{(0-\infty)}}$$

$$Clr = \frac{Ae_{(0-24)}}{AUC_{(0-24)}} \qquad Clr_{(t1-t2)} = \frac{Ae_{(t1-t2)}}{AUC_{(t1-t2)}}$$

où  $Clr_{(t1-t2)}$  et  $AUC_{(t1-t2)}$  sont respectivement la clairance rénale et l'aire sous la courbe de l'aciclovir entre les temps  $t1$  et  $t2$ .

Les concentrations inférieures aux limites de quantification ont été considérées comme nulle dans le calcul de l'AUC et la construction des profils plasmatiques.

Pour le valaciclovir, le petit nombre de points du profil plasmatique ne permettait pas de déterminer de façon fiable la constante d'élimination  $k_e$ . De ce fait, seuls les paramètres  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  et  $AUC_{(0-t)}$  ont pu être calculés.

#### 4.2 Analyse statistique

La moyenne et l'écart-type ont été calculées pour les caractéristiques démographiques.

Les traitements concomitants ont été listés, ainsi que les valeurs des bilans biochimiques et hématologiques. Les valeurs hors des valeurs normales du laboratoire étaient mises en évidence par l'apparition d'une lettre à côté de la valeur, "H" si elles étaient supérieures à la limite maximale, et la lettre "L" si elles étaient inférieures à la limite minimale. Les résultats de l'analyse urinaire ont été listés.

Les paramètres pharmacocinétiques du valaciclovir et de l'aciclovir ont été analysés comme suit.

#### *Valaciclovir*

Les paramètres cinétiques moyens pour chaque traitement furent comparés entre eux.

Le logarithme décimale de l' $AUC_{(0-3)}$  et de la  $C_{max}$  du valaciclovir furent soumis à une

analyse de variance prenant en compte les sources de variation dues aux sujets, à la séquence et au traitement concomitant. La possibilité d'une éventuelle influence de la séquence précédente (carryover) était examinée; si elle n'était pas significative, elle était retirée du modèle statistique. Les moyennes géométriques<sup>5</sup> étaient calculées pour chaque traitement concomitant. Les points estimés et les intervalles de confiance à 95 % déterminés étaient dépendants de la présence ou de l'absence d'une interaction significative entre les effets du probénécide et de la cimétidine.

1) Si une interaction entre ces deux produits<sup>6</sup> était significative, les points estimés et les intervalles de confiance à 95 % étaient calculés pour le rapport de chaque traitement par rapport au traitement contrôle.

2) Si il n'y avait pas d'interaction significative entre les effets de ces deux produits, les points estimés et les intervalles de confiance à 95 % étaient calculés pour le rapport de l'effet global de chaque produit pris individuellement<sup>7</sup>.

La  $T_{\max}$  médiane était calculée pour chaque traitement. L'interaction entre la cimétidine et le probénécide était examinée pour chaque sujet en déterminant les différences de  $T_{\max}$  suivantes: a) CIMETIDINE moins CONTROLE, et b) CIMETIDINE moins PROBENECIDE. Ces différences étaient ensuite comparées par un test de Wilcoxon Signed Rank. De même que pour l'analyse statistique de l'AUC<sub>(0-3)</sub> et de la  $C_{\max}$ , les intervalles de confiance à 95 % étaient estimés en fonction de la présence ou de l'absence d'une interaction significative entre les effets de la cimétidine et du probénécide. Si celle-ci n'était pas significative, le test de Wilcoxon Signed Rank était

---

<sup>5</sup> La moyenne géométrique d'un paramètre correspond à l'exponentielle de la moyenne arithmétique du logarithme de ce paramètre. Par exemple, si  $M$  est la moyenne géométrique de l'AUC et  $m$  est la moyenne arithmétique de  $\log(\text{AUC})$ , on a :  $M = 10^m$ .

<sup>6</sup> Dans tout ce paragraphe sur la méthode statistique, le terme "produit" désigne soit la cimétidine, soit le probénécide, selon celui qui est considéré.

<sup>7</sup> Les données des deux séquences où le produit était présent étaient groupées, de même que pour les deux séquences où le produit était absent, afin d'examiner l'effet principal de celui-ci.

utilisé pour calculer l'intervalle de confiance à 95 % pour la différence de médiane entre les traitements où le produit est présent et ceux où il est absent.

Une différence n'est pas statistiquement significative si l'intervalle de confiance à 95% (IC95%) comprend la valeur 1 (ou 100 %). Elle l'est si l'IC95% ne contient pas cette valeur.

### *Aciclovir*

L'analyse statistique pour les paramètres de l'aciclovir a été conduite de façon similaire.

Le pourcentage de la dose retrouvée dans les urines sous forme d'aciclovir inchangé n'a pas été log-transformée avant analyse.

## RESULTATS

### 1. RESPECT DU PROTOCOLE

Il y eut quelques déviations mineures au protocole concernant le laps de temps prévu entre les séquences. Tous les sujets prirent part à leur troisième séquence deux semaines après la seconde, du fait de vacances pendant cet intervalle. Les sujets 1 à 7 et 9, 11 et 12 participèrent à leur quatrième séquence deux semaines après la troisième. Le sujet 10 participa à sa quatrième séquence six jours après la troisième.

### 2. RESUME DES CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES

Douze volontaires sains de sexe masculin, âgés de 22 à 43 ans, participèrent à cette étude. Les valeurs moyennes des caractéristiques démographiques figurent dans le Tableau 5.

**Tableau 5 : Caractéristiques démographiques des sujets de l'étude.**

Paramètre	Moyenne $\pm$ écart-type	Intervalle
Age (années)	31 $\pm$ 6,53	22 - 43
Taille (cm)	182 $\pm$ 8,17	165 - 196
Poids (kg)	82 $\pm$ 17,08	54 - 111

### 3. TOLERANCE

La tolérance au cours de cette étude était très bonne, même avec une AUC du valaciclovir pratiquement multipliée par trois lors du traitement ASSOCIATION. Neuf effets indésirables ont été rapportés par six sujets, dont six rapports de maux de tête. Les autres effets indésirables rapportés étaient un mal de gorge, de l'agitation et des jambes douloureuses. Ils furent tous considérés par le médecin responsable comme non sérieux et non imputable au médicament étudié. Les maux de tête pourraient être attribuables à l'absence de consommation de caféine les jours d'étude chez des personnes habituées à en boire tous les jours. Tous les effets indésirables rapportés furent d'intensité légère ou moyenne. Aucun ne nécessita une action particulière, à l'exception de trois céphalées pour lesquelles les sujets reçurent du paracétamol.

### 4. BILANS BIOLOGIQUES

Les douze sujets eurent à un moment ou à un autre de l'étude une glycémie supérieure aux valeurs normales (jusqu'à 8,7  $\mu\text{M}$ ; valeurs normales : 3,4-6,6  $\mu\text{M}$ ). Ces valeurs furent essentiellement observées à la fin d'une séquence (prélèvement au temps 24 h). Cependant, ces valeurs normales ne sont valables que pour des sujets à jeun. Les valeurs plus élevées observées ici n'étaient donc pas cliniquement significatives.

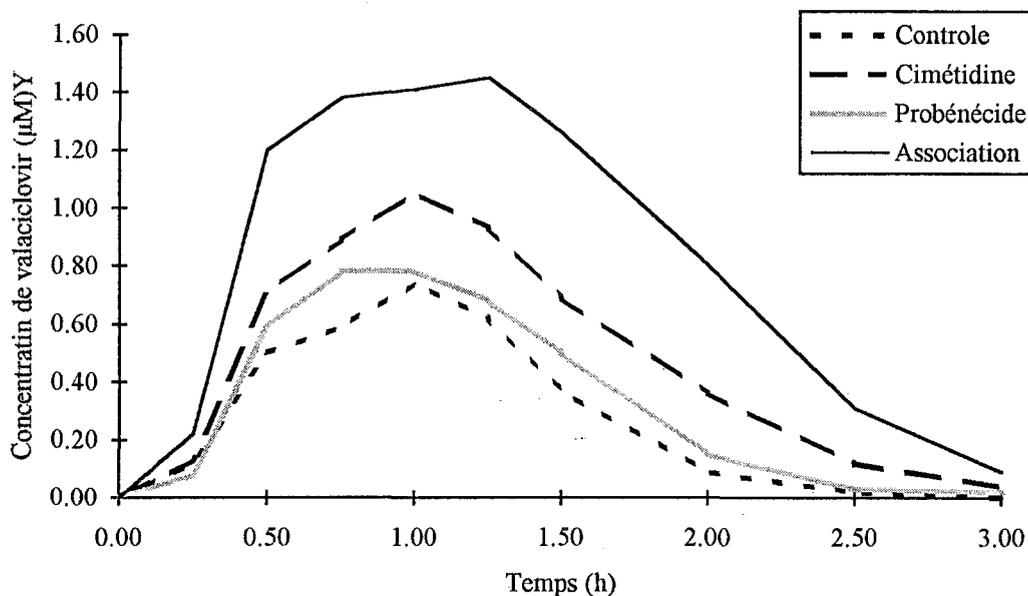
Des concentrations en potassium légèrement abaissées furent observées (jusqu'à 3,3  $\mu\text{M}$ ; valeurs normales : 3,7-5,3  $\mu\text{M}$ ). La plupart d'entre elles étaient juste en dessous des valeurs normales. Ces concentrations légèrement abaissées n'étaient pas cliniquement significatives.

## 5. PHARMACOCINETIQUE

### 5.1 Valaciclovir

Le profil plasmatique moyen pour chaque traitement apparait en Figure 9. Les concentrations plasmatiques maximales observées pour le valaciclovir étaient de  $1,37 \mu\text{M}$  pour le traitement CONTROLE, de  $1,91 \mu\text{M}$  pour le traitement CIMETIDINE, de  $1,77 \mu\text{M}$  pour le traitement PROBENECIDE, et de  $3,68 \mu\text{M}$  pour le traitement ASSOCIATION. Elles n'étaient généralement plus détectables dans les trois heures suivant l'administration du valaciclovir (LOQ :  $0,22 \mu\text{M}$ ), à l'exception de quatre sujets dans le traitement ASSOCIATION, deux dans le traitement CIMETIDINE et un dans le traitement PROBENECIDE. Deux des trois derniers sujets mentionnés avaient une concentration en valaciclovir au temps trois heures à la limite du seuil de quantification ( $0,22$  et  $0,23 \mu\text{M}$ ).

Figure 9 : Profil plasmatique moyen du valaciclovir



Un résumé des paramètres pharmacocinétiques du valaciclovir pour chaque traitement est présenté dans le Tableau 6.

**Tableau 6 : Paramètres pharmacocinétiques du valaciclovir (moyenne  $\pm$  écart-type)**

	CONTROLE	CIMETIDINE	PROBENECIDE	ASSOCIATION
T <sub>max</sub> (h)	1	1	1	1,125
C <sub>max</sub> ( $\mu$ M)	0,81 $\pm$ 0,31	1,24 $\pm$ 0,42	1,00 $\pm$ 0,37	1,90 $\pm$ 0,84
AUC <sub>(0-3)</sub> ( $\mu$ M.h)	0,83 $\pm$ 0,32	1,44 $\pm$ 0,34	1,01 $\pm$ 0,40	2,46 $\pm$ 1,01

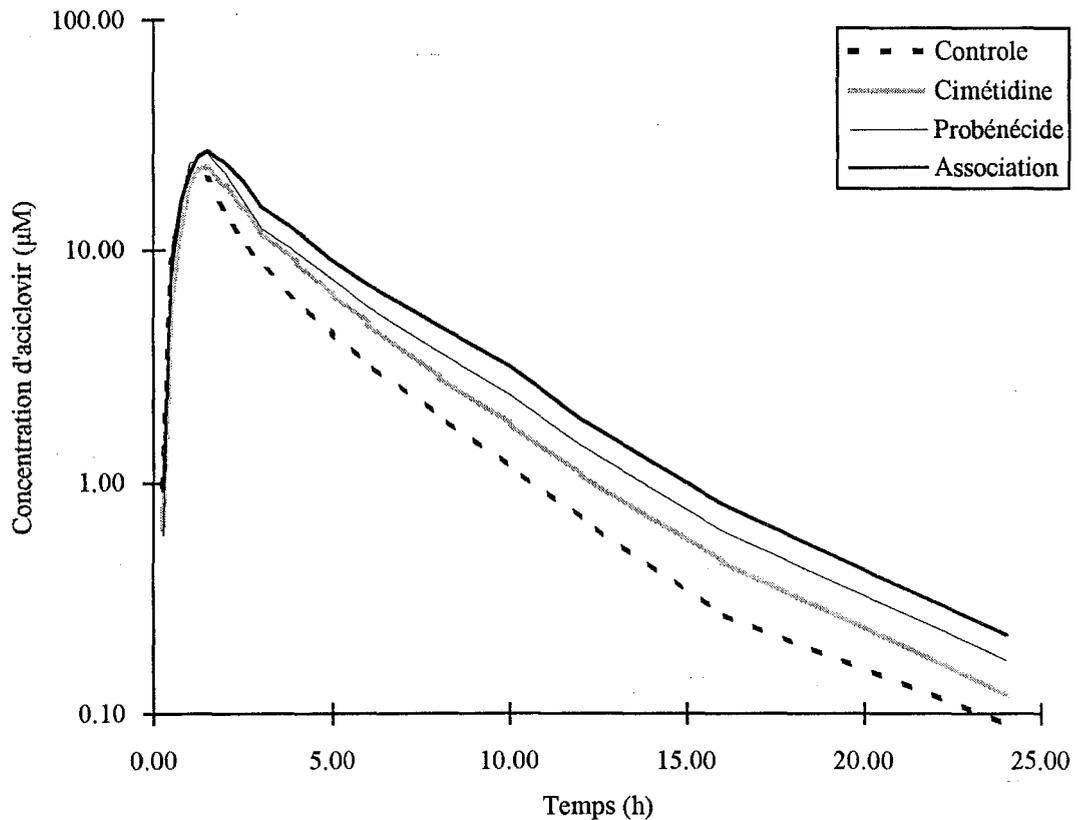
\* Le T<sub>max</sub> est représenté par sa médiane.

Le pic plasmatique du valaciclovir apparaissait au bout d'une heure environ, quelque soit le traitement. La concentration au pic plasmatique augmentait lors d'administration concomitante de cimétidine ou de probénécide. L'augmentation était plus importante lorsqu'ils étaient associés. De même, l'AUC<sub>(0-3)</sub> du valaciclovir augmentait lorsque la cimétidine ou le probénécide était associé, avec un effet plus marqué quand les deux étaient présents. La cimétidine entraînait une augmentation plus importante que le probénécide.

## 5.2 Aciclovir

Le profil plasmatique moyen de l'aciclovir pour chaque traitement apparaît en Figure 10. Les concentrations plasmatiques maximales observées pour l'aciclovir étaient de 34,92  $\mu$ M pour le traitement CONTROLE, de 39,07  $\mu$ M pour le traitement CIMETIDINE, de 44,18  $\mu$ M pour le traitement PROBENECIDE, et de 48,90  $\mu$ M pour le traitement ASSOCIATION. Une élimination plasmatique biphasique était observée, la première phase étant entre 1,5 et 5 h, et la deuxième entre 6 et 24 h approximativement.

Figure 10 : Profil plasmatique moyen de l'aciclovir après administration de valaciclovir



Un résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'aciclovir pour chaque traitement est présenté dans le Tableau 7.

Une faible variation des paramètres du pic plasmatique de l'aciclovir était observée lors d'administration concomitante de cimétidine ou de probénécide. L' $AUC_{(0-\infty)}$  était également augmentée, avec un effet plus marqué du probénécide contrairement à ce qui était observé pour le valaciclovir. L'association de la cimétidine et du probénécide entraînait la plus grande modification de l'AUC.

**Tableau 7 : Paramètres pharmacocinétiques de l'aciclovir après administration de valaciclovir (moyenne ± écart-type)**

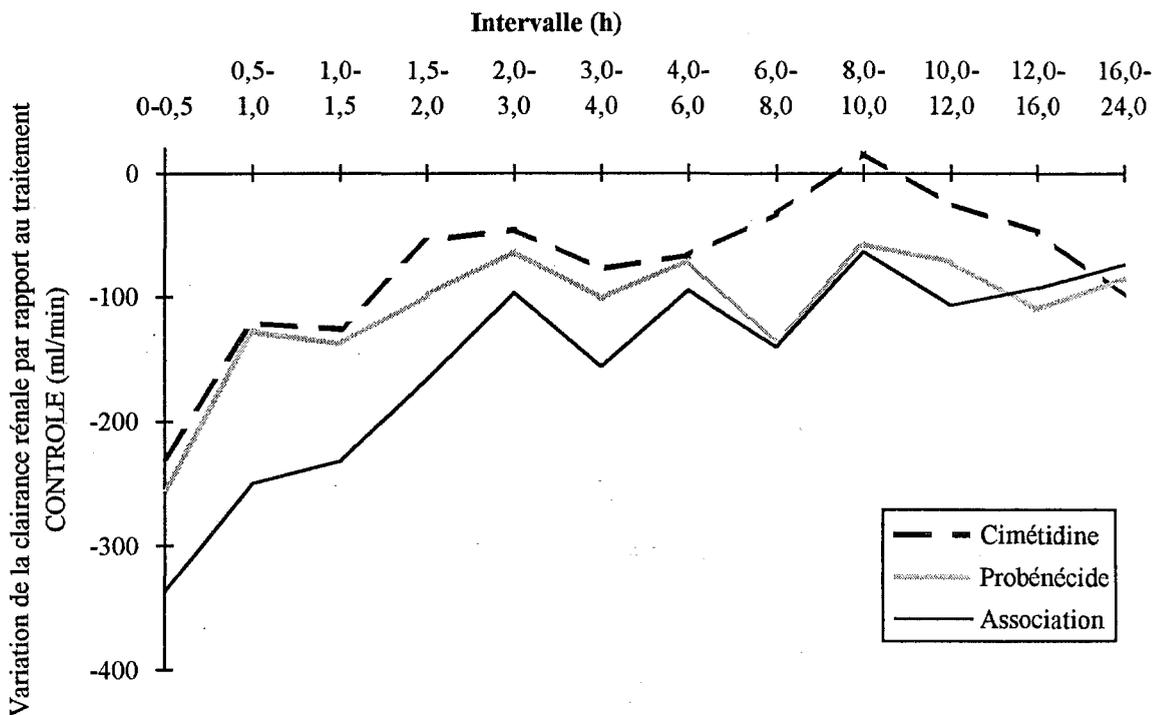
	CONTROLE	CIMETIDINE	PROBENECIDE	ASSOCIATION
T <sub>max</sub> (h)*	1,25	1,5	1,5	1,5
C <sub>max</sub> (µM)	23,77 ± 5,94	25,70 ± 8,73	29,12 ± 9,40	30,61 ± 9,48
AUC <sub>(0-∞)</sub> (µM.h)	69,50 ± 12,63	88,78 ± 18,45	103,31 ± 25,65	121,90 ± 27,01
t <sub>1/2</sub> (h)	2,82 ± 0,14	2,98 ± 0,20	3,13 ± 0,23	3,16 ± 0,28
Cl/f (ml/min)	758 ± 142	598 ± 122	523 ± 129	439 ± 98
% de la dose dans les urines	46,4 ± 8,6	45,9 ± 7,0	44,8 ± 6,4	42,4 ± 9,7
Clr (ml/min)	349 ± 68	273 ± 51	234 ± 59	187 ± 63

\* Le T<sub>max</sub> est représenté par sa médiane.

La clairance systémique apparente de l'aciclovir<sup>8</sup> diminuait de 31 % avec le probénécide, de 21 % avec la cimétidine, et de 42 % avec l'association de ces deux produits par rapport au traitement contrôle. La clairance rénale globale de l'aciclovir diminuait dans les mêmes proportions, soit 33 % avec le probénécide, 22 % avec la cimétidine, et 46 % avec l'association. La diminution de la clairance rénale de l'aciclovir par intervalle de recueil était la plus importante pendant le premier intervalle, de 0-0,5 h (Figure 11). Cependant, la demi-vie d'élimination plasmatique était similaire pour tous les traitements (2,82 à 3,16 h).

<sup>8</sup> L'aciclovir est le seul métabolite du valaciclovir (avec la L-valine). De plus, le valaciclovir excrété sous forme inchangée dans les urines représente moins de 1 % de la dose administrée. On peut donc approximer la clairance systémique apparente de l'aciclovir par  $Cl/f = \frac{Dose}{AUC}$ .

Figure 11 : Variation de la clairance rénale de l'aciclovir au cours du temps, pour chaque traitement par rapport au traitement controle



Les quantités d'aciclovir retrouvées sous forme inchangée dans les urines étaient pratiquement constantes quelque soit le traitement.

### 5.3 Analyse statistique

Aucun effet de carry-over n'a été mis en évidence entre les différentes séquences de l'étude sur les paramètres pharmacocinétiques du valaciclovir ou de l'aciclovir.

#### *Valaciclovir*

Le  $T_{max}$  n'était pas modifié par les traitements concomitants par rapport au traitement controle. L'augmentation de la médiane était inférieure à 8 minutes par rapport au traitement controle pour les deux produits.

L'effet global de la cimétidine sur la  $C_{\max}$  du valaciclovir était indépendant de celui du probénécide. La  $C_{\max}$  était multipliée par 1,71 avec la cimétidine (IC95% : 1,50-1,94), et par 1,36 avec le probénécide (IC95% : 1,19-1,54).

Les effets de la cimétidine sur l' $AUC_{(0-3)}$  du valaciclovir dépendait de la présence ou non du probénécide, et vice-versa. L'effet combiné de la cimétidine et du probénécide semblait plus qu'additif. L' $AUC$  du valaciclovir était multipliée par 1,22 avec le probénécide (IC95% : 1,03-1,44), par 1,82 avec la cimétidine (IC95% : 1,54-2,16) et par 2,95 avec l'association des deux (IC95% : 2,49-3,50).

### *Aciclovir*

L'effet de la cimétidine sur la pharmacocinétique de l'aciclovir était indépendant de celui du probénécide. Le  $T_{\max}$  n'était pas modifié de façon statistiquement significative entre les différents traitements.

La  $C_{\max}$  n'était pas modifiée significativement avec la cimétidine (IC95% : 0,96-1,16). Par contre, elle est multipliée par un facteur 1,20 avec le probénécide (IC95% : 1,09-1,32).

L' $AUC_{(0-24)}$  était multipliée par un facteur 1,23 avec la cimétidine (IC95% : 1,15-1,32), et par 1,42 avec le probénécide (IC95% : 1,32-1,52).

La clairance systémique apparente de l'aciclovir (Cl/f) était diminuée à 81 % de la valeur contrôle avec la cimétidine (IC95% : 76-87 %), et à 71 % de celle-ci avec le probénécide (IC95% : 66-76 %). La clairance rénale de l'aciclovir était réduite de façon semblable : 78 % avec la cimétidine (IC95% : 72-85 %), et 67 % avec le probénécide (IC95 % : 61-72 %).

La demi-vie d'élimination plasmatique de l'aciclovir n'était pas modifiée par la cimétidine; par contre, elle était augmentée de 8 % par le probénécide (IC95% : 4-13 %).

Environ 40 % de la dose était retrouvée dans les urines sous forme d'aciclovir quelque soit le traitement.

## DISCUSSION

### 1. COMPARAISON AVEC DES RESULTATS PRECEDENTS

Les données observées pour l'aciclovir dans le traitement contrôle sont similaires à celles déjà observées après administration d'une dose unique d'un gramme de valaciclovir (Weller et al. 1993), à l'exception de l'AUC (80 % de la valeur publiée) et de la clairance systémique apparente Cl/f (133 % de la valeur précédente, calculée à partir des données publiées).

**Tableau 8 : Comparaison des paramètres de l'aciclovir obtenus après administration d'une dose unique d'1 g de valaciclovir, entre cette étude et des données publiées**

	Traitement CONTROLE	Données publiées (Weller et al. 1993)
T <sub>max</sub> (h)	1,25 (médiane)	1,75 ± 0,63
C <sub>max</sub> (µM)	23,77 ± 5,94	25,09 ± 10,52
AUC <sub>(0-∞)</sub> (µM.h)	69,50 ± 12,63	86,67 ± 26,82
t <sub>1/2</sub> (h)	2,82 ± 0,14	3,03 ± 0,13
Cl/f (ml/min)	758 ± 142	≈ 590 #
% de la dose dans les urines	46,4 ± 8,6	44,3 ± 10,0
Clr (ml/min)	349 ± 68	≈ 260 #

# Données calculées à partir des données publiées en utilisant les formules de la page 48.

Ces différences sont probablement liées à la variabilité de la cinétique du produit et sont peu susceptibles d'être significatives. Dans ces deux études, l'âge moyen des sujets était similaire (27 et 31 ans). Par contre, la taille et le poids moyens des sujets de l'étude de Weller et al. ( $75 \pm 8$  kg et  $176 \pm 8$  cm) étaient inférieures à ceux de notre étude ( $82 \pm 17$  kg et  $182 \pm 8$  cm). Les différences observées pour l'AUC et la clairance totale apparente pourraient s'expliquer par un volume de distribution plus important chez les sujets de cette étude. En effet, le volume de distribution correspond au ratio de la clairance totale sur la constante de vitesse de la phase d'élimination. Donc si le volume de distribution augmente, la clairance totale augmente et l'AUC diminue.

## 2. PHARMACOCINETIQUE DU VALACICLOVIR

L'AUC<sub>(0-3)</sub> du valaciclovir était augmentée avec tous les traitements concomitants. L'augmentation la plus importante, presque trois fois la valeur du traitement contrôle, était observée lorsque la cimétidine et le probénécide étaient associés. Cette augmentation peut être due à une augmentation de l'absorption ou à une diminution de l'effet de premier passage ou de la clairance du valaciclovir. Cependant, la quantité de valaciclovir éliminé dans les urines sous forme inchangée représente moins de 1 % de la dose absorbée, et l'aciclovir et la L-valine sont ses seuls métabolites. La quantité d'aciclovir retrouvée dans les urines étant constante quelque soit le traitement, il est peu probable que cette augmentation de l'AUC du valaciclovir soit lié à une augmentation de l'absorption. L'augmentation du pH gastrique sous l'influence de la cimétidine ne semble donc pas modifier l'absorption du valaciclovir. L'augmentation de l'AUC lors des traitements concomitants par la cimétidine et le probénécide est donc probablement due à une diminution de la clairance et de l'effet de premier passage du valaciclovir.

Le valaciclovir est métabolisé essentiellement au niveau hépatique. A ce niveau, la cimétidine et le probénécide sont connus pour inhiber de façon compétitive la capture

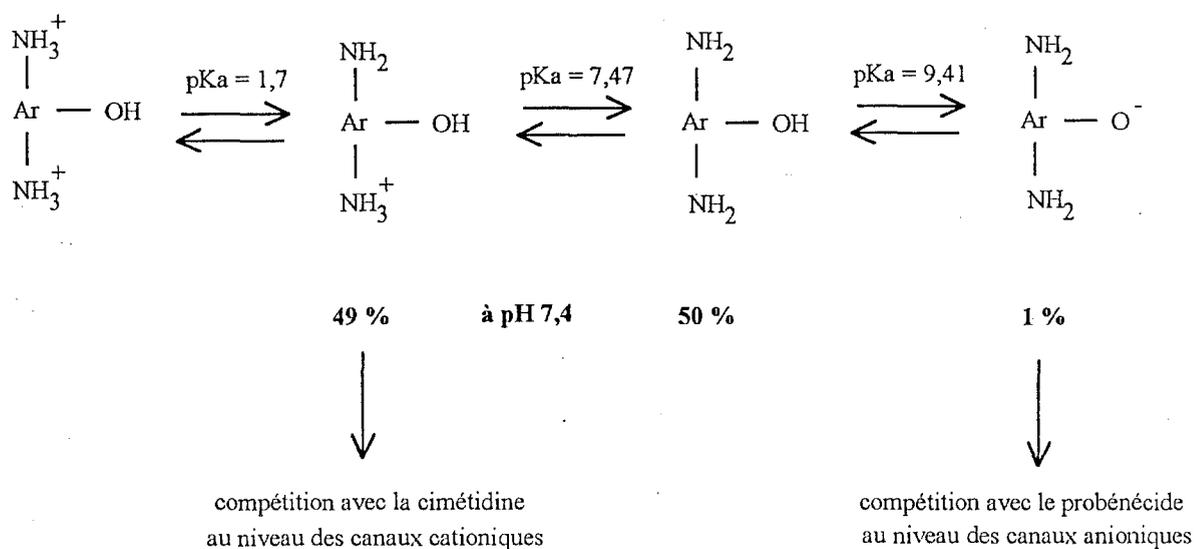
hépatocytaire ou le métabolisme de certains produits. La cimétidine peut modifier le métabolisme par inhibition de certains cytochromes P450. C'est le cas de la warfarine, de la phénytoïne (Somogyi et al. 1987a). Cependant, les cytochromes P450 sont des enzymes microsomales et la conversion du valaciclovir est assuré essentiellement par une hydrolase mitochondriale spécifique. L'activité de la cimétidine sur cette enzyme n'est pas connue, mais aucun effet de la cimétidine sur des enzymes mitochondriales n'a été rapporté dans la littérature. Des résultats controversés ont été publiés sur l'influence de la cimétidine sur le flux sanguin hépatique (Somogyi et al. 1987a). Lorsque cette influence est étudiée avec une substance dont le passage membranaire hépatocytaire ne dépend pas d'un processus actif, la cimétidine n'a pas d'effet significatif sur le débit sanguin hépatique. La clairance hépatique peut également dépendre de la capture hépatique. Le transport actif de cations organiques et une compétition entre la capture hépatocytaire de ces anions ont été mis en évidence (Eaton et al. 1978). Des études plus récentes ont montré que la cimétidine a une activité inhibitrice de la sécrétion rénale d'autres substances telles que le procainamide, la ranitidine, le triamterène et la metformine (Somogyi et al. 1983, 1987b; Muirhead et al. 1986; Van Crugten et al. 1986). Cette interaction serait due à une inhibition compétitive au niveau des processus de sécrétion des cations organiques. La cimétidine serait donc également susceptible d'entrer en compétition avec le transport actif de cations organiques à d'autres niveaux, tel que le foie. Elle pourrait de ce fait inhiber la capture hépatique du valaciclovir.

Le probénécide inhibe la glucuronidation hépatique de certains produits (chapitre 4.4 des Généralités). Ce mécanisme d'interaction ne peut être invoqué ici, le valaciclovir n'étant pas glucuroconjugué. Par ailleurs, aucun effet du probénécide sur le débit sanguin hépatique n'est mentionné dans la littérature.

Le probénécide inhibe également de façon compétitive le transport membranaire actif de certains anions organiques. Ceci a été mis en évidence au niveau de la barrière hématoencéphalique, de l'excrétion rénale et de la capture hépatique. Le probénécide pourrait donc inhiber la capture hépatique du valaciclovir.

A partir des valeurs de pKa (1,7 - 7,47 - 9,41), on peut en déduire que pratiquement 50 % du valaciclovir plasmatique est sous forme cationique et seulement 1 % est sous forme anionique (Figure 12).

**Figure 12 : Formes ioniques du valaciclovir présentes dans le plasma (pourcentages calculés à partir des valeurs de pKa)**



L'hypothèse d'une inhibition compétitive de la capture hépatique du valaciclovir par la cimétidine et le probénécide est compatible avec les résultats obtenus où la cimétidine (inhibiteur du transport cationique) a un effet plus marqué que le probénécide (inhibiteur du transport anionique) sur l'AUC du valaciclovir.

Statistiquement, les effets combinés de la cimétidine et du probénécide sont supérieurs à la somme de leurs effets individuels.

Ceci pourrait être dû à une synergie pharmacologique. En effet, l'équilibre entre les formes ioniques du valaciclovir est un équilibre dynamique. Donc si le transport d'une forme est inhibé, il y aura en compensation un déplacement vers les autres formes. Si le

transport des formes cationique et anionique sont inhibés, l'effet sera plus important que l'addition des effets individuels.

Cependant, il faut également prendre en compte le fait que l'augmentation de l'AUC du valaciclovir peut provenir d'un artefact lié à la méthode de mesure de l'AUC. L'AUC n'a pas été extrapolée à l'infini du fait du petit nombre de points du profil plasmatique. Seule une AUC tronquée a donc été calculée. La sous-estimation de l'AUC est donc proportionnellement plus importante pour les faibles AUC. Ceci pourrait éventuellement être contourné en utilisant la méthode du pool plasmatique pondéré (Louton et al. 1994) (Annexe 5), à condition qu'il n'y ait pas un trop grand nombre de prélèvements dont la concentration soit inférieure à la limite de quantification de la méthode; il y aurait alors un effet de dilution trop marqué.

Bien qu'aucune interaction pharmacologique entre la cimétidine et le probénécide n'ait été rapportée, cette hypothèse ne peut être exclue. L'analyse des concentrations plasmatiques du probénécide et de la cimétidine dès qu'elles seront disponibles devraient permettre d'élucider ce point. Il faudra cependant tenir compte de la présence de l'aciclovir simultanément. Toutefois, ces résultats permettront de discuter de la présence ou non d'une interaction entre ces deux produits dans le cadre de l'étude.

Bien que le probénécide et la cimétidine aient réduit la vitesse de conversion du valaciclovir en aciclovir, aucun changement significatif de la quantité d'aciclovir retrouvé dans les urines n'a été observé. La quantité de valaciclovir métabolisée n'a donc probablement pas été modifiée de façon significative. Il faudrait confirmer ce résultat par le dosage de la CMMG urinaire (métabolite de l'aciclovir) afin de vérifier que le métabolisme de l'aciclovir n'a pas été modifié parallèlement.

Les substances modifiant la vitesse de conversion du valaciclovir sont donc peu susceptibles de modifier la biodisponibilité de l'aciclovir de façon cliniquement significative.

Aucun effet indésirable possiblement attribuable à l'élévation des concentrations plasmatiques de valaciclovir observée pour certains traitements ne fut rapporté au cours de l'étude. Ceci est en accord avec l'absence d'activité pharmacologique propre du valaciclovir dans l'intervalle des concentrations observées pendant l'étude. Cette augmentation des concentrations n'est donc pas considérée comme pouvant avoir une signification clinique.

### 3. PHARMACOCINETIQUE DE L'ACICLOVIR

La pharmacocinétique de l'aciclovir a été beaucoup moins affectée par la cimétidine et le probénécide que celle du valaciclovir. L'AUC moyenne de l'aciclovir fut multipliée par un facteur 1,27 par la cimétidine, 1,48 par le probénécide et 1,75 par l'association des deux. Cette augmentation de l'AUC n'est probablement pas attribuable à une augmentation de la biodisponibilité puisque la quantité d'aciclovir retrouvée dans les urines est similaire quelque soit le traitement. Ceci resterait cependant à confirmer par le dosage de la CMMG urinaire. Cette augmentation de l'AUC est liée à la diminution de la clairance rénale de l'aciclovir<sup>9</sup>.

**Tableau 9 : Modifications de l'AUC et de la clairance rénale de l'aciclovir avec la cimétidine et le probénécide comparativement au traitement contrôle.**

Traitement	CIMETIDINE	PROBENECIDE
AUC	x 1,23	x 1,42
Clr	x 0,78	x 0,67

---

<sup>9</sup> Rappelons que  $Clr = \frac{Ae}{AUC}$ , où Ae est la quantité retrouvée dans les urines.

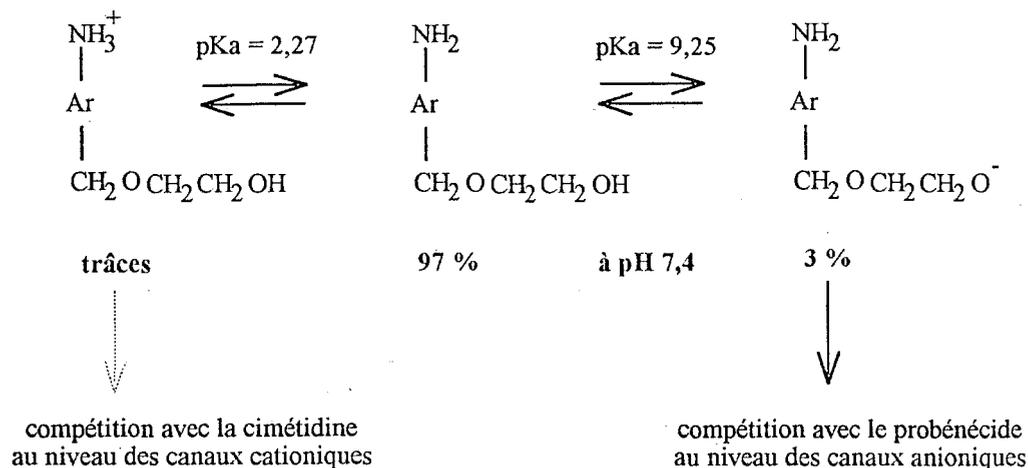
En effet, la clairance rénale de l'aciclovir est environ trois fois supérieure au débit de filtration glomérulaire dans le traitement contrôle, indiquant que les processus de sécrétion tubulaire jouent un rôle prépondérant dans l'excrétion rénale de l'aciclovir. Le probénécide réduit la clairance rénale de l'aciclovir de 33 %, résultat concordant avec celui de Laskin et al. (1982b). Cette réduction est probablement due à l'inhibition de la sécrétion tubulaire anionique de l'aciclovir.

L'aciclovir peut également être excrété par sécrétion tubulaire cationique puisqu'il inhibe le transport rénal de la créatinine qui met en oeuvre ce processus (Laskin et al. 1983). La cimétidine inhibant de façon compétitive la sécrétion tubulaire de cations organiques, elle pourrait de même inhiber celle de l'aciclovir.

La cimétidine est également un inhibiteur du métabolisme oxydatif assuré par certains cytochromes P450. Cependant, il est peu probable qu'elle intervienne dans l'oxydation de l'aciclovir en CMMG, celle-ci ne mettant pas en jeu les enzymes microsomales hépatiques (de Miranda et al. 1992). Le fait que l'augmentation de l'AUC de l'aciclovir corresponde à la diminution de sa clairance rénale suggère que le métabolisme de l'aciclovir n'est pas affecté de façon significative.

Les effets de la cimétidine et du probénécide sur la clairance rénale de l'aciclovir semblent être additifs. L'aciclovir plasmatique est présent sous forme anionique pour environ 3 %, la forme cationique n'étant présente qu'à l'état de traces ( $pK_a$  : 2,27 - 9,25). Ceci est cohérent avec l'hypothèse d'une compétition au niveau des processus de sécrétion tubulaire, le probénécide ayant un effet plus marqué que la cimétidine sur la clairance rénale de l'aciclovir. L'additivité de leurs effets au lieu de leur synergie pourrait s'expliquer par le fait que la forme cationique de l'aciclovir n'est présente qu'à l'état de traces. Donc même si un effet synergique existe, il ne sera pas suffisamment important pour être détectable.

**Figure 13 : Formes ioniques de l'aciclovir présentes dans le plasma (pourcentages calculés à partir des valeurs de pKa)**



Cependant, l'affinité de la forme anionique de l'aciclovir pour les protéines transporteuses impliquées dans la sécrétion tubulaire anionique n'est pas connue. Il est donc difficile de savoir si la réduction de 33 % de la clairance rénale sous l'action du probénécide est uniquement due à une compétition au niveau de ce processus, alors que la forme anionique de l'aciclovir ne représente que 3 % de l'aciclovir plasmatique (même en tenant compte du caractère dynamique de l'équilibre entre les formes ioniques). Le même raisonnement peut être tenu pour la cimetidine. De plus, le probénécide inhibe la clairance rénale de certains composés neutres tels que l'androstérone. Il n'est donc pas impossible qu'il inhibe également l'élimination de la forme neutre de l'aciclovir si celle-ci n'est pas éliminée uniquement par filtration glomérulaire.

Lorsqu'on compare la clairance rénale de l'aciclovir par intervalle de recueil, pour chaque traitement par rapport au traitement contrôle, la réduction de celle-ci est maximale pour le premier recueil (Figure 11). Cet effet correspond au délai d'apparition de l'effet inhibiteur maximal de la cimetidine et du probénécide, soit 2 - 2,5 h après l'administration du probénécide et 1 - 1,5 h après celle de la cimetidine. La réduction de

la clairance rénale s'amenuise progressivement par la suite. De sorte que l'effet de la cimétidine a pratiquement disparu au bout de huit heures, et celui du probénécide au bout de dix heures. Les concentrations plasmatiques de ces deux produits diminuant au cours de l'intervalle 0 - 10 h, les variations de la clairance rénale de l'aciclovir sont donc probablement liées à la variation de leurs concentrations plasmatiques. Ces résultats sont cohérents avec un processus d'inhibition compétitive. Cette hypothèse pourra être confirmée lorsque la recherche d'une éventuelle corrélation entre la clairance rénale de l'aciclovir et les concentrations de cimétidine et probénécide aura été faite.

Cette variation de la clairance rénale au cours du temps expliquerait également que la demi-vie d'élimination plasmatique n'ait pas été modifiée par la cimétidine, et qu'elle n'ait été augmentée que de 8 % par le probénécide (alors que la diminution de la clairance rénale globale était de 33 %). En effet, la réduction de la clairance rénale était maximale au cours des premières heures, alors que la demi-vie plasmatique était mesurée plus tardivement.

De nos jours, le probénécide est rarement utilisé en pratique clinique. Par contre, la plupart des diurétiques sont également excrétés dans les urines par ce mécanisme. Cependant, aux doses usuelles, ils ne modifient pas la cinétique de l'aciclovir.

Etant donné la variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique de l'aciclovir et son très large index thérapeutique, les variations observées au cours de cette étude ne sont pas cliniquement significatives et ne semblent pas nécessiter d'adaptation de posologie.

## CONCLUSION

Le valaciclovir, prodrogue de l'aciclovir, a été développé afin d'améliorer la biodisponibilité de l'aciclovir par voie orale. Il permet ainsi d'atteindre des concentrations plasmatiques d'aciclovir équivalentes à celles obtenues après administration intraveineuse de 5 à 10 mg/kg d'aciclovir, avec le même profil de tolérance.

Afin d'identifier des interactions médicamenteuses potentielles avec ce produit, un essai pharmacocinétique a été réalisé chez des volontaires sains pour étudier les effets potentiels du probénécide et de la cimétidine sur la cinétique du valaciclovir et de son métabolite l'aciclovir. Outre leurs effets inhibiteurs de certaines voies métaboliques, ces deux substances sont en effet des inhibiteurs compétitifs des transports actifs des anions et cations organiques respectivement.

Lors de cette étude en ouvert, à quatre bras, en chassé-croisé équilibré et randomisé, les sujets recevaient pour chaque bras une dose de valaciclovir et un traitement par la cimétidine, ou le probénécide, ou les deux associés, ou aucun de ces deux produits. Les paramètres pharmacocinétiques du valaciclovir et de l'aciclovir ont été déterminés pour chaque traitement.

Les résultats de cette étude ont montré que la cimétidine et le probénécide diminuent la vitesse de conversion du valaciclovir en aciclovir mais probablement pas la quantité totale métabolisée. Ils diminuent la clairance rénale de l'aciclovir; cette diminution est cohérente avec une inhibition compétitive de la sécrétion rénale. Ces modifications semblent être dues à une inhibition des transports membranaires actifs d'anions et de cations organiques au niveau des hépatocytes et des cellules tubulaires rénales. Elles n'affectent pas la très bonne tolérance du valaciclovir et de l'aciclovir et ne nécessitent pas d'adaptation posologique.

Au vu des résultats de cette étude, on peut en déduire que la biodisponibilité de l'aciclovir sera probablement peu modifiée par des substances diminuant la vitesse de conversion du valaciclovir en aciclovir. D'autre part, celles qui sont excrétées par sécrétion tubulaire cationique ou anionique sont susceptibles de réduire la clairance rénale de l'aciclovir par inhibition compétitive.

Il serait nécessaire de conforter ces hypothèses par différentes études tels que des études in vitro pour vérifier si le probénécide et la cimétidine ont un effet sur l'hydrolase responsable de la conversion du valaciclovir en aciclovir; et des études in vitro pour vérifier si la sécrétion tubulaire de l'aciclovir ne met pas en jeu d'autres processus en plus des transports anioniques et cationiques. Par ailleurs, il serait intéressant de déterminer l'AUC du valaciclovir de façon plus précise pour vérifier si la synergie observée au niveau statistique est réelle ou seulement due à un artéfact de mesure. Pour cela, soit une méthode de dosage plus sensible, soit la méthode des pools plasmatiques pondérés pourraient être utilisées.

D'autre part, le dosage de la CMMG urinaire permettrait de vérifier que le métabolisme de l'aciclovir n'est pas modifié.

## REFERENCES

ABERNATHY D.R., GREENBLATT D.J., AMEER B., SHADER R.I. Probenecid impairment of acetaminophen and lorazepam clearance. Direct inhibition of ether glucuronide formation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1985; 234 : 345-349.

BALFOUR H.H. Acyclovir. In *Antimicrobial Agents Annual* 1986, Peterson and Verhoef Eds, Elsevier Scienc Publishers; p.322-334.

BARRY D.W.; NUSINOFF-LEHRMAN S.; ELLIS M.N.; BIRON K.K.; FURMAN P.A. Viral resistance, clinical experience. *Scand.J.Infect.Dis.* 1985; 47 (Suppl.) : 155-164.

BEAUCHAMP L.; KRENITSKY T. Acyclovir prodrugs : the road to valaciclovir. *Drugs Fut.* 1993; 18 (7): 619-628.

BIRON K.K., ELION G.B. In vitro susceptibility of varicella zoster virus to acyclovir. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1980; 18: 443-447.

BLUM M.R., LIAO S.H.T., DE MIRANDA P. Overview of acyclovir pharmacokinetic disposition in adults and children. *Am.J.Med.* 1982; 73 (1A): 186-192.

BODEMAR G., NORLANDER B., WALAN A. Pharmacokinetics of cimetidine after single doses and during continuous treatment. *Clin.Pharmacokinet.* 1981; 6: 306-315.

BROWN G.R. Cephalosporin-probenecid drug interactions. *Clin. Pharmacokinet.* 1993; 24 (4): 289-300.

BURGESS E., BLAIR A., KRICH K., CUTLER R.E. Inhibition of renal creatinine secretion by cimetidine in humans. *Renal Physiol.* 1982; 5: 27-30.

BURNETTE T.C.; DE MIRANDA P. Metabolic disposition of BW256U87, the L-valyl ester of acyclovir, in the rat. *Antiviral Res.* 1992; 17 (Suppl. 1) : 118. [Abstract].

BURNETTE T.C., DE MIRANDA P. Purification and characterization of an enzyme from rat liver that hydrolyses 256U87, the L-valylester prodrug of acyclovir (ZOVIRAX®). *Antiviral Res.* 1993; 20 (Suppl. 1) : 115. [Abstract].

COLE N.L.; BALFOUR H.H. In vitro susceptibility of cytomegalovirus isolates from immunocompromised patients to acyclovir and ganciclovir. *Diag Microbiol Infect Dis* 1987, 6: 255-261.

COLLINS P.; OLIVER N.M. Sensitivity monitoring of herpes simplex virus isolates from patients receiving acyclovir. *J.Antimicrob.* 1986; 18 : 103-112.

CUNNINGHAM R.F., ISRAILI Z.H., DAYTON P.G. Clinical pharmacokinetics of probenecid. *Clin. Pharmacokinet.* 1981; 6 : 135-151.

DARBY G., LARDER B.A. The clinical significance of antiviral drug resistance. [4th forum in virology] *Res.Virol.* 1992; 143 : 115-148.

DE MIRANDA P., GOOD S.S., LASKIN O.L., KRASNY H.C., CONNOR J.D., LIETMAN P.S. Disposition of intravenous radioactive acyclovir. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1981; 30 : 662-672.

DE MIRANDA P., GOOD S. Biotransformation of acyclovir to 9-carboxymethoxymethylguanine. *Fed. Proc.* 1982; 41 : 1733. [Abstract].

DE MIRANDA P.; BLUM R. Pharmacokinetics of acyclovir after intravenous and oral administration. *J.Antimicrob.Chemother.* 1983; 12 (suppl.B): 29-37.

DE MIRANDA P., GOOD S.S., YARCHOAN R., THOMAS R.V., BLUM M.R., MYERS. C.E., BRODER S. Alteration of zidovudine pharmacokinetics by probenecid in patients with AIDS or AIDS-related complex. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1989; 46 : 494-500.

DE MIRANDA P., GOOD S.S. Species differences in the metabolism and disposition of antiviral nucleoside analogs: 1- Acyclovir. *Antiviral Chem.Chemother.* 1992; 3 (1): 1-8.

DORSKY D.I., CRUMPACKER C.S. Drugs five years later : Acyclovir. *Ann.Int.Med.* 1987; 107: 859-874.

DUBB J.W., STOTE R.M., FAMILIAR R.G., LEE K., ALEXANDER F. Effect of cimetidine on renal function in normal man. *Clin.Pharmacol.Ther.* 1978; 24 (1): 76-83.

EATON D.L., KLAASSEN C.D. Carrier mediated transport of the organic cation procainamide ethobromide by isolated rat liver parenchymal cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1978; 206 : 595-606.

ELION G.B., FURMAN P.A., FYFE J.A., DE MIRANDA P., BEAUCHAMP L., SCHAEFFER H.J. Selectivity of action of an antiherpetic agent, 9-(2-hydroxyethoxymethyl)guanine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1977 ; 74 (12) : 5716-5720.

ELION G.B. The biochemistry and mechanism of action of acyclovir. *J.Antimicrob.Chemother.* 1983, 12 (Suppl B): 9-17.

ENGLUND J.A., ZIMMERMAN M.E., SWIERKOSZ E.M., GOODMAN J.L., SCHOLL D.R., BALFOUR H.H. Herpes simplex virus resistant to acyclovir : a study in a tertiary care center. *Ann.Intern.Med.* 1990; 112 : 416-422.

FURMAN P.A., ST CLAIR M.H., FYFE J.A., RIDEOUT J.L., KELLER P.M., ELION G.B. Inhibition of Herpes simplex virus-induced DNA polymerase activity and viral DNA replication by 9-(2-hydroxyethoxymethyl)guanine and its triphosphate. *J.Virol.* 1979; 32 (1): 72-77.

FURMAN P.A., DE MIRANDA P., ST CLAIR M.H., ELION G.B. Metabolism of acyclovir in virus infected and uninfected cells. *Antimicrob. Agent Chemother.* 1981, 20 (4) : 518-524.

FURMAN P.A.; ST CLAIR M.H.; SPECTOR T. Acyclovir triphosphate is a suicide inactivator of the Herpes simplex virus DNA polymerase. *J.Biol.Chem.* 1984; 259 (15) : 9575-9579.

HEDAYA M.H., SAWCHUK R.J. Effect of probenecid on the renal and non-renal clearance of zidovudine and its distribution in cerebrospinal fluid in the rabbit. *J.Pharm.Sci.* 1989; 78 : 716-722.

HURAUX J.M., INGRAND D., AGUT H., FILLET A.M. La résistance clinique aux antiviraux. *La lettre de l'Infectiologue* 1992; 7(8) : 261-268.

JACOBSON M.A. Valaciclovir (BW256U87): The L-valyl ester of acyclovir. *J.Med.Virol.* 1993; Suppl.1: 150-153.

KENWRIGHT S., LEVI A.J. Impairment of hepatic uptake of rifamycin antibiotics by probenecid, and its therapeutic implications. *Lancet* 1973; 2 December : 1401-1405.

KORNHAUSER D.M., HENDRIX C.W., NERHOOD L.J., PETTY B.G., WOOD A.S., BARTLETT J.G., LIETMAN P.S. Probenecid and zidovudine metabolism. *Lancet* 1989; 26 August : 473-475.

LAMANNA J.C.; HARRINGTON J.F.; VENDEL L.M.; ABI-SALEH K; LUST W.D.; HARIK S.I. Regional blood-brain lactate influx. *Brain Res.* 1993; 614 (1-2): 164-170.

LASKIN O.L., LONGSTRETH J.A., WHELTON A., KRASNY H.C., KEENEY R.E., ROCCO L., LIETMAN P.S. Effect of renal failure on the pharmacokinetics of acyclovir. *Am.J.Med.* 1982a; 73 (1A): 197-201.

LASKIN O.L., DE MIRANDA P., KING D.H., PAGE D.A., LONGSTRETH J.A., ROCCO L., LIETMAN P.S. Effects of probenecid on the pharmacokinetics and elimination of acyclovir in humans. *Antimicrob.Agents Chemother.* 1982b; 21 : 804-807.

LASKIN O.L. Clinical pharmacokinetics of acyclovir. *Clin.Pharmacokinet.* 1983; 8(3) : 187-201.

LOUTON T.; KUHNZ W.; DIBBELT L.; KNUPPEN R. Weighted serum pools in comparison to the trapezoidal rule for estimating AUCs for ethinyl oestradiol. *Eur.J.Clin.Pharmacol.* 1994; 46: 77-81.

MARTINDALE. The Extra Pharmacopoeia 30th Edition. The Pharmaceutical Press.

MEYERS J.D.; REED E.C.; SHEPP D.H.; THORNQUIST M.; DANDLIKER P.S.; VICARY C.A.; FLOURNOY N.; KIRK L.E.; KERSEY J.H.; THOMAS E.D.; BALFOUR H.H. Acyclovir for prevention of cytomegalovirus infection and disease after allogeneic marrow transplantation. *N.Engl.J.Med.* 1988; 318: 70-75.

MILLER W.H., MILLER R.L. Phosphorylation of acyclovir (acycloguanosine) monophosphate by GMP kinase. *J.Biol.Chem.* 1980; 255: 7204-7207.

MILLER W.H., MILLER R.L. Phosphorylation of acyclovir diphosphate by cellular enzymes. *Biochem.Pharmacol.* 1982; 31: 3879-3884.

MUIRHEAD M.R., SOMOGYI A.A., ROLAN P.E., BOCHNER F. Effect of cimetidine on renal and hepatic drug elimination : studies with triamterene. *Clin.Pharmacol.Ther.* 1986; 40 : 400-407.

O'BRIEN J.J.; CAMPOLI-RICHARDS D.M. Acyclovir - An updated review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1989; 37: 233-309.

SCHAEFFER H.J., BEAUCHAMP L., DE MIRANDA P., ELION G.B., BAUER D.J., COLLINS P. 9-(2-hydroxyethoxymethyl)guanine activity against viruses of the herpes group. *Nature* 1978; 272: 583-585.

SHEPP D.H., DANDLIKER P.S., FLOURNOY N., MEYERS J.D. Sequential intravenous and twice daily oral acyclovir for extended prophylaxis of Herpes simplex virus infection in marrow transplant patients. *Transplantation* 1987; 43 (5): 654-658.

SMITH P.C., LAGENDIJK P.N., BOSSO J.A., BENET L.Z. Effect of probenecid on the formation and elimination of acyl glucuronides : studies with zomepirac. *Clin.Pharmacol.Ther.* 1985; 38 : 121-127.

SOMOGYI A., GUGLER R. Drug interactions with cimetidine. *Clin.Pharmacokinet.* 1982; 7: 23-41.

SOMOGYI A., MCLEAN A., HEINZOW B. Cimetidine-procainamide pharmacokinetic interaction in man : evidence of competition for tubular secretion of basic drugs. *Eur.J.Clin.Pharmacol.* 1983; 25 : 339-345.

SOMOGYI A.A., MUIRHEAD M.R. Pharmacokinetic interactions of cimetidine 1987. *Clin.Pharmacokinet.* 1987a; 12 : 321-366.

SOMOGYI A., STOCKLEY C., KEAL J., ROLAN P., BOCHNER F. Reduction of metformin renal tubular secretion by cimetidine in man. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1987b; 23 : 545-551.

SPECTOR R., LORENZO A.V. The effects of salicylate and probenecid on the cerebrospinal fluid transport of penicillin, aminosalicilic acid and iodide. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 1974; 188: 55-65.

ST CLAIR M.H., FURMAN P.A., LUBBERS C.M., ELION G.B. Inhibition of cellular  $\alpha$  and virally induced deoxyribonucleic acid polymerase by the triphosphate of acyclovir. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1980, 18 (5) : 741-745.

SULLIVAN V., TALARICOT C.L., STANAT S.C., DAVIS M., COEN D.M., BIRON K.K. A protein kinase homologue controls phosphorylation of ganciclovir in human cytomegalovirus-infected cells. *Nature* 1992, 358: 162-164.

VAN CRUGTEN J., BOCHNER F., KEAL J., SOMOGYI A. Selectivity of the cimetidine-induced alterations of the renal handling of organic substrates in humans. studies with anionic, cationic and zwitterionic drugs. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 1986; 236: 481-487.

VIDAL - Editions du Vidal

WADE J.C., HINTZ M., MCGUFFIN R.W., SPRINGMEYER S.C., CONNOR J.D., MEYERS J.D. Treatment of cytomegalovirus pneumonia with high-dose acyclovir. Acyclovir Symposium *Am.J.Med.* 1982; 73: 249-255.

WELLER S.; BLUM M.R.; DOUCETTE M.; BURNETTE T.; CEDERBERG D.M.; DE MIRANDA P.; SMILEY M.L. Pharmacokinetics of the acyclovir pro-drug valaciclovir after escalating single- and multiple-dose administration to normal volunteers. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1993; 54 (6) : 595-605.

## BIBLIOGRAPHIE

BRIDGEN D., WHITEMAN P. The mechanism of action, pharmacokinetics and toxicity of acyclovir - a review. *J.Infection* 1983; 6 (Supplement 1): 3-9.

DATTA A.K., COLBY B.M., SHAW J.E., PAGANO J.S. Acyclovir inhibition of Epstein-Barr virus replication. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 1980; 77 (9): 5163-5166.

FIELD H.J. Persistent Herpes simplex virus infection and mechanisms of virus drug resistance. *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.* 1989; 8 (8): 671-680.

GLOFF C.A., MAMELOK R.D., BENET L.Z. Organic anion transport by basal-lateral membranes : effect of p-aminohippurate and furosemide on each other's transport. *Pharmacology* 1988; 37 : 268-76

GLUCKMAN E.; LOTSBERG J.; DEVERGIE A.; ZHAO X.M.; MELO R. et al. Prophylaxis of herpes infections after bone-marrow transplantation by oral acyclovir. *Lancet* 1983; 2: 706-708.

GLUCKMAN E., MILPIED N., PRENTICE H.G., PARKE A., COGGON G.L. Oral valaciclovir (VALTREX ®) produces acyclovir exposure comparable to that following intravenous acyclovir in allogeneic BMT patients. *EBMT* 1994. [Abstract].

KELLER P.M., FYFE J.A., BEAUCHAMP L., LUBBERS C.M., FURMAN P.A., SCHAEFFER H.J., ELION G.B. Enzymatic phosphorylation of acyclic nucleoside analogs and correlations with antiherpetic activities. *Biochem.Pharmacol.* 1981; 30( 22): 3071-3077.

LASKIN O.L.; LONGSTRETH J.A.; SARAL R.; DE MIRANDA P.; KEENEY R.; LIETMAN P.S. Pharmacokinetics and tolerance of acyclovir, a new anti-herpes virus agent, in humans. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1982; 21: 393-398.

MOLIN L.; RUHNEK-FORSBECK M.; SVENNERHOLM B. One year acyclovir suppression of frequently recurrent genital herpes : a study of efficacy, safety, virus sensitivity and antibody response. *Scand.J.Infect.Dis.* 1991; 78 (Suppl.) : 33-39.

NUGIER F.; COLIN J.N.; AYMARD M.; LANGLOIS M. Occurrence and characterization of acyclovir-resistant herpes simplex virus isolates : report on a two-year sensitivity screening survey. *J.Med.Virol.* 1992; 36 (1): 1-12.

RICHARDS D.M.; CARMINE A.A.; BROGDEN R.N.; HEEL R.C.; SPEIGHT T.M. et al. Acyclovir : a review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1983; 26: 378-438.

SMEE D.F.; BOEHME R.; CHERNOW M.; BINKO B.P.; MATTHEWS T.R. Intracellular metabolism and enzymatic phosphorylation of 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl)guanine and acyclovir in Herpes simplex virus-infected and uninfected cells. *Biochem.Pharmacol.* 1985; 34 (7): 1049-1056.

SNOECK R.; DE CLERCQ E. Mécanismes d'action et de résistances aux agents antiviraux. *La lettre de l'Infectiologue* 1991; 6 (15) : 507-510.

TILSON H.H. Monitoring the safety of antivirals. The example of the acyclovir experience. *Am.J.Med.* 1988; 85 (Supplement 2A): 116-122.

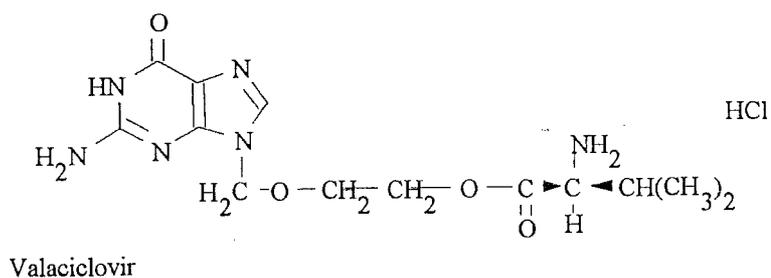
WALKENSTEIN S.S., DUBB J.W., RANDOLPH W.C., WESTLAKE W.J. STOTE R.M., INTOCCIA A.P. Bioavailability of cimetidine in man. *Gastroenterology* 1978; 74: 360-365.

WHITLEY R.J., GNANN J.W. Acyclovir : a decade later. *New Engl.J.Med.* 1992; 327 (11): 782-789.

## ANNEXES

- Annexe 1 Propriétés physicochimiques du valaciclovir
- Annexe 2 Propriétés physicochimiques de l'aciclovir
- Annexe 3 Propriétés physicochimiques de la cimétidine
- Annexe 4 Propriétés physicochimiques du probénécide
- Annexe 5 Mesure de l'AUC par la méthode du pool plasmatique pondéré

## ANNEXE 1 : PROPRIETES PHYSICOCHIMIQUES DU VALACICLOVIR



Formule brute :  $C_{13}H_{20}N_6O_4 \cdot HCl$

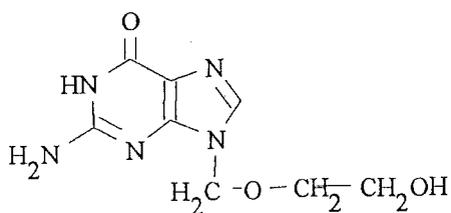
P.M. : 360,80 (324,34 pour la forme base)

pKa : 1,7 - 7,47 - 9,41

Solubilité : 174 mg/ml dans l'eau distillée à 25°C

Log P : -1,34 (octanol/tampon phosphate pH 7,4)

## ANNEXE 2 : PROPRIETES PHYSICOCHIMIQUES DE L'ACICLOVIR



Aciclovir

Formule brute : C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

P.M. : 225,2

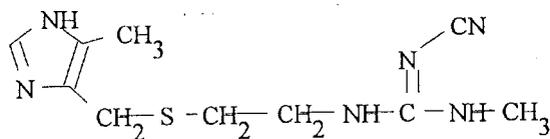
pKa : 2,27 et 9,25

Solubilité à 25°C : 1,32 mg/ml dans l'eau distillée

12,76 mg/ml dans HCl 0,1N

23,25 mg/ml dans NaOH 0,1N

### ANNEXE 3 : PROPRIETES PHYSICOCHIMIQUES DE LA CIMETIDINE



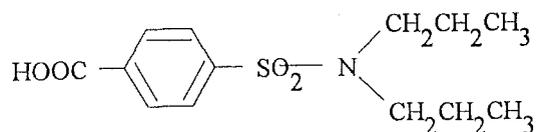
Formule brute : C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>S

P.M. : 252,34

pKa : 6,8

Solubilité à 20°C (mg/ml) :	acétonitrile	2,7 (24°C)	ether éthylique	0,01
	chloroforme	1,0	méthanol	122
	cyclohexane	<0,01	PEG 400	51
	éthanol	58,0	eau	5 (1,14% à 37°C)
	isopropanol	13,2	0,1N HCl	>250 à 37°C

#### ANNEXE 4 : PROPRIETES PHYSICOCHIMIQUES DU PROBENECIDE



Formule brute : C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>S

P.M. : 285,36

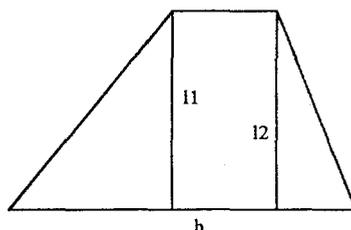
pKa : 3,4

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau  
soluble dans 25 volumes d'éthanol 95%  
soluble dans 12 volumes d'acétone  
soluble dans le chloroforme  
solubles dans les hydroxydes alcalins et l'hydrogénocarbonate de sodium  
insolubles dans les solutions diluées d'acides minéraux

## ANNEXE 5 : MESURE DE L'AUC PAR LA METHODE DU POOL PLASMATIQUE PONDERE (Louton et al. 1994)

Elle consiste à pooler le plasma des différents prélèvements d'un même sujet avec des volumes proportionnels au temps écoulé depuis le prélèvement précédent.

En effet, d'un point de vue mathématique, l'aire d'un trapèze est calculée par la formule  $1/2 b \times (l1 + l2)$ , où  $b$  est la base du trapèze et  $l1$  et  $l2$  les longueurs respectives de chacun des côtés du trapèze (perpendiculaires à la base).



Dans le cas d'un profil plasmatique, la base correspond au temps écoulé entre deux prélèvements ( $t2 - t1$ ) et les hauteurs du trapèze aux concentrations correspondantes  $C1$  et  $C2$ . Par exemple, dans le cas de prélèvements à 0 - 0,5 h - 1 h - 1,5 h - 2 h - 3 h et 4 h, l' $AUC_{(0-4 h)}$  serait calculée par :

$$\begin{aligned} AUC_{(0-4 h)} &= [1/2 \times 0,5 \times (C0 + C0,5)] + [1/2 \times 0,5 \times (C0,5 + C1)] + [1/2 \times 0,5 \times (C1 + \\ & C1,5)] + [1/2 \times 0,5 \times (C1,5 + C2)] + [1/2 \times 1 \times (C2 + C3)] + [1/2 \times 1 \times (C3 + C4)] \\ &= 0,25 \times C0 + 0,5 \times C0,5 + 0,5 \times C1 + 0,5 \times C1,5 + 0,75 \times C2 + 1 \times C3 + 0,5 \times C4 \end{aligned}$$

L'idée du pool plasmatique pondéré consiste à mélanger les prélèvements avec des volumes proportionnels aux coefficients (poids) correspondants. La concentration de ce mélange est proportionnelle à l'AUC calculée par la méthode des trapèzes. Multipliée par 4, c'est une estimation de l' $AUC_{(0-4 h)}$ .

La précision d'une méthode de dosage est moins bonne pour de faibles concentrations. Cette méthode permettrait donc de déterminer de façon plus fiable l'AUC d'une substance pour laquelle plusieurs prélèvements ont des concentrations proches de la limite de quantification.

Cependant, cette méthode a des limites. En effet, les faibles concentrations sont généralement observées lors de la phase d'élimination de la substance, donc lorsque les prélèvements sont espacés; alors que les fortes concentrations (autour du pic plasmatique) correspondent au moment où les prélèvements sont très rapprochés. Lors du poolage, il y aura donc des grands volumes avec une faible concentration et des petits volumes avec une fortes concentration. Si ceux-ci sont trop importants, la concentration du pool plasmatique risque d'être proche ou inférieure à la limite de quantification.

A U T O R I S A T I O N    D ' I M P R E S S I O N

S O U T E N A N C E

De la Thèse dont l'intitulé est :

INTERACTION PHARMACOCINETIQUE DU PROBENECIDE ET DE LA CIMETIDINE  
AVEC LE VALACICLOVIR ET SON METABOLITE L'ACICLOVIR.

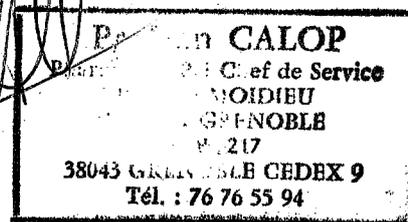
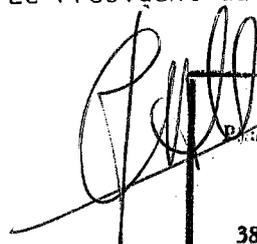
CANDIDAT : Mme MAILLOT Florence, épouse de BONY

VU

GRENOBLE, le

20/6/94

Le Président du Jury



VU

GRENOBLE, le 16 juin 1994

P/ Le Président de l'Université  
Joseph FOURIER GRENOBLE I  
Sciences. Technologie. Médecine

Le Directeur de l'UFR de Pharmacie

J. ROCHAT



## RESUME

Le valaciclovir est le L-valine ester de l'aciclovir, prodrogue développée pour améliorer la biodisponibilité de l'aciclovir après administration orale.

Les effets du probénécide et de la cimétidine sur la pharmacocinétique du valaciclovir et de l'aciclovir ont été étudiés chez 12 volontaires sains lors d'un essai en ouvert, à quatre bras, en chassé-croisé randomisé et équilibré.

Sous l'action de la cimétidine et du probénécide, la  $C_{max}$  et l'AUC du valaciclovir et de l'aciclovir ont été augmentées de façon significative, et la clairance rénale de l'aciclovir a été diminuée. La tolérance n'en a pas été affectée. Ces modifications de la cinétique du valaciclovir et de l'aciclovir semblent dues à une inhibition compétitive de la capture hépatique du valaciclovir et de la clairance rénale de l'aciclovir au niveau des mécanismes de transports membranaires anionique et cationique.

### Mots clefs :

Valaciclovir, aciclovir, cimétidine, probénécide, pharmacocinétique, interaction médicamenteuse, transport membranaire anionique, transport membranaire cationique.